

# Μεταβολικές διαταραχές

# Αντίσταση στην ινσουλίνη

## Δημητριάδης Γεώργιος

### Στοιχεία φυσιολογίας

**Η** διατήρηση της ομοιόστασης προϋποθέτει τη δυνατότητα μεταβολικής προσαρμογής των ιστών κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες. Εξασφαλίζεται μέσα στο πλαίσιο ενός πολύπλοκου συστήματος το οποίο ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ κατανάλωσης/αποθήκευσης ενέργειας και λήψης τροφής, με τη βοήθεια της ινσουλίνης και υπό τον έλεγχο του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών σε ινσουλίνη εκπληρούνται μέσω ενός εξαιρετικά συντονισμένου συνδυασμού έκκρισης και δράσης στους ιστούς-στόχους (κυρίως ήπαρ, μυϊκό και λιπώδη ιστό).<sup>1</sup>

Ο λιπώδης ιστός είναι πολύ παραπάνω από μια παθητική αποθήκη ενέργειας. Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν μεταβολικά υποστρώματα (ελεύθερα λιπαρά οξέα-NEFA, γλυκερόλη, γαλακτικό οξύ), ορμόνες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, κορτιζόλη) και κυτταροκίνες (λιποκίνες), μέσω των οποίων διαμορφώνεται ένα πλαίσιο επικοινωνίας μεταξύ των ιστών, ώστε να καθορίζεται ο βαθμός ευαισθησίας τους στην ινσουλίνη και να εξασφαλίζεται η ενεργειακή τους επάρκεια ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες. Οι διαδικασίες αποθήκευσης/κινητοποίησης του λίπους ρυθμίζονται μέσω της ινσουλίνης, με συνεχή έλεγχο από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και ταχύτατες αλλαγές στη μεταβολική ροή, όπως για παράδειγμα κατά τη μετάβαση από τη νηστεία στη μεταγευματική κατάσταση και το αντίθετο.<sup>1</sup>

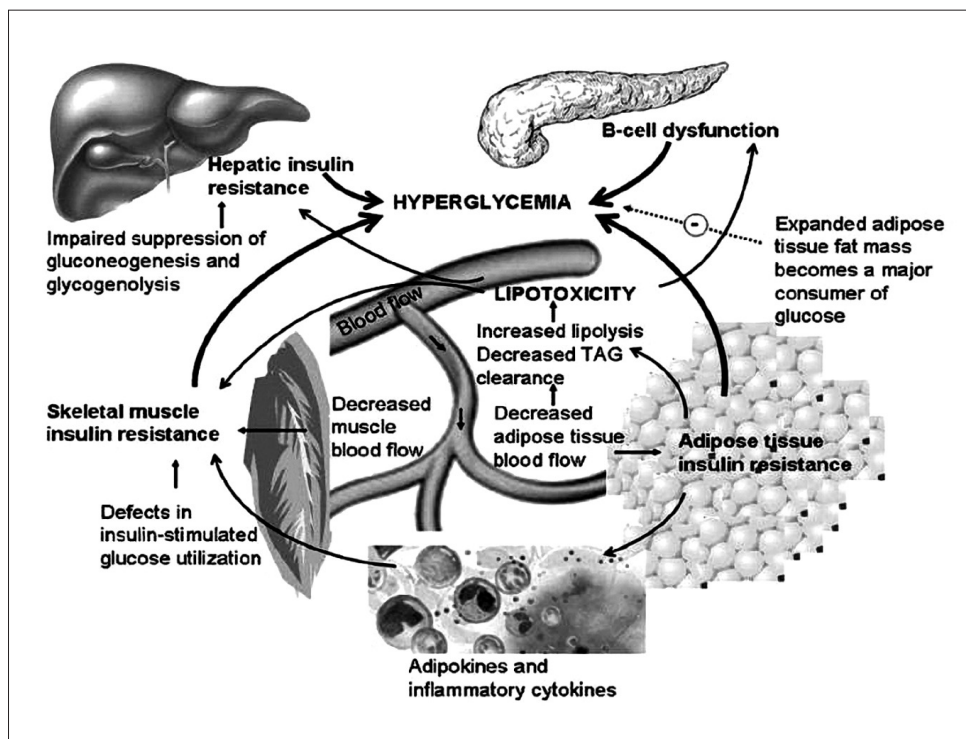
Ο λιπώδης ιστός ανταποκρίνεται στις μεταβολικές απαιτήσεις με τη βοήθεια δυο ενζύμων: 1) η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) διασπά τα τριγλυκερίδια του γεύματος σε NEFA, τα οποία εισέρχονται στο εσωτερικό των λιποκυττάρων για εστεροποίηση και αποθήκευση. Η δραστηριότητά της διεγείρεται από την ινσουλίνη. 2) Η ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL) διασπά τα αποθηκευμένα τριγλυκερίδια σε γλυκερόλη και NEFA, τα οποία αποδίδονται πίσω στην κυκλοφορία. Η δραστηριότητα της HSL καταστέλλεται από την ινσουλίνη και διεγείρεται από τις αντιϊνσουλινικές ορμόνες (κυρίως κορτιζόλη και κατεχολαμίνες).<sup>1,2</sup> Όταν η ινσουλίνη αδυνατεί να συντονίσει τις λειτουργίες της LPL και της HSL, τότε ο ρυθμιστικός ρόλος του λιπώδους ιστού στη διαχείριση των λιπιδίων καταργείται. Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη (όπως στην παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 – ΣΔτ2), η μειωμένη δραστηριότητα της LPL αποτρέπει την κάθαρση των τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία, ενώ η αυξημένη δραστηριότητα της HSL προκαλεί αύξηση της λιπόλυσης και υπερπαραγωγή NEFA.<sup>3</sup> Τα τριγλυκερίδια και τα NEFA κυριολεκτικά πλημμυρίζουν την κυκλοφορία και διηθούν άλλους ιστούς (όπως ήπαρ, σκελετικούς μύες και ενδοθηλιακά κύτταρα) βλάπτοντας τη λειτουργία τους.<sup>4</sup>

Προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία του μεταβολισμού είναι η γρήγορη και επαρκής διάχυση της ινσουλίνης και των μεταβολικών υποστρωμάτων

από τον αγγειακό χώρο προς τα κύτταρα. Αυτό εξασφαλίζεται με απευθείας δράση της ινσουλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και αύξηση της ροής του αίματος, με πρόκληση αγγειοδιαστολής (μέσω παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου - NO) και επιστράτευση τριχοειδών αγγείων. Κατά τη μεταγευματική περίοδο, η μέσω της ινσουλίνης αύξηση της ροής αίματος στο λιπώδη ιστό είναι καθοριστική για την επαρκή απόσυρση των λιπιδίων από την κυκλοφορία. Τα τριγλυκερίδια και τα NEFA, ως μεγάλα και υδρόφοβα μόρια, δεν διαχέονται εύκολα στο χώρο μεταξύ αγγείων και κυττάρων. Η αύξηση της ροής του αίματος είναι επομένως αναγκαία προϋπόθεση για να καταφέρουν να φθάσουν στα λιποκύτταρα και να αποθηκευθούν.<sup>1,2</sup>

### Μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ο πιο σημαντικός παράγων για την εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων. Οφείλεται στην αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, με βασική αιτία τη μακροχρόνια ανισορροπία μεταξύ της μεγάλης πρόσληψης και της μικρής κατανάλωσης θερμίδων. Η αύξηση της πρόσληψης θερμίδων υποχρεώνει το λιπώδη ιστό να υπερβεί κατά πολύ τις αποθηκευτικές του δυνατότητες και οδηγεί τα λιποκύτταρα σε μεταβολικό stress με ολέθρια αποτελέσματα.<sup>4</sup>



**Εικόνα 1:** Μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία. (TAG: τριγλυκερίδια, NEFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, από Mitrou P et al, *Hormones* 2013; 12: 201-13).

- **Η σημασία της κατανομής του λίπους**

Η κατανομή του σωματικού λίπους είναι από μόνη της σημαντικός παράγων ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη στους άλλους ιστούς. Το μεγαλύτερο μέρος των λιπιδίων αποθηκεύεται στον υποδόριο λιπώδη ιστό, σε διάφορες ανατομικές περιοχές οι οποίες διαφέρουν ως προς τα μεταβολικά τους χαρακτηριστικά. Σε αντίθεση με τον υποδόριο, ο ενδοκοιλιακός (σπλαχνικός) λιπώδης ιστός είναι μικρότερος μεν ανατομικός χώρος αποθήκευσης, εκφράζει όμως περισσότερα γονίδια κωδικοποίησης ορμονών και κυτταροκινών και είναι πιο λιπολυτικός και λιγότερο ευαίσθητος στην αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης. Οι διαφορές στα μεταβολικά χαρακτηριστικά των δυο αποθηκών και η εγγύτητα του ήπατος στο σπλαχνικό λίπος, εξηγούν γιατί η αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη αναπτύσσεται πρώτη στην εξέλιξη της παχυσαρκίας και δικαιολογεί το μεγαλύτερο μέρος των μεταβολικών διαταραχών που προκύπτουν.<sup>4</sup>

- **Ανάπτυξη φλεγμονής – Λιποτοξικότητα - Γλυκοτοξικότητα**

Η υπερφαγία και η αυξημένη προσφορά λιπιδίων για αποθήκευση προκαλεί υπερτροφία των λιποκυττάρων, χωρίς όμως παράλληλη αύξηση της τοπικής αγγειογένεσης. Οι συνθήκες ισχαιμίας και το μεταβολικό stress στα λιποκύτταρα (καταστάσεις «απειλής») ενεργοποιούν τη διαδικασία της φλεγμονής αποστέλλοντας «μηνύματα» μέσω έκκρισης λιποκινών (όπως DPP4, RBP4, MCP-1) και ορμονών, τα οποία επιστρατεύουν τα μακροφάγα της περιοχής. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, CRP και άλλες) με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία τοπικής αντίστασης στην ινσουλίνη, αύξηση της ενδοκυττάριας λιπόλυσης και απελευθέρωση NEFA. Η τελεολογική σημασία της τοπικής αντίστασης στην ινσουλίνη στο περιβάλλον των λιποκυττάρων, είναι να τα «προστατεύσει» ως ένα βαθμό, από τις συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις για λιποσύνθεση. Αν η υπερφαγία και η κατάσταση αυτή συνεχισθεί, δημιουργούνται νεκρώσεις λιποκυττάρων και περαιτέρω αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών, ορμονών (αύξηση κορτιζόλης αλλά μείωση αδιπονεκτίνης) και NEFA, τα οποία εισέρχονται πλέον στη συστηματική κυκλοφορία και διηθούν άλλους ιστούς (όπως ήπαρ, σκελετικούς μύες και πάγκρεας) προκαλώντας επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μείωση της έκκρισης ινσουλίνης (λιποτοξικότητα). Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και εμφάνιση ΣΔτ2 σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα.<sup>4-8</sup>

Οι σκελετικοί μύες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ινσουλινοεξαρτώμενη απόσυρση της γλυκόζης από την κυκλοφορία κατά τη μεταγευματική περίοδο.<sup>1,2</sup> Η διήθηση των μυϊκών κυττάρων από NEFA υπερφορτώνει το μεταβολισμό των μιτοχondρίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία οξειδωτικού stress (υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου). Η ενδοκυττάρια συσσώρευση των τοξικών προϊόντων μεταβολισμού των NEFA (κεραμίδια, διακυλ-γλυκερόλη) παρεμβαίνει σε στάδια-κλειδιά του καταρράκτη της μοριακής σηματοδότησης της ινσουλίνης και αναστέλλει

την ινσουλινοεξαρτώμενη μετατόπιση των GLUT4 μεταφορέων από τις εσωτερικές αποθήκες στην κυτταρική επιφάνεια, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης. Επιπρόσθετα, η εγκατάσταση χρόνιας υπεργλυκαιμίας προκαλεί γλυκοζυλίωση κυτταρικών πρωτεϊνών και περαιτέρω αύξηση του οξειδωτικού stress με αποτέλεσμα την επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (γλυκοτοξικότητα).<sup>4-10</sup>

Η λιπο- και η γλυκοτοξικότητα είναι σημαντικοί παθογενετικοί μηχανισμοί της δημιουργίας μακροαγγειοπάθειας: οι βλάβες τις οποίες προκαλούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών του μυοκαρδίου και της περιφερικής κυκλοφορίας, ενεργοποιούν τους μηχανισμούς φλεγμονής, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στο τοίχωμα των αγγείων.<sup>4,5,10</sup>

Εκτός από το λιπώδη ιστό, τα λιπίδια αποθηκεύονται και στα λιποσώματα, μικρά κυτταροπλασματικά οργανίδια κοντά στα μιτοχόνδρια, σε πολλά είδη κυττάρων. Στην παχυσαρκία, η υπερπροσφορά NEFA στο ήπαρ, ως συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη, οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους των λιποσωματίων (στεάτωση). Η διήθηση του ήπατος από λίπος, γνωστή ως «μη αλκοολική λιπώδης διήθηση» (NAFLD), έχει διεθνώς αυξητική πορεία, παράλληλη εκείνης της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2. Είναι μια εξαιρετικά σοβαρή κατάσταση η οποία, αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα και αποτελεσματικά, μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και καρκίνο ήπατος. Η παρουσία NAFLD στα άτομα με ΣΔτ2 επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσκολεύει σημαντικά τη μεταβολική ρύθμιση και σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας.<sup>11</sup>

- **Ροή του αίματος**

Η αντίσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ινσουλίνη οδηγεί σε μείωση της ροής του αίματος στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την κατάργηση του μόνου μηχανισμού απόσυρσης τριγλυκεριδίων και NEFA από την κυκλοφορία και την αυξημένη έκτοπη εναπόθεση λίπους σε άλλους ιστούς (ήπαρ, σκελετικούς μύες, μυοκάρδιο, νεφρούς).<sup>6,8</sup> Ενδιαφέρον είναι ότι, σε άτομα γενετικά προδιατεθειμένα για ΣΔτ2, η μειωμένη ροή αίματος στο λιπώδη και μυϊκό ιστό παρουσία ινσουλίνης είναι ήδη εγκατεστημένη από τα αρχικά στάδια της φυσικής πορείας εξέλιξης της νόσου, πολύ πριν την ανάπτυξη παχυσαρκίας και κλινικά έκδηλου ΣΔτ2.<sup>12,13</sup>

- **Υπερινσουλιναιμία**

Η υπερινσουλιναιμία είναι αποτέλεσμα της αναγκαστικής αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και των αυξημένων αναγκών, αλλά και της μειωμένης κάθαρσης της ινσουλίνης από τους νεφρούς και το ήπαρ. Η χρόνια υπερινσουλιναιμία: 1) επιδεινώνει δευτεροπαθώς την ήδη εγκατεστημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. 2) Προδιαθέτει σε μεταγευματικές υπογλυκαιμίες με αποτέλεσμα την έκκριση αντιϊνσουλινικών ορμονών και την επιδείνωση της γλυκο- και λιποτοξικότητας.

3) Αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οποίο έχει σημαντικό μερίδιο ευθύνης στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη  
4) Η υπερινσουλιναίμια και τα αυξημένα επίπεδα ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) στην παχυσαρκία μπορούν να προδιαθέσουν στην ανάπτυξη κάποιων μορφών καρκίνου. Επίσης, ευθύνονται για την αύξηση των μαλακών ιστών στην περιοχή του φάρυγγα, με αποτέλεσμα την απόφραξη των αεραγωγών κατά τον ύπνο και επεισόδια άπνοιας, παράγων σημαντικός για την επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω ιστικής υποξίας, κατακερματισμού του ύπνου και χρόνιου stress.<sup>4,14</sup>

• **Ο ρόλος του μικροβιώματος**

Το εντερικό μικροβίωμα περιέχει περίπου 100 φορές περισσότερες γενετικές πληροφορίες από το ανθρώπινο γονιδίωμα και φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2. Η υπόθεση αυτή ξεκίνησε όταν διαπιστώθηκε ότι το μικροβίωμα ατόμων με παχυσαρκία και ΣΔτ2 ήταν διαφορετικό εκείνου των μη-παχύσαρκων υγιών. Ο ρόλος του μικροβιώματος είναι πολλαπλός και αφορά, μεταξύ άλλων, τη διάσπαση συστατικών της τροφής και την αποκομιδή ενέργειας, ενώ συνεισφέρει στη ρύθμιση της εντερικής διαπερατότητας. Ένας από τους διαμεσολαβητές, μέσω των οποίων το μικροβίωμα εξασφαλίζει την ακεραιότητα του εντερικού τοιχώματος, είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (οξικό, προπιονικό και κυρίως βουτυρικό) τα οποία σχηματίζονται από τη δράση βακτηριδίων του παχέος εντέρου στους σύνθετους υδατάνθρακες/ανθεκτικά άμυλα που διαφεύγουν την πέψη στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Αποσταθεροποίηση της εντερικής διαπερατότητας με μεταβολή του φυσιολογικού μικροβιώματος (πχ με διατροφή πλούσια σε λίπος) οδηγεί σε αθρόα είσοδο στην κυκλοφορία λιποπολυσακχαριτών (συστατικά του τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηριδίων του εντέρου) με αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη (ιδιαίτερα στο λιπώδη ιστό).<sup>15</sup>

• **Γονίδια και περιβάλλον (μη θερμιδικό παράγοντες)**

Η αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων.<sup>4,10</sup> Είναι όμως ευνόητο ότι, αφού αλλαγές στη δεξαμενή των γονιδίων δεν μπορούν να ευθύνονται για την κατακόρυφη αύξηση της παχυσαρκίας τις τελευταίες δεκαετίες, αυτή πρέπει να αποδοθεί αποκλειστικά σε παράγοντες του περιβάλλοντος. Πέρα από τον εμφανή ρόλο της αυξημένης πρόσληψης θερμίδων στη δημιουργία παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, άλλοι παράγοντες – μόνοι ή σε συνδυασμό - είναι επίσης σημαντικοί: 1) το περιβάλλον του εμβρύου στη μήτρα κατά τη διάρκεια της κύησης, παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία μεταβολικών διαταραχών κατά την ενήλικη ζωή. Υποθρεψία του εμβρύου οδηγεί σε τροποποίηση της λογικής με την οποία το ΚΝΣ οφείλει να ελέγχει το μεταβολισμό σε ιστούς-στόχους της ινσουλίνης (όπως οι σκελετικοί μύες), ευνοώντας τη χρησιμοποίηση

άλλων υποστρωμάτων για κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών και όχι γλυκόζης (λογική αντίστασης στην ινσουλίνη). Η παχυσαρκία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα στην ενήλικη ζωή επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνουν κατακόρυφα τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2.<sup>16</sup>

2) Το έντονο και χρόνιο stress (μαζί με την κατάθλιψη και το άγχος τα οποία προκαλεί) και οι διαταραχές του ύπνου (λίγος ή διακοπτόμενος ύπνος) συνδέονται μηχανιστικά μεταξύ τους και ευνοούν την ανάπτυξη παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη με κοινούς μηχανισμούς, οι οποίοι κυριολεκτικά διαλύουν τους κερκάδιους ρυθμούς του μεταβολισμού και το σύστημα της ομοιόστασης.<sup>4,17</sup> Το χρόνιο stress ενεργοποιεί τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η αύξηση της νοραδρεναλίνης και της κορτιζόλης (ισχυρών αντιϊνσουλινικών και λιπολυτικών ορμονών) προκαλούν αντίσταση του μυϊκού ιστού και του ήπατος στην ινσουλίνη, διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης και αγγειοσύσπαση των αρτηριδίων στους ιστούς (κατάσταση ισχαιμίας), με αποτέλεσμα υπέρταση και βλάβες στο καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς.<sup>1,4,18</sup> Ο ύπνος, σύμφωνα με το βιολογικό μας ρολόι, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία του μεταβολισμού και τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης. Με την έλλειψη και την κακή ποιότητα του ύπνου, αποστέλλονται λανθασμένα μηνύματα στο ΚΝΣ ότι υπάρχει ανάγκη να παραμένει κανείς δραστήριος, άρα χρειάζεται περισσότερη ενέργεια. Η επακόλουθη μείωση της λεπτίνης και η αύξηση της γκρελίνης και της κορτιζόλης στην κυκλοφορία αυξάνουν το αίσθημα της πείνας, την πρόσληψη θερμίδων, και ευνοούν την αποθήκευση ενέργειας, τη συσσώρευση λίπους και την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>4,17,18</sup>

3) Η έλλειψη άσκησης και η καθιστική ζωή. Η διατήρηση των σκελετικών μυών σε καλή φυσική κατάσταση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης σε αυτόν το μεταβολικά σημαντικό ιστό.<sup>1,2</sup> Η συστηματική άσκηση αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, εξασφαλίζει το φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, βελτιώνει τη ψυχική διάθεση και μειώνει το stress, ενισχύει το καρδιαγγειακό σύστημα και συμβάλλει στη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους.<sup>19</sup> Δεδομένης της σημασίας των σκελετικών μυών στην πρόσληψη της γλυκόζης κατά τη μεταγευματική περίοδο, η καθιστική ζωή συνιστά έναν εξαιρετικά σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και συνδέεται στενά με όλες τις μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας.<sup>4,19</sup>

4) Η μόλυνση της ατμόσφαιρας είναι πλέον ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ρύποι της ατμόσφαιρας αντιπροσωπεύουν ένα «κοκτέιλ» από ρύπους σε στερεά (μικρά σωματίδια τα οποία εισπνέονται και φθάνουν βαθιά στους πνεύμονες) και αέρια μορφή (διοξειδίο αζώτου / θείου, όζον, μονοξειδίο του άνθρακα). Οι πιο επικίνδυνοι για την εμφάνιση ΣΔτ2 και καρδιαγγειακών επιπλοκών είναι οι πρώτοι, και το πράττουν με δυο μηχανισμούς: α) μετά την εισπνοή, παραμένουν στους πνεύμονες και προκαλούν καταστροφική κυττάρων τα οποία, για να αμυνθούν στο «ξένο εισβολέα», παράγουν

φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες ξεφεύγουν στην κυκλοφορία του αίματος και φθάνουν στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ, όπου προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη. β) κάποια από τα εισπνεόμενα σωματίδια διασχίζουν τους πνεύμονες και περνούν κατευθείαν στην κυκλοφορία του αίματος. Εκεί προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων προκαλώντας αθηρωμάτωση και θρομβώσεις. Με τους δυο αυτούς μηχανισμούς, οι εισπνεόμενοι ατμοσφαιρικοί ρύποι, αν συνυπάρχει παχυσαρκία και καθιστική ζωή, αυξάνουν κατακόρυφα τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.<sup>4,10</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Δημητριάδης Γ, Μαράτου Ε, Μουστάτσου Π. Οι δράσεις της ινσουλίνης και των άλλων ορμονών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Στο «Σύγχρονη Διαβητολογία», Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Ιατρικές Εκδόσεις Σελίδα, Αθήνα 2019; 49-82.
2. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis S. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(Suppl 1): S52-9.
3. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Maratou E, Komesidou V, Papakonstantinou A, Sidossis L, Tountas N, Katsilambros N, Economopoulos T, Raptis S, Dimitriadis G. Rates of lipid fluxes in adipose tissue in-vivo after a mixed meal in morbid obesity. *Int J Obesity* 2010; 34: 770-4.
4. Heymsfield S, Wadden T. Mechanisms, pathophysiology and management of obesity. *New Engl J Med* 2017; 376: 254-66.
5. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 306-15.
6. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Maratou E, Papakonstantinou A, Komesidou V, Sidossis L, Tountas N, Katsilambros N, Economopoulos T, Raptis S, Dimitriadis G. Rates of glucose uptake in adipose tissue and muscle in-vivo after a mixed meal in women with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2958-61.
7. Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Boutati E, Komesidou V, Papakonstantinou A, Raptis S, Dimitriadis G. Skeletal muscle insulin resistance in morbid obesity: the role of interleukin-6 and leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 484-9.
8. Mitrou P, Raptis S, Dimitriadis G. Insulin action in morbid obesity: a focus on muscle and adipose tissue. *Hormones* 2013; 12: 201-13.
9. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity Res Clin Pract* 2013; 7: 330-41.
10. Murea M, Ma L, Freedman B. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Rev. Diab Studies* 2012; 9: 6-22.
11. Tilg H, Moschen A, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Rev Gastroenterology & Hepatology* 2016; doi:10.1038/nrgastro.2016.147.



12. Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Boutati E, Panagiotakos D, Economopoulos T, Raptis S. Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 3128-30.
13. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis A, Raptis S. Increases in muscle blood flow after a mixed meal are decreased at all stages of type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2012; 76: 825-30.
14. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med* 2013; 7: 14-24.
15. Cox A, West N, Cripps A. Obesity, inflammation and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 207-15.
16. Jiang X, Ma H, Wang Y, Liu Y. Early life factors and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013:485082. doi: 10.1155/2013/485082.
17. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-57.
18. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Sasson S, Young M, Krause U, Bevan S, Piva T, Wegener G, Newsholme E. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J* 1997; 321: 707-11.
19. Philippou A, Chryssanthopoulos C, Maridaki M, Dimitriadis G, Koutsilieris M. Exercise Metabolism in Health and Disease. In "Cardiorespiratory Fitness in Cardiometabolic Diseases", P. Kokkinos P, Narayan P (editors), Springer Nature Switzerland AG 2019; 57-96, [https://doi.org/10.1007/978-3-030-04816-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-04816-7_5).

# Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

## Καπάνταης Ευθύμιος

**Η** παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη ποσότητα λευκού λιπώδη ιστού, η οποία επιφέρει σημαντικές μεταβολικές διαταραχές στον οργανισμό. Η ύπαρξη αυξημένης ποσότητας λίπους και ιδιαίτερα σπλαχνικού λίπους, έχει αναγνωριστεί από πολλών ετών ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η περίσσεια της προσλαμβανόμενης ενέργειας, αποθηκεύεται με τη μορφή τριγλυκεριδίων στα λευκά λιποκύτταρα, διογκώνοντας τη σταγόνα λίπους όπου και αποθηκεύονται. Η σημαντική αύξηση του μεγέθους της, προκαλεί απώθηση των οργανιδίων και του πυρήνα των λιποκυττάρων στην περιφέρεια, δημιουργώντας έτσι ενδοκυττάρια υποξία και stress στη λειτουργία των οργανιδίων και κυρίως του ενδοπλασματικού δικτύου. Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια την εμφάνιση στο λιποκύτταρο χρόνιας χαμηλής δραστηριότητας φλεγμονή και ινσουλινοαντίσταση.<sup>1</sup>

Η δημιουργηθείσα υποξία, δηλαδή η χαμηλή τάση του οξυγόνου, επάγει τον παράγοντα HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1), ο οποίος με τη σειρά του τροποποιεί την έκφραση 1.300 περίπου γονιδίων εντός του λιποκυττάρου, όπως πχ αύξηση της σύνθεσης των GLUT1, με τους οποίους η είσοδος και η χρησιμοποίηση της γλυκόζης αυξάνεται στα υποξαιμικά λιποκύτταρα με αντίστοιχες αυξήσεις στην παραγωγή γαλακτικού οξέος. Επίσης, σημαντικό στοιχείο είναι ότι η υποξία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη στα λιποκύτταρα και οδηγεί στην ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός του λιπώδους ιστού, γεγονός που επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα υποξία ακόμα περισσότερο. Επιπρόσθετα, η υποξία συνοδεύεται από μειωμένη παραγωγή αντιπνεκτίνης και αυξημένη παραγωγή λεπτίνης, IL-6, PAI-1, TNF-α, VEGF, δηλαδή από κυτταροκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονώδη διεργασία.<sup>2</sup>

Όταν λόγω του χρόνιου ενεργειακού ισοζυγίου λοιπόν υπάρξει σημαντική αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων, μέχρι 3 ή και 4 φορές του αρχικού μεγέθους τους, τότε λόγω της αναφερθείσας υποξίας και δυσπραγίας τους, τα λιποκύτταρα εκκρίνουν (κύρια παρακρινική δράση) αγγειογενετικούς παράγοντες, που προκαλούν νεοαγγειογένεση, με όχι κλασσικό τοίχωμα και ενδοθηλίο, αλλά και παράγοντες φλεγμονής, όπως TNFα ή MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) που προσελκύει την έλευση μακροφάγων, που και αυτά με τη σειρά τους εκκρίνοντας TNFα, IL-1β, IL-6, NF-kB κλπ, επιδεινώνουν το αναπτυσσόμενο stress και το μετατρέπουν σε οξειδωτικό stress, με επακόλουθο τη βλάβη του ενδοθηλίου και την επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης.<sup>3</sup>

Από τον φλεγμόντα λιπώδη ιστό παράγονται υψηλά επίπεδα TNFα, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα στα διευρυμένου μεγέθους λιποκύτταρα την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, που με τη σειρά της προκαλεί μειωμένη εστεροποίηση των λιπαρών οξέων και αυξημένη λιπόλυση. Τα επίπεδα GLUT4, LPL και PPARγ πρωτεΐνης εξασθενούνται από τον TNFα, με αποτέλεσμα τη

μειωμένη μεταφορά γλυκόζης και την μειωμένη εστεροποίηση λιπαρών οξέων. Ο TNFα έχει επίσης διεγερτική επίδραση στη λιπόλυση αυξάνοντας τα επίπεδα της cAMP και ενεργοποιώντας τη HSL.<sup>4</sup> Συνέπεια αυτών, είναι μεγάλη ποσότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων να κατακλύζουν την πυλαία φλέβα και μέσω αυτής να φθάνουν στο ήπαρ, όπου εμποδίζουν τη σύνδεση της ενδογενούς ινσουλίνης με τον υποδοχέα της στα ηπατοκύτταρα και έτσι να δημιουργείται η ινσουλινοαντίσταση του ήπατος.<sup>5</sup>

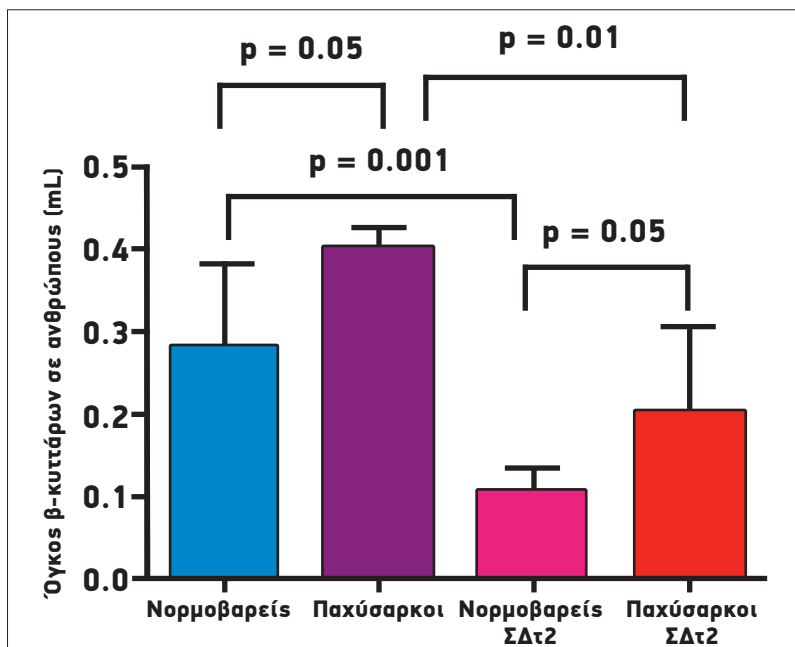
Ένα χαρακτηριστικό που έχει αναγνωριστεί στους ανθρώπους είναι η ικανότητα του παγκρέατός τους να αντισταθμίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αύξηση της μάζας των β-κυττάρων και επομένως με αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης.<sup>6</sup>

Τα β-κύτταρα βρίσκονται στο πάγκρεας μέσα στα νησίδια του Langerhans, τα οποία είναι μικρές συστάδες ενδοκρινών κυττάρων και αποτελούν περίπου το 2% της ολικής μάζας του παγκρέατος. Τα νησίδια του Langerhans αποτελούνται από πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων των β-κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη, των α-κυττάρων που παράγουν γλυκαγόνη και μερικών άλλων λιγότερων σε αριθμό κυττάρων που παράγουν σωματοστατίνη και παγκρεατικό πολυπεπτίδιο.<sup>7</sup> Η ποσότητα της ινσουλίνης που εκκρίνεται, ως απόκριση στις μεταβολικές ανάγκες, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων η σωστή ανίχνευση των θρεπτικών και ορμονικών σημάτων, όπως επίσης και η επαρκής σύνθεση και έκκρισή της και βέβαια ο ικανός και επαρκής αριθμός λειτουργικών β-κυττάρων. Αν και όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι σημαντικοί, η απόκριση ουσιαστικά επικεντρώνεται στον αριθμό των λειτουργικών β-κυττάρων.<sup>7</sup>

Ο αριθμός των β-κυττάρων στο πάγκρεας μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με διάφορους τρόπους, χρησιμοποιώντας ιστολογική ανάλυση. Συνολικά ο όγκος των β-κυττάρων μπορεί να εκτιμηθεί με μέτρηση της επιφάνειας των νησιδίων στα διάφορα παγκρεατικά τμήματα. Αυτή η ποσότητα β-κυττάρων μπορεί στη συνέχεια να διορθωθεί ως προς την ολική περιοχή της παγκρεατικής διατομής, δίνοντας ένα κλασματικό ποσοστό. Εναλλακτικά, η περιοχή των β-κυττάρων διορθώνεται για το συνολικό βάρος του παγκρέατος, δίνοντας μια εκτίμηση της μάζας των β-κυττάρων. Οι όροι μάζα β-κυττάρων και όγκος β-κυττάρων χρησιμοποιούνται εναλλακτικά στη βιβλιογραφία για προσδιορισμό του συνολικού αριθμού των β-κυττάρων στο πάγκρεας. Το μεμονωμένο μέγεθος των β-κυττάρων και ο αριθμός τους μπορούν επίσης να μετρηθούν ως ένας τρόπος για να γίνει διάκριση μεταξύ υπερπλασίας και υπερτροφίας των β-κυττάρων.<sup>7</sup> Η υπερτροφία και η νεογένεση των β-κυττάρων, που μπορούν να συνεισφέρουν σε αλλαγές γενικά στη μάζα τους, φαίνεται ότι αυτές είναι η αντισταθμιστική απάντηση του οργανισμού στην παχυσαρκία.<sup>7</sup>

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 έχουν μειωμένη μάζα β-κυττάρων σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα με παρόμοιο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), δηλαδή παρόμοιο σωματικό βάρος. Στην πραγματικότητα, φαίνεται ότι υπάρχει ένα κατώφλι από το οποίο η γλυκόζη αίματος νηστείας αυξάνεται, εάν η μάζα β-κυττάρων είναι λιγότερο από περίπου 1,1% της ολικής μάζας

του παγκρέατος.<sup>8</sup> Μελέτη αυτοψίας σε νεκροτομηθέντα άτομα αποκάλυψε δύο βασικά σημεία για τη μάζα των β-κυττάρων στους ανθρώπους. Πρώτον, η μάζα των β-κυττάρων αυξάνεται σε παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα και δεύτερον, υπάρχει μειωμένη μάζα β-κυττάρων σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 είτε είναι φυσιολογικού σωματικού βάρους είτε είναι παχύσαρκα.<sup>9</sup>

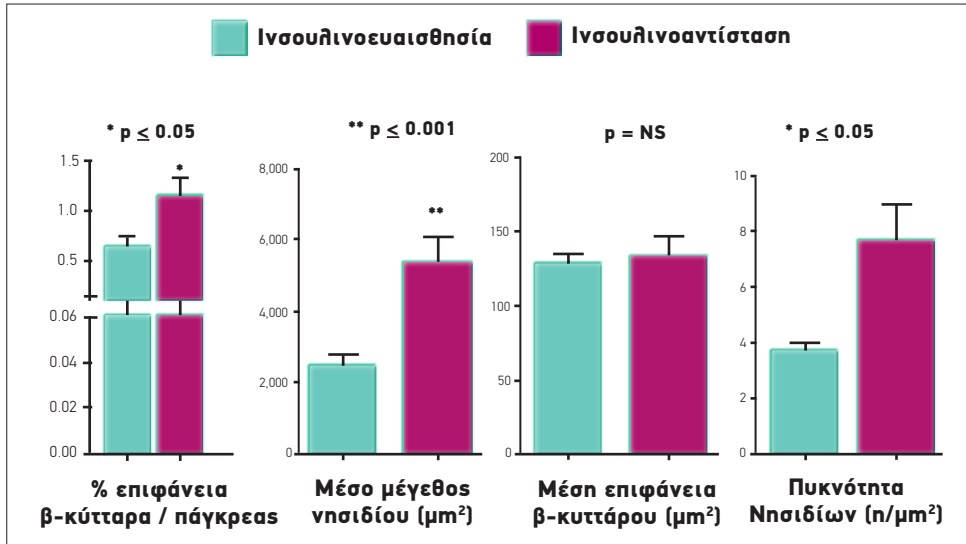


**Σχήμα 1:** Διαφορές στον όγκο των β-κυττάρων σε ανθρώπους. Στην παχυσαρκία υπάρχει μια μεγέθυνση του όγκου των β-κυττάρων. Ωστόσο, τα άτομα με διαβήτη τύπου 2, είτε είναι παχύσαρκα είτε όχι, έχουν συνολικά μειωμένο όγκο β-κυττάρων.<sup>8</sup>

Δεν γνωρίζουμε επακριβώς τι ρυθμίζει την αύξηση της μάζας των β-κυττάρων στην παχυσαρκία, στον άνθρωπο. Δυστυχώς, έχουμε πολύ περιορισμένα εργαλεία για τη μελέτη των β-κυττάρων στους ανθρώπους. Λόγω του μικρού μεγέθους των νησιδίων, την έλλειψη καλών δεικτών στην κυτταρική τους επιφάνεια και η οπισθοπεριτοναϊκή θέση του παγκρέατος, δεν επιτρέπουν την ακριβή απεικόνιση της μάζας των νησιδίων ή των β-κυττάρων σε ζωντανούς ανθρώπους. Η βιοψία του παγκρέατος δεν είναι επίσης μια λογική μέθοδος για 2 λόγους. Πρώτον, υπάρχουν διαφορετικές πυκνότητες νησιδίων στις διάφορες περιοχές του παγκρέατος, οπότε ο ακριβής προσδιορισμός της μάζας των β-κυττάρων θα απαιτούσε τη λήψη πολλαπλών δειγμάτων καθ' όλη την έκταση του οργάνου και δεύτερον, η βιοψία του παγκρέατος είναι μια διαδικασία που μπορεί να οδηγήσει σε παγκρεατίτιδα, γεγονός που είναι ένας μη αποδεκτός κίνδυνος σε υγιή άτομα.<sup>10</sup>

Παρόλα αυτά, γνωρίζουμε σήμερα ότι η μάζα των β-κυττάρων έχει δυναμική και ικανότητα σε προσαρμογή τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις, με σκοπό τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Μελέτες

σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι ο αριθμός και η μάζα των β-κυττάρων αυξάνονται προσαρμοστικά στην παχυσαρκία, δηλαδή σε αύξηση της ινσουλινοαντίστασης.<sup>11</sup>



**Σχήμα 2:** Αυξημένο μέγεθος και αυξημένη πυκνότητα σε β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans, αλλά ίδιο μέγεθος β-κυττάρου σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση σε σχέση με άτομα με ινσουλινοευαισθησία.

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η αύξηση σε μέγεθος των νησιδίων του παγκρέατος οφείλεται σε αυξημένο αριθμό β-κυττάρων (δηλαδή υπερπλασία) και όχι σε αυξημένο μέγεθος.<sup>11</sup> Επίσης, τα μη διαβητικά άτομα με ΔΜΣ 26-40 kg/m<sup>2</sup> έχουν μάζα β-κυττάρων αυξημένη κατά 20% σε σχέση με τα άτομα με ΔΜΣ <25 kg/m<sup>2</sup>, καθώς επίσης η μάζα των β-κυττάρων είναι αυξημένη κατά 50% στα μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τα αντίστοιχα νορμοβαρή, ενώ αντίθετα η μάζα των β-κυττάρων είναι μειωμένη κατά 35% στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με αυτή των ευγλυκαιμικών ατόμων.

Σε επιβαρυνμένο γονιδιακό υπόστρωμα και με την επίδραση του περιβάλλοντος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη λήψη υπερθερμιδικής τροφής και έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και άσκησης, έχουμε την εμφάνιση υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και παχυσαρκίας, έχουμε δηλαδή την εμφάνιση αυξημένης ινσουλινοαντίστασης, που απαιτεί ικανότητα για μεγαλύτερη δραστηριότητα (έκκριση ινσουλίνης) από τα β-κύτταρα. Είναι προφανές ότι η αποτυχία αυτής της ικανότητας των β-κυττάρων να αντισταθμίσουν την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγεί σε προοδευτική υπεργλυκαιμία και στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2.

Όλα τα προαναφερθέντα ερμηνεύουν γιατί το 90% περίπου των διαβητικών τύπου 2 έχουν σωματικό βάρος μεγαλύτερο του φυσιολογικού και μάλιστα το 60% είναι παχύσαρκοι. Μελέτες δείχνουν ότι άνδρες ή γυναίκες με ΔΜΣ ≥35 kg/m<sup>2</sup> έχουν 42 φορές και 93 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο

να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2, σε σχέση με άνδρες με  $\Delta\text{Μ}\Sigma < 23 \text{ kg/m}^2$  και γυναίκες με  $\Delta\text{Μ}\Sigma < 22 \text{ kg/m}^2$ , αντίστοιχα. Σημαντικό στοιχείο στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 δεν είναι μόνο η παρουσία της παχυσαρκίας, αλλά ο βαθμός της και τα χρόνια ύπαρξής της. Δηλαδή, όσο μικρότερη η ηλικία στην οποία το άτομο καθίσταται παχύσαρκο και όσο μεγαλύτερος ο βαθμός της παχυσαρκίας τόσο και πιο αυξημένος και ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται με την ταχεία άνοδο και ανάλογα με το ποσό της ανόδου του σωματικού βάρους των τελευταίων 10-12 χρόνων. Επιπρόσθετη επιβαρυντική επίδραση στο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 έχει η κεντρική κατανομή του λίπους, δηλαδή όσο μεγαλύτερη η ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους τόσο πολλαπλασιάζεται ο κίνδυνος.

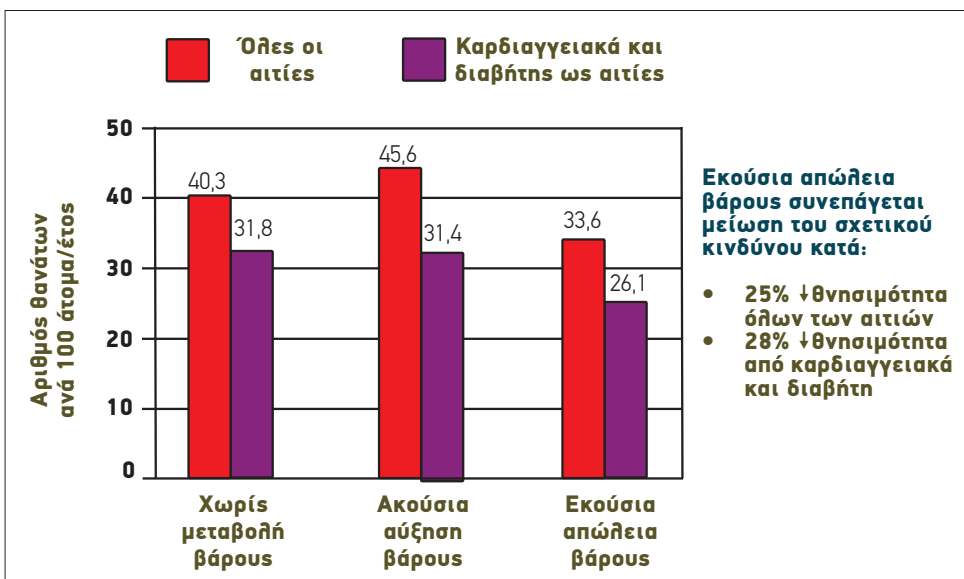
Αυτή η αδιαμφισβήτητη σχέση της παχυσαρκίας με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 δεν είναι άμοιρη κινδύνων. Η ύπαρξη παχυσαρκίας στα διαβητικά άτομα επιδεινώνει όλους τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή δυσκολεύει τη γλυκαιμική ρύθμιση αφού απαιτεί περισσότερη και πολυπλοκότερη φαρμακευτική αγωγή, αυξάνει επιπρόσθετα την αρτηριακή πίεση και την ανάγκη για ρύθμισή της με μεγαλύτερες δόσεις αντιυπερτασικών, αυξάνει την ολική χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, ενώ μειώνει σημαντικά την HDL-χοληστερόλη, αναγκάζοντας το άτομο να λαμβάνει περισσότερη και ισχυρότερη υπολιπιδαιμική αγωγή.<sup>12</sup> Αυτά σε συνδυασμό με την επιδείνωση που επιφέρει η παχυσαρκία στην ήδη μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα των διαβητικών τύπου 2, αυξάνεται ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου και μάλιστα ο κίνδυνος είναι πιο μεγάλος όσο μεγαλύτερος είναι ο  $\Delta\text{Μ}\Sigma$ . Επίσης, τα παχύσαρκα σε σχέση με τα νορμοβαρή τύπου 2 διαβητικά άτομα έχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν ένα έμφραγμα μυοκαρδίου, θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο, όπως και οποιοδήποτε άλλο καρδιαγγειακό θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο συμβάν. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μέτρια και σοβαρή παχυσαρκία αυξάνει την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε τύπου 2 διαβητικά άτομα με στεφανιαία νόσο.

Εκτός των καρδιαγγειακών επιβαρύνσεων που επιφέρει η παχυσαρκία στο διαβήτη τύπου 2, επιφέρει και σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης άλλων σοβαρών παθήσεων όπως είναι ο καρκίνος. Οι παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2 σε σχέση με τους αντίστοιχους νορμοβαρείς εμφανίζουν συχνότερα ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως πχ ο καρκίνος του ήπατος, των χοληφόρων, στις γυναίκες του ενδομητρίου, του μαστού κλπ. Σε μελέτη με 11.427 άτομα με διαβήτη τύπου 2 και μέση παρακολούθηση για 15,8 χρόνια, αποδείχτηκε ότι όσο μεγαλύτερος ο  $\Delta\text{Μ}\Sigma$  των διαβητικών ατόμων τόσο μεγαλύτερη η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια, από καρκίνο και βέβαια τόσο μεγαλύτερη η ολική θνησιμότητα, δηλαδή η θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο.<sup>13</sup>

Η εκούσια απώλεια βάρους στα παχύσαρκα τύπου 2 διαβητικά άτομα είναι μια πολύ δραστικά ευεργετική θεραπευτική προσέγγιση, που δεν θα πρέπει να παραλείπεται από κανένα θεραπευτικό σχήμα. Κάθε θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να έχει ως βάση της τη σύσταση και επιμονή για επίτευξη ενός χαμηλότερου βάρους όσο το δυνατόν πλησιέστερο στο

φυσιολογικό. Και τούτο διότι η απώλεια βάρους επιφέρει άμεσα βελτίωση της γλυκαιμίας και βελτίωση της συμπτωματολογίας από την υπεργλυκαιμία. Σε μακροχρονιότερη βάση, η απώλεια βάρους προκαλεί σημαντική μείωση της ινσουλινοαντίστασης, άρα ευκολότερη και αποτελεσματικότερη ρύθμιση της γλυκαιμίας, μέχρι ευγλυκαιμίας σε αρκετές περιπτώσεις. Επίσης, βελτιώνει σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση, βελτιώνει τους θρομβογόνους παράγοντες του αίματος και αυτή η σφαιρική βελτίωση της κατάστασης της υγείας βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης.

Τα οφέλη του παχύσαρκου με διαβήτη τύπου 2 από την απώλεια βάρους είναι εξαιρετικά σημαντικότερα όσο μεγαλύτερη και η επιτευχθείσα απώλεια βάρους. Αυτό ισχύει και με την κλασική υγιεινοδιαιτητική θεραπευτική προσέγγιση που επιτυγχάνει συνήθως μείωση 5%-15% του αρχικού σωματικού βάρους, αλλά και με τη βαριατρική-μεταβολική χειρουργική αντιμετώπιση με την οποία η επιτυγχανόμενη απώλεια βάρους είναι μεγαλύτερη από 25%-30% του αρχικού σωματικού βάρους. Μάλιστα σε μεγάλες απώλειες βάρους φάνηκε ότι τόσο οι μικροαγγειακές κατά κύριο λόγο όσο και οι μακροαγγειακές επιπλοκές είναι σημαντικά λιγότερες στα διαβητικά άτομα που έχασαν βάρος σε σχέση με τα διαβητικά άτομα χωρίς απώλεια βάρους.<sup>14</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως άτομα νέα, με λίγα χρόνια διαβήτη, με σχετικά καλή ρύθμιση, με λιγότερη και σχετικά ηπιότερη φαρμακευτική αγωγή, η μεταβολική χειρουργική προκαλεί υποστροφή του διαβήτη σε σημαντικότερο ποσοστό, που φθάνει και >70% των χειρουργηθέντων, ανάλογα τη χειρουργική τεχνική.



**Σχήμα 3:** Η εκούσια απώλεια βάρους σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (4.970 υπέρβαρα τύπου 2 διαβητικά άτομα - 12 χρόνια παρακολούθησης).

Η εκούσια απώλεια βάρους φαίνεται ότι δεν προκαλεί μόνο μείωση των επιπλοκών του διαβήτη, αλλά σχετίζεται με μείωση κατά 28% του αριθμού των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια και διαβητικά αίτια και μείωση κατά 25% του αριθμού των θανάτων από οποιοδήποτε γενικά αίτιο.<sup>15</sup>

Επομένως, η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, επιβαρύνει σημαντικά την υγεία των διαβητικών ατόμων, αλλά η με οποιοδήποτε τρόπο επιτυγχανόμενη εκούσια απώλεια βάρους είναι άκρως ευεργετική!

## Βιβλιογραφία

1. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007; 48: 1905-14.
2. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* 2013; 93: 1-21.
3. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, Holm G, Sjöström L, Björntorp P. The morphology and metabolism of intra-abdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992; 41: 1241-8.
4. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9:367-77.
5. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113: 1582-8.
6. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 442-8.
7. Linnemann AK, Baan M and Davis DB. Pancreatic  $\beta$ -Cell Proliferation in Obesity. *Adv Nutr* 2014; 5: 278-288.
8. Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, Veldhuis JD, Butler PC. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 717-8.
9. Klöppel G, Löhr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res* 1985; 4: 110-25.
10. Wang X, Misawa R, Zielinski MC, Cowen P, Jo J, Periwai V, Ricordi C, Khan A, Szust J, Shen J, et al. Regional differences in islet distribution in the human pancreas—preferential beta-cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8:e67454.
11. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Clemente G, Hu J, Pontecorvi A, Holst JJ, Giaccari A, Kulkarni RN. Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans. *Diabetes* 2014; 63: 994-1007.
12. Ridderstråle M, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Nilsson PM, Cederholm J; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register (NDR). Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *Journal of Internal Medicine* 2006; 259: 314-322.



13. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 370: 233-244.

14. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, Karason K, Lönroth H, Näslund I, Sjöström E, Taube M, Wedel H, Svensson PA, Sjöholm K, Carlsson LM. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014; 311: 2297-2304.

15. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1499-1504.

# Δυσλιπιδαιμία

## Φιλιππάτος Θεοδόσιος

**Η** δυσλιπιδαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ). Οι λιπιδαιμικές παράμετροι που συστήνεται να προσδιορίζονται σε άτομα με παχυσαρκία είναι η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [High-Density Lipoprotein cholesterol (HDL χοληστερόλη)]. Η χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [Low-Density Lipoprotein cholesterol (LDL χοληστερόλη)] προσδιορίζεται με βάση τον τύπο του Friedewald [ολική χοληστερόλη – (HDL χοληστερόλη + τριγλυκερίδια/5)]. Η LDL χοληστερόλη αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΚΑΝ και για αυτό το λόγο αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο της υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Ωστόσο, τόσο τα αυξημένα τριγλυκερίδια όσο και η μειωμένη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ. Για αυτό το λόγο, οι τελευταίες Ευρωπαϊκές Οδηγίες για τη δυσλιπιδαιμία προτείνουν ως δευτερεύοντα στόχο της υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε άτομα με δυσλιπιδαιμία τη μείωση της nonHDL χοληστερόλης (προκύπτει από την αφαίρεση της HDL χοληστερόλης από την ολική χοληστερόλη και αντιπροσωπεύει τη χοληστερόλη που περιέχεται στα αθηρογόνα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια).<sup>1</sup>

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μία από τις συχνότερες μεταβολικές εκδηλώσεις της παχυσαρκίας. Με βάση τα δεδομένα από την Αμερικανική μελέτη παρατήρησης National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2002), ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας είναι 62% σε άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 27-30 kg/m<sup>2</sup>, ενώ σε άτομα με ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup> φτάνει το 68%. Η εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας θεωρείται ένας από τους κυριότερους παράγοντες αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με παχυσαρκία.<sup>2</sup>

<b>Ολική χοληστερόλη</b>	– ↑
<b>Τριγλυκερίδια</b>	↑ ↑
<b>HDL χοληστερόλη</b>	↓
<b>LDL χοληστερόλη</b>	–
<b>VLDL σωματίδια</b>	↑ ↑
<b>Μικρά πυκνά LDL σωματίδια</b>	↑
<b>Απολιποπρωτεΐνη A-I</b>	↓
<b>Απολιποπρωτεΐνη B</b>	↑
<b>Απολιποπρωτεΐνη C-III</b>	↑

*Πίνακας 1. Συνήθεις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε άτομα με παχυσαρκία.*

– = χωρίς μεταβολή, ↑ = αύξηση, ↑↑ = σημαντική αύξηση, = ↓ μείωση

### Διαταραχές των λιπιδίων σε άτομα με παχυσαρκία

Τα άτομα με παχυσαρκία συνήθως εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), απολιποπρωτεΐνης Β και nonHDL χοληστερόλης.<sup>3</sup>

Επιπρόσθετα, τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια είναι συνήθως αυξημένα σε άτομα με παχυσαρκία, υποδεικνύοντας την ύπαρξη στην κυκλοφορία καταλοίπων των χυλομικρών, τα οποία είναι ιδιαίτερος αθηρογόνα σωματίδια. Οι συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης A-I είναι συνήθως μειωμένες. Τα επίπεδα της LDL είναι συνήθως εντός των φυσιολογικών ορίων (σε μικρό ποσοστό ατόμων με παχυσαρκία παρατηρείται μικρή αύξηση), ωστόσο συχνά παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (small dense LDL particles).<sup>4</sup> Αυτά τα μικρά πυκνά LDL σωματίδια θεωρούνται περισσότερο αθηρογόνα σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και λιγότερο πυκνά LDL σωματίδια.<sup>5</sup>

Οι διαταραχές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών συνήθως επιδεινώνονται παράλληλα με την αύξηση του σωματικού βάρους, ωστόσο σημαντικό ρόλο για την εμφάνισή τους διαδραματίζει και η κατανομή του λιπώδους ιστού. Τα αυξημένα επίπεδα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού και του υποδόριου λίπους στον κορμό (ιδιαίτερα στο θώρακα) συσχετίζονται με αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL χοληστερόλη, καθώς και με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας. Αντίθετα, η συγκέντρωση του υποδόριου λίπους στα κάτω άκρα συσχετίζεται με μικρότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων.<sup>6</sup>

### Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

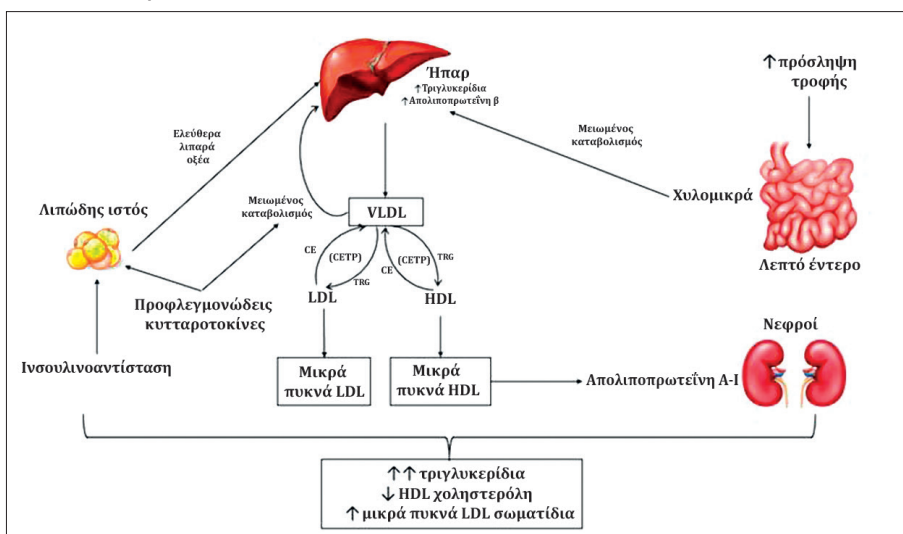
#### A. Αύξηση της σύνθεσης των VLDL σωματιδίων

Οι διαταραχές των λιπιδίων σε άτομα με παχυσαρκία θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ροής λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό προς το ήπαρ, σε συνδυασμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υποκλινική φλεγμονή, η οποία επάγεται από τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης VLDL σωματιδίων από το ήπαρ, η οποία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα αύξησης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα.<sup>7</sup> (Εικόνα 1) Η αύξηση των διαθέσιμων λιπαρών οξέων στο ήπαρ σε άτομα με παχυσαρκία οφείλεται σε τρεις κύριους μηχανισμούς:

1. Η μεταφορά λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, ιδιαίτερα όταν υπάρχει αυξημένος σπλαχνικός λιπώδης ιστός, προς το ήπαρ αυξάνεται. Σε άτομα με παχυσαρκία η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς ευοδώνει τη λιπόλυση και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό.
2. Η de novo σύνθεση λιπαρών οξέων στο ήπαρ αυξάνεται, πιθανά εξαιτίας της υπερινσουλιναϊμίας που παρατηρείται σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-1c, με αποτέλεσμα αύξηση της έκφρασης ενζύμων που ευοδώνουν τη σύνθεση των λιπαρών οξέων.

3. Η πρόσληψη πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ αυξάνεται. Διάφορες μελέτες σε άτομα με παχυσαρκία υποδεικνύουν αύξηση της έκκρισης χυλομικρών από το λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα αυξημένη ροή λιπαρών οξέων προς το ήπαρ.

Η αύξηση της συγκέντρωσης λιπαρών οξέων στα ηπατικά κύτταρα διαμέσου των παραπάνω μηχανισμών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης τριγλυκεριδίων και την αναστολή της αποδόμησης της απολιποπρωτεΐνης Β100, οδηγώντας σε αυξημένη σύνθεση και έκκριση VLDL σωματιδίων. Η υψηλή θερμιδική πρόσληψη επίσης συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων είτε διαμέσου του διαιτητικού λίπους και της αυξημένης έκκρισης χυλομικρών και μεταφοράς λιπαρών οξέων προς το ήπαρ είτε διαμέσου της πρόσληψης υδατανθράκων που ευοδώνουν την de novo λιπογένεση στο ήπαρ.<sup>8</sup>



**Εικόνα 1.** Το κύριο χαρακτηριστικό της δυσλιπιδαιμίας στην παχυσαρκία είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία οφείλεται κυρίως στην αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό προς το ήπαρ, με αποτέλεσμα συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης VLDL σωματιδίων στο ήπαρ. Η υπερτριγλυκεριδαιμία ευοδώνει την ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης με τριγλυκερίδια μεταξύ των VLDL και HDL σωματιδίων διαμέσου του ενζύμου CETP (Cholesteryl Ester-Transfer-Protein), με συνέπεια τη μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης A-I που καταβόλιζεται στο νεφρό. Επίσης, το ένζυμο CETP προωθεί την ανταλλαγή τριγλυκεριδίων από τα VLDL σωματίδια με εστέρες χοληστερόλης από τα LDL σωματίδια, με αποτέλεσμα τα LDL σωματίδια να αποκτούν αυξημένη περιεκτικότητα σε τριγλυκερίδια. Αυτά τα τριγλυκερίδια των LDL σωματιδίων καταβολίζονται από την ηπατική λιπάση με αποτέλεσμα τη δημιουργία των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL σωματιδίων. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προωθούν την λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και επιβραδύνουν τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, ενώ δρουν ανασταλτικά σε πολλές αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις των HDL σωματιδίων.

## **B. Διαταραχές του μεταβολισμού των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών**

Εκτός από την αύξηση της σύνθεσης των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ και το λεπτό έντερο, παρατηρούνται διαταραχές και στο μεταβολισμό αυτών των σωματιδίων, οι οποίες συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης C-III. Η έκφραση της απολιποπρωτεΐνης C-III αναστέλλεται από την ινσουλίνη και επομένως η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται σε άτομα με παχυσαρκία πιθανά εξηγεί την αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης C-III. Η απολιποπρωτεΐνη C-III αναστέλλει το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση και μειώνει τον καταβολισμό των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, η απολιποπρωτεΐνη C-III αναστέλλει την πρόσληψη από τα κύτταρα των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.<sup>9</sup> Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης C-III συσχετίζονται με μικρότερη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ.<sup>10</sup> Η αναστολή της έκφρασης της απολιποπρωτεΐνης C-III έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ακόμη και σε άτομα που δεν εκφράζουν το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση, γεγονός που υποδεικνύει ότι η υποτριγλυκεριδαιμική δράση αυτής της απολιποπρωτεΐνης δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη ρύθμιση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη διεγείρει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και επομένως σε συνθήκες αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου, μηχανισμός που επίσης μπορεί να συμβάλει στο μειωμένο καταβολισμό των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.

## **Γ. Δημιουργία των μικρών πυκνών LDL και HDL σωματιδίων**

Η αύξηση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών επιδρά στο μεταβολισμό των άλλων λιποπρωτεϊνών. Το ένζυμο CETP διαμεσολαβεί την ανταλλαγή τριγλυκεριδίων από τα VLDL σωματίδια και τα χυλομικρά με εστέρες χοληστερόλης από τα LDL και HDL σωματίδια. Η αύξηση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών στην παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ανταλλαγής τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης που διαμεσολαβείται από τη CETP, με αποτέλεσμα η περιεκτικότητα των LDL και HDL σωματιδίων να γίνεται μεγαλύτερη σε τριγλυκερίδια και μικρότερη σε χοληστερόλη. Στην παχυσαρκία, επίσης, παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας και των επιπέδων της CETP, με αποτέλεσμα να ευοδώνεται η δράση του ενζύμου. Η ανταλλαγή τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης διαμέσου της CETP αποτελεί τον κύριο μηχανισμό της πολύ συχνής στην κλινική πράξη μειωμένης συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένα, αλλά και της αύξησης της HDL χοληστερόλης όταν τα τριγλυκερίδια μειώνονται.

Τα τριγλυκερίδια που μεταφέρονται διαμέσου της CETP στα LDL και HDL σωματίδια υδρολύονται από την ηπατική λιπάση και τη λιποπρωτεϊνική

λιπάση, με συνέπεια τη μετατροπή αυτών των σωματιδίων σε μικρά πυκνά LDL και HDL σωματίδια. (Εικόνα 1) Ιδιαίτερα σε άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση της δραστικότητας της ηπατικής λιπάσης και του σχηματισμού μικρών πυκνών LDL και HDL σωματιδίων.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα μικρά πυκνά LDL σωματίδια θεωρούνται ιδιαιτέρως αθηρογόνα και πιθανά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ. Πιθανοί μηχανισμοί για την αθηρογόνο δράση των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων είναι οι εξής:

1. Τα μικρά πυκνά LDL σωματίδια έχουν μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τον LDL υποδοχέα, με αποτέλεσμα αυτά τα LDL σωματίδια να παραμένουν για μεγαλύτερο χρόνο στην κυκλοφορία.
2. Τα μικρά πυκνά LDL σωματίδια εισέρχονται πιο εύκολα στο αρτηριακό τοίχωμα σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα LDL σωματίδια και συνδέονται πιο ισχυρά με τις πρωτεογλυκάνες του αρτηριακού τοιχώματος, με αποτέλεσμα να «παγιδεύονται» στο αρτηριακό τοίχωμα.
3. Τα μικρά πυκνά LDL σωματίδια είναι πιο ευαίσθητα σε οξειδωση, χαρακτηριστικό το οποίο έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη πρόσληψη από τα μακροφάγα.

Επιπρόσθετα, τα μικρά πυκνά HDL σωματίδια έχουν μειωμένη συγγένεια με την απολιποπρωτεΐνη A-I, με συνέπεια την αποσύνδεση αυτής της απολιποπρωτεΐνης από το HDL σωματίδιο και τον καταβολισμό της στους νεφρούς. Επομένως, σε άτομα με παχυσαρκία αυτές οι μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης A-I και της HDL χοληστερόλης.<sup>4</sup>

#### **Δ. Ο ρόλος της φλεγμονής και των λιποκινών**

Η παχυσαρκία αποτελεί προφλεγμονώδη κατάσταση εξαιτίας της παρουσίας μακροφάγων στο λιπώδη ιστό. Ο μεταβολισμός των λιπιδίων επηρεάζεται τόσο από τις λιποκίνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα, όσο και από τις κυτταροκίνες που παράγονται από τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού. Οι λιποκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη, επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η αύξηση της αδιπονεκτίνης συσχετίζεται με μείωση των τριγλυκεριδίων. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει τον καταβολισμό των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αύξησης της δραστικότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της μείωσης της απολιποπρωτεΐνης C-III. Επίσης, η αύξηση της αδιπονεκτίνης συσχετίζεται με αύξηση της HDL χοληστερόλης. Η αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης από την αδιπονεκτίνη διαμεσολαβείται από την αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης A-I και του μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1 (ATP-Binding Cassette Transporter) στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης των HDL σωματιδίων. Η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένη σε άτομα με παχυσαρκία, γεγονός που συσχετίζεται με αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL χοληστερόλης.<sup>11</sup>

Η ρεζιστίνη είναι αυξημένη σε άτομα με παχυσαρκία και τα επίπεδα της συσχετίζονται με τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων. Η ρεζιστίνη διεγείρει τη σύνθεση και την έκκριση των VLDL σωματιδίων από το ήπαρ, καθώς αυξάνει τη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων. Επίσης, η ρεζιστίνη συσχετίζεται με μείωση της HDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α-I.

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο Tumor Necrosis Factor-alpha και η Interleukin-1, διεγείρουν τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και αυξάνουν την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία αποτελούν υπόστρωμα για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Επιπρόσθετα, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες διεγείρουν τη de novo σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Αυτές οι μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση της σύνθεσης VLDL σωματιδίων στο ήπαρ. Επιπρόσθετα, σε άτομα με υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών παρατηρείται μείωση της έκφρασης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και αύξηση της έκφρασης του παράγοντα Angiopoietin Like Protein 4, οποίος αποτελεί αναστολέα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Αυτές οι δράσεις έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και τη μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Επομένως, η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών ευοδώνει τη σύνθεση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και επιβραδύνει τον καταβολισμό τους στην κυκλοφορία, με συνέπεια την αύξηση των τριγλυκεριδίων που παρατηρείται σε άτομα με παχυσαρκία.<sup>12</sup>

Η φλεγμονή επίσης επηρεάζει αρνητικά πολλές σημαντικές λειτουργίες των HDL σωματιδίων, όπως την ικανότητά τους να προλαμβάνουν την οξειδωση των LDL σωματιδίων, με αποτέλεσμα τα HDL σωματίδια να είναι «δυσλειτουργικά». Επιπρόσθετα, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες επηρεάζουν το μεταβολισμό των HDL σωματιδίων διαμέσου των εξής μηχανισμών:

1. Μειώνουν την παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης Α-I, που αποτελεί την κυρία πρωτεΐνη των HDL σωματιδίων.
2. Στα μακροφάγα μειώνουν την έκφραση των μεταφορέων ABCA1 και ABCG1 (ATP-Binding Cassette Sub-Family G Member 1), με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταφοράς χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων από τα μακροφάγα προς τα HDL σωματίδια.
3. Μειώνουν την παραγωγή και τη δραστηριότητα του ενζύμου LCAT (Lecithin-Cholesterol Acyltransferase), με αποτέλεσμα τη μείωση της μετατροπής της χοληστερόλης σε εστέρες χοληστερόλης στα HDL σωματίδια. Η δημιουργία εστέρων χοληστερόλης είναι απαραίτητη για τη δημιουργία του φυσιολογικού σφαιρικού HDL σωματιδίου.
4. Μειώνουν την έκφραση του υποδοχέα SR-B1 (Scavenger Receptor class B type 1), ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά της χοληστερόλης από τα HDL σωματίδια προς τα ηπατοκύτταρα.

Οι παραπάνω μηχανισμοί έχουν ως συνολικό αποτέλεσμα τη μείωση

της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Η ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της συσσώρευσης χοληστερόλης στα μακροφάγα και επομένως μειώνει την αθηροσκλήρωση.<sup>13</sup>

### Η επίδραση της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών

Η απώλεια σωματικού βάρους βελτιώνει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση των τριγλυκεριδίων (τόσο κατά τη νηστεία όσο και μεταγευματικά) και της LDL χοληστερόλης, ενώ μακροπρόθεσμα αυξάνεται η HDL χοληστερόλη. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι κάθε μείωση κατά 1 kg του σωματικού βάρους συσχετίζεται με μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 1,33 mg/dl και της LDL χοληστερόλης κατά 0,77 mg/dl.<sup>14</sup> Ωστόσο, ορισμένες μελέτες σε άτομα με παχυσαρκία υποδεικνύουν μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 10-12% με μία απώλεια σωματικού βάρους κατά 4-10 kg. Η επίδραση της απώλειας σωματικού βάρους στην HDL χοληστερόλη είναι πιο πολύπλοκη, καθώς κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους παρατηρείται μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, ενώ όταν το σωματικό βάρος σταθεροποιηθεί παρατηρείται αύξηση σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Στην κλινική πράξη παρατηρείται σημαντική διακύμανση στην επίδραση της μείωσης του σωματικού βάρους στις λιπιδαιμικές παραμέτρους. Η μείωση των τριγλυκεριδίων εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων, δηλαδή άτομα με υψηλά αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη μείωση αυτής της λιπιδαιμικής παραμέτρου. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ακόμη και σε παιδιά η απώλεια σωματικού βάρους συσχετίζεται με μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL χοληστερόλης. Τέλος, η σωματική άσκηση φαίνεται ότι ασκεί επιπρόσθετη θετική επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης, ενώ μειώνει τα επίπεδα των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων.<sup>15</sup>

### Βιβλιογραφία

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
2. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and cardiovascular disease: A risk factor or a risk marker? *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(5):21.
3. Kotsis V, Jordan J, Micic D, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity. *J Hypertens* 2018; 36: 1427-40.
4. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218-40.
5. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363-79.
6. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1):S57-63.



7. Björnson E, Adiels M, Taskinen M-R, Borén J. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28: 11-8.

8. Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans: *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 213-20.

9. Chan DC, Watts GF, Redgrave TG, Mori TA, Barrett PHR. Apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity: Associations with plasma apolipoprotein C-III concentration. *Metabolism* 2002; 51: 1041-6.

10. The TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 22-31.

11. Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2013; 14: 939-49.

12. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45: 1169-96.

13. Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function: *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 521-30.

14. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-8.

15. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 135.

# Υπερουριχαιμία

## Παπάνας Νικόλαος

**Η** υπερουριχαιμία αποτελεί την παθολογική αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό.<sup>1,2</sup> Γενικά, τα αίτια της περιλαμβάνουν: α) αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος, β) μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν ορισμένες ενζυμικές διαταραχές καθώς και οι καταστάσεις με αυξημένο μεταβολικό κύκλο πυρηνικών οξέων, πχ μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, ραβδομύλυση, σύνδρομο λύσης όγκου και άλλα. Σπανιότερα, πρόκειται για υπερβολική πρόσληψη πουρινών με τη δίαιτα.<sup>1,3</sup> Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν η νεφρική ανεπάρκεια, οι διαταραχές της σωληναριακής έκκρισης ουρικού οξέος και άλλα. Διαταράσσοντας τη σωληναριακή έκκριση του ουρικού οξέος, και ορισμένα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπερουριχαιμία.<sup>1,3</sup>

Η υπερουριχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές. Οι κυριότερες περιλαμβάνουν την οξεία ουρική αρθρίτιδα, τη χρόνια ουρική αρθρίτιδα με ουρικούς τόφους και τις βλάβες από τους νεφρούς.<sup>2,3</sup> Στις τελευταίες ανήκουν η χρόνια ουρική νεφροπάθεια, η οξεία ουρική νεφροπάθεια και η νεφρολιθίαση.<sup>2,3</sup> Η οξεία ουρική αρθρίτιδα («ποδάγρα») εκδηλώνεται συνηθέστερα αιφνίδια ως οξεία επώδυνη εξέρυθρη μονοαρθρίτιδα του άκρου ποδός, ιδίως στην πρώτη μεταταρσιοφαλαγγική άρθρωση.<sup>4,5</sup> Η χρόνια ουρική νεφροπάθεια αποτελεί διάμεση νεφροπάθεια με εναπόθεση κρυστάλλων στη μυελώδη μοίρα του νεφρού.<sup>4,5</sup> Σπανιότερα, ουρικοί τόφοι μπορούν να εναποτεθούν και εξωαρθρικά, ακόμη και στο πτερύγιο του ωτός, στον οφθαλμό, στο λάρυγγα, στις καρδιακές βαλβίδες και αλλού.<sup>4,5</sup>

Σύμφωνα όμως με τις νεότερες γνώσεις, η υπερουριχαιμία συνδέεται στενά με την αθηροσκλήρωση, αποτελώντας πρώιμο δείκτη της ή και παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία της.<sup>1,3,7</sup> Πράγματι, τα άτομα με υπερουριχαιμία, ιδίως με συνοδό παχυσαρκία, παθαίνουν συχνότερα στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο.<sup>1,3,7</sup> Αυτό, τουλάχιστον εν μέρει, αποδίδεται στο γεγονός ότι η υπερουριχαιμία αυξάνει την οξειδωτική καταπόνηση, προκαλώντας ενδοθηλιακή βλάβη.<sup>1,3,7</sup>

Συχνά η υπερουριχαιμία συνυπάρχει με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).<sup>6,7</sup> Ειδικά μάλιστα στο ΣΔτ2, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι μπορεί να συσχετίζεται και με τις μικροαγγειακές επιπλοκές του.<sup>8-10</sup>

Στην παχυσαρκία συχνά υπάρχει αύξηση, συνήθως ήπια, των επιπέδων του ουρικού οξέος (7-9 mg/dl).<sup>1,3,6</sup> Μερικές όμως φορές η αύξησή του είναι εκσεσημασμένη, οδηγώντας στις επιπλοκές που προαναφέρθηκαν.<sup>1,3,5</sup> Ειδικά στα άτομα με ΣΔτ2 και παχυσαρκία, η υπερουριχαιμία είναι πιο συχνή.<sup>6,7</sup> Ενδιαφέρον όμως παρουσιάζει το γεγονός ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι κυρίως αυξημένα κατά τον προδιαβήτη και κατά τα αρχικά στάδια του ΣΔτ2, ενώ δεν παρουσιάζουν αύξηση στον προχωρημένο ΣΔτ2.<sup>7</sup> Πράγματι, σε άτομα με ΣΔτ2 και βαριά υπεργλυκαιμία μειώνονται προοδευτικά τα αρχικά αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος.<sup>7</sup> Αυτή η μείωση αποδίδεται στη μείωση της

υπερινσουλιαιμίας και στην αυξημένη νεφρική κάθαρση ουρικού οξέος.<sup>7</sup> Η αυξημένη νεφρική κάθαρση ουρικού οξέος, με τη σειρά της, αποδίδεται στη γλυκοζουρία και στην υπερδιήθηση.<sup>7</sup> Σε πολύ προχωρημένο μακράς διάρκειας ΣΔτ2 με ινσουλινοπενία, μειώνονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος, γιατί η έλλειψη ινσουλίνης μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος.<sup>7</sup> Για τον ίδιο λόγο, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, στον οποίο υπάρχει έλλειψη ενδογενούς ινσουλίνης, μειώνονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος.<sup>7,11</sup>

Θα συζητήσουμε με συντομία τα αίτια της υπερουριχαιμίας στην παχυσαρκία. Τα αίτια συνοψίζονται στον Πίνακα 1:

Αυξημένη κατανάλωση πουρινών (άφθονα κρέατα και μύρες) στο πλαίσιο της ανθυγιεινής πλούσιας διατροφής.<sup>7</sup>

1. Συνύπαρξη με το μεταβολικό σύνδρομο (αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, προδιαβήτης ή διαβήτης, παχυσαρκία): τα μειωμένα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, ιδίως σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία, παρουσιάζουν συσχέτιση με τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος.<sup>12</sup>
2. Αντίσταση στην ινσουλίνη, συνήθως ως μέρος και του μεταβολικού συνδρόμου: η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπερινσουλιαιμία. Η τελευταία αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.<sup>2,7</sup> Είναι μάλιστα ενδιαφέρον ότι η υπερουριχαιμία συχνά προβλέπει και την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>7</sup>
3. Συνύπαρξη με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD): ο βαθμός της υπερουριχαιμίας και η ιστολογική βαρύτητα της NAFLD αλληλοσυσχετίζονται και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι υπάρχει και αιτιώδης σχέση.<sup>13,14</sup>
4. Φάρμακα: Συχνά τα άτομα με παχυσαρκία λαμβάνουν θειαζίδες ή άλλα διουρητικά για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.<sup>7</sup> Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί παλιότερα η νιασίνη και οι χαμηλές δόσεις σαλικυλικών.<sup>15</sup>
5. Διαιτητική αντιμετώπιση: Προφανώς η διαιτητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Ωστόσο, έχει διατυπωθεί η ανησυχία ότι οι μη ισορροπημένες δίαιτες, στις οποίες η μείωση των θερμίδων στηρίζεται στη μεγάλη πρόσληψη πρωτεϊνών (αντί υδατανθράκων και λιπών) συνεπάγονται αύξηση των πουρινών, με αποτέλεσμα την υπερουριχαιμία σε μερικές περιπτώσεις.<sup>7</sup>

<b>1) Αυξημένη κατανάλωση πουρινών (άφθονα κρέατα και μύρες)</b>
<b>2) Μειωμένα επίπεδα της αδιπονεκτίνης</b>
<b>3) Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος λόγω υπερινσουλιαιμίας</b>
<b>4) Πυροδότηση από τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος</b>
<b>5) Φάρμακα (π.χ. διουρητικά)</b>
<b>6) Διαιτητική αντιμετώπιση με μεγάλη πρόσληψη πρωτεϊνών</b>

*Πίνακας 1: Αίτια της υπερουριχαιμίας στην παχυσαρκία*

Η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας στα παχύσαρκα άτομα ακολουθεί τις γενικές θεραπευτικές αρχές της.<sup>1,3,4,5</sup> Πρώτα πρέπει να μη γίνει απότομη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος, γιατί αυτό μπορεί να πυροδοτήσει κρίση ουρικής αρθρίτιδας. Έπειτα καλό είναι να διερευνηθεί η συμβολή των διαιτητικών συνηθειών και των τυχόν ένοχων φαρμάκων.<sup>1,4,5</sup> Τη βάση της θεραπείας αποτελεί η χορήγηση αλλοπουρινόλης ή φεμπουξοστάτης, κατά τα γνωστά. Κατά τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη, χρειάζεται προσοχή, για να αποφευχθούν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ιδίως σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο.<sup>1,4,5</sup> Όπως πάντα, σε περίπτωση ουρικής αρθρίτιδας γίνεται πρώτα αντιμετώπισή της με κολχικίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και μόνο σε δεύτερη φάση χορηγούνται αλλοπουρινόλη ή φεμπουξοστάτη.<sup>4,5</sup> Φυσικά χρειάζεται αντιμετώπιση και των λοιπών καταστάσεων που συνήθως συνυπάρχουν (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης). Σε κάποιο βαθμό, η μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη συμβάλλει στη μείωση και των επιπέδων του ουρικού οξέος.<sup>1,4,5,7</sup>

Η πρόληψη της υπερουριχαιμίας είναι δύσκολη. Χρειάζεται πρόληψη της παχυσαρκίας, υιοθέτηση κατάλληλης δίαιτας, έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του προδιαβήτη / διαβήτη και αποφυγή των φαρμάκων που ενδέχεται να την επιδεινώσουν.<sup>1,4,5,7</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integr Blood Press Control* 2019; 12: 43-62.
2. Méndez Landa CE. Renal effects of hyperuricemia. *Contrib Nephrol* 2018; 192: 8-16.
3. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1863-9.
4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388: 2039-52.
5. Neogi T. Gout. *Ann Intern Med* 2016; 165: ITC1-16.
6. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Uric acid levels and vascular disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 951-4.
7. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, Maltezos E, Mikhailidis DP. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4930-7.
8. Papanas N, Demetriou M, Katsiki N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Gioka T, Kotsiou S, Maltezos E, Mikhailidis DP. Increased serum levels of uric acid are associated with sudomotor dysfunction in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 346051.
9. Pafili K, Katsiki N, Mikhailidis DP, Papanas N. Serum uric acid as a predictor of vascular complications in diabetes: an additional case for neuropathy. *Acta Diabeto*. 2014; 51: 893-4.
10. Cai XL, Wang F, Ji LN. Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 822-6.
11. Gołembiewska E, Ciechanowski K, Safranow K, Kedzierska K, Kabat-Koperska J. Renal handling of uric acid in patients with type 1 diabetes in relation to glycemetic control.

*Arch Med Res* 2005; 36: 32-5.

12. Park CS, Ihm SH, Park HJ, Shin WS, Kim PJ, Chang K et al. Relationship between plasma adiponectin, retinol-binding protein 4 and uric acid in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Korean Circ J* 2011; 41: 198-202.

13. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A relationship with implications for vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 698-705.

14. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxì A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 757-66.

15. Caspi D, Lubart E, Graff E, Habot B, Yaron M, Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103-8.