

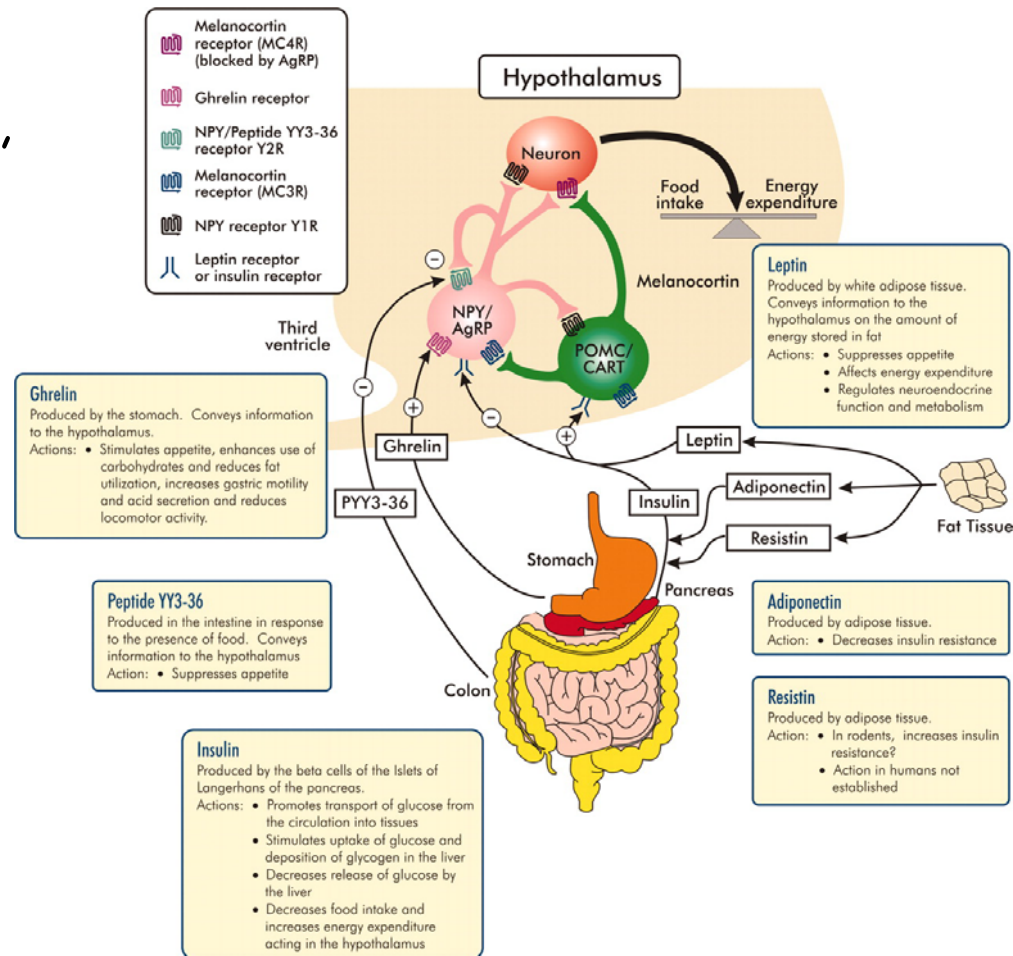
# Ο λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2

**Ν. Κατσιίκη<sup>[1]</sup>, Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου<sup>[2]</sup>, Φ. Ηλιάδης<sup>[1]</sup>,  
Τρ. Διδάγγελος<sup>[1]</sup>, Ι. Γιώβος<sup>[3]</sup>, Δ. Καραμήτσος<sup>[1]</sup>**

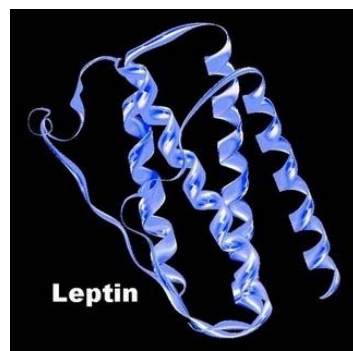
1. Διαβητολογικό Ιατρείο, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
2. Β΄ Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
3. Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

# Λιπώδης ιστός-Αδιποκίνες

- Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντικό ενδοκρινικό όργανο, το οποίο εκκρίνει πληθώρα ορμονών και πρωτεϊνικών παραγόντων, που συνολικά ονομάζονται αδιποκίνες-λιποκίνες
- Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, συμμετέχουν στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής, μεταβολικής και ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού



# Λεπτίνη (1)



- Δρα άμεσα σε ειδικούς υποθαλαμικούς νευρώνες, ρυθμίζοντας την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή κατανάλωση
- Στον υποθάλαμο η λεπτίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα των νευρώνων που εκφράζουν τα ορεξιογόνα πεπτίδια NPY και AgRP, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τους νευρώνες που εκφράζουν τα ανορεξιογόνα πεπτίδια POMC και CART
- Κύρια δράση της θεωρείται ο περιορισμός της πρόσληψης τροφής, για αυτό και χαρακτηρίζεται ως ανορεξιογόνο πεπτίδιο



## Λεπτίνη (2)

---

- Στα υπέρβαρα άτομα τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το σωματικό βάρος και το ποσοστό σωματικού λίπους
- Στους διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα λεπτίνης ποικίλουν κυρίως ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη, το φύλο και το σωματικό βάρος
- Η πλειονότητα των παχύσαρκων διαβητικών παρουσιάζει υπερλεπτιναιμία



## Λεπτίνη (3)

---

- Η υπερλεπτιναιμία αυτή αντανακλά όχι μόνο την αυξημένη λιπώδη μάζα του οργανισμού, αλλά και την ανάπτυξη υποθαλαμικής αντίστασης στη δράση της
- Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης εμπλέκονται στην παθογένεια των σχετιζόμενων με την παχυσαρκία επιπλοκών και έχουν προταθεί ως καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου

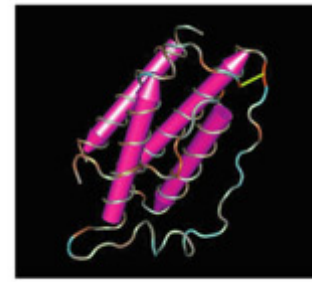


# Δράσεις λεπτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα

---

- ↑ Κυτοκινών που προάγουν φλεγμονή
- ↓ Αντιφλεγμονωδών κυτοκινών
- ↑ CRP
- ↑ Αρτηριακής πίεσης
- Αγγειογένεση
- Μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυικών κυττάρων
- Επασβέστωση και ↓ διατασιμότητας αρτηριών

# Αδιπονεκτίνη (1)



Nature Reviews | Immunology

- Η αδιπονεκτίνη κατά κύριο λόγο διεγείρει την οξείδωση των λιπαρών οξέων στους μυς και το λιπώδη ιστό και ελαττώνει την ηπατική νεογλυκογένεση
- Παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα στα υπέρβαρα άτομα, παρά το γεγονός ότι εκκρίνεται κατά κύριο λόγο από το λιπώδη ιστό
- Στους διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι χαρακτηριστικά χαμηλά



## Αδιπονεκτίνη (2)

---

- Η υποαδιπονεκτιναιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου
- Ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σχέση με αντίστοιχης ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος άτομα





# Δράσεις αδιπνονεκτίνης στο αγγειακό τοίχωμα

## Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

- ↑ NO
- ↑ eNOS
- ↓ απόπτωσης ενδοθηλιακών κυττάρων
- ↓ παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου

## Δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας

- ↓ ICAM-1
- ↓ σχηματισμού αφρωδών κυττάρων
- ↓ VCAM-1
- ↓ οξείδωσης LDL
- ↓ E-σελεκτίνη
- ↓ πολλαπλασιασμού λείων μυικών κυττάρων
- ↓ NF-κB
- ↓ μετανάστευσης λείων μυικών κυττάρων
- ↓ TNF α και IL-8
- ↑ IL-10
- ↓ έκφρασης υποδοχέων scavenger τύπου A στα μακροφάγα

## Ρήξη πλάκας και θρόμβωση

- ↑ TIMP-1
- ↓ συσσώρευσης αιμοπεταλίων
- ↓ σχηματισμού θρόμβου



# Ο λόγος Λ/Α ως δείκτης αθηροσκλήρωσης

---

- Πρόσφατα, τρεις μελέτες προτείνουν τη χρήση του λόγου λεπτήνης/αδιπονεκτίνης (Λ/Α) ως κλινικού δείκτη αθηροσκλήρωσης τόσο σε υγιή άτομα, όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2
  - Norata GD, et al. Stroke 2007; 38: 2844-2846
  - Kotani K, et al. Diabetologia 2005; 48: 2684-2686
  - Satoh N, et al. Diabetes Care 2004; 27: 2488-2490
- Στις μελέτες αυτές ο λόγος Λ/Α συσχετίζεται είτε με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity) είτε με το δείκτη πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima-Media Thickness Index)
- Ωστόσο, προκειμένου να τεκμηριωθεί η σημασία της κλινικής χρήσης του λόγου Λ/Α, απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς



## Σκοπός

---

- Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης και του 10ετούς καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας



## Ασθενείς-Μέθοδος

---

- Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 45 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (57,8% άνδρες, μ.ό. ηλικίας  $64,7 \pm 9,8$  έτη, μέση διάρκεια διαβήτη  $12,2 \pm 6,9$  έτη) που παρακολουθούνται στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και στους οποίους τέθηκε ένδειξη έναρξης ινσουλινοθεραπείας λόγω κακής γλυκαιμικής ρύθμισης
- Σε κάθε ασθενή μετρήθηκαν τα επίπεδα HbA1c, λιπιδίων, λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στον ορό και υπολογίστηκε ο 10ετής ΚΑ κίνδυνος με τη χρήση UKPDS risk engine, τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά το πέρας της μελέτης



## Αποτελέσματα (1)

Μεταβλητές	Έναρξη	6 μήνες	p
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 5,6	28,1 ± 5,9	<0,001
Hba1c (%)	9,98 ± 1,7	6,9 ± 1,5	<0,001
Χοληστερόλη (mg/dl)	205,3 ± 43,1	192,9 ± 51,9	0,009
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	187,5 ± 119,6	139,9 ± 67,7	0,001
Λεπτίνη (ng/ml)	10,44 ± 8,57	15,92 ± 11,75	<0,001
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	13,34 ± 8,59	17,85 ± 11,41	0,027
Λόγος Λ/Α	1,3 ± 1,6	1,9 ± 3,3	ns



## Αποτελέσματα (2)

---

- Διαπιστώθηκε επίσης σημαντική μείωση του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου και μη θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου ( $33,4 \pm 17,5$  vs.  $23,2 \pm 14,8$ ;  $p < 0,001$  και  $27,1 \pm 16,1$  vs.  $17,5 \pm 12,7$ ;  $p < 0,001$ , αντίστοιχα)
- Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του λόγου Λ/Α και του 10ετούς ΚΑ κινδύνου, τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά
- Ωστόσο, και στις δύο χρονικές στιγμές, ο λόγος Λ/Α συσχετίστηκε σημαντικά με το δείκτη μάζας σώματος, το σωματικό βάρος και την περίμετρο μέσης ( $p < 0,001$  για όλες τις συσχετίσεις)



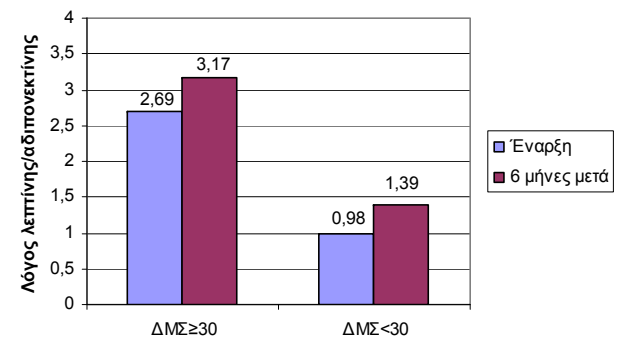
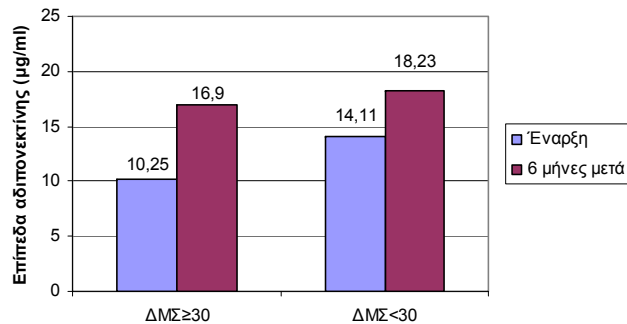
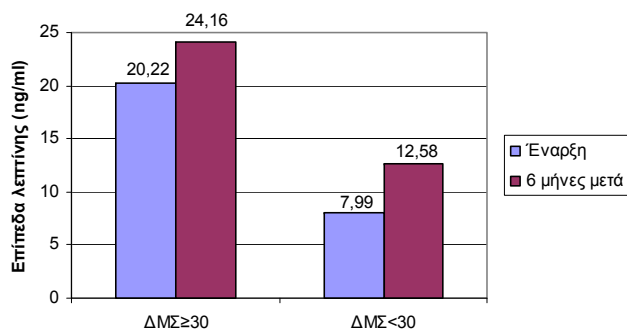
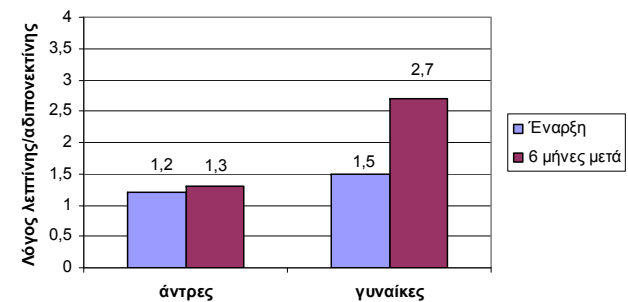
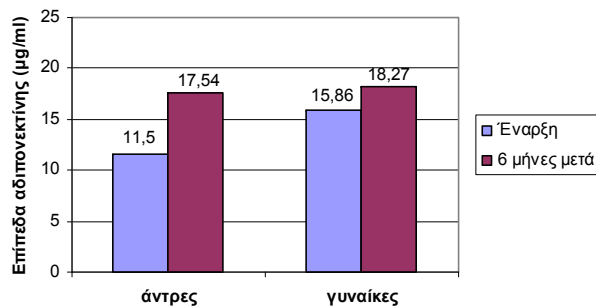
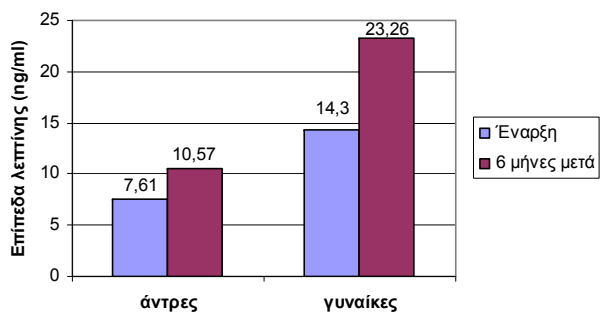
## Αποτελέσματα (3)

---

τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά:

- τα επίπεδα λεπτίνης παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος ( $p < 0,001$ ), το σωματικό βάρος ( $p = 0,008$ ), την περίμετρο μέσης ( $p < 0,001$ ), τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ( $p = 0,023$ ) και HDL ( $p = 0,038$ ), ενώ
- τα επίπεδα αδιπονεκτίνης με το δείκτη μάζας σώματος ( $p = 0,043$ ), το σωματικό βάρος ( $p = 0,001$ ), την περίμετρο μέσης ( $p = 0,027$ ), τα επίπεδα HDL ( $p = 0,003$ ) και LDL ( $p = 0,003$ )

# Αποτελέσματα (4)







## Συμπέρασμα

---

- Στην παρούσα μελέτη, ο λόγος  $\Lambda/A$  δε συσχετίστηκε με το 10ετή ΚΑ κίνδυνο σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με  $\Sigma\Delta$  τύπου 2
- Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την τεκμηρίωση της χρήσης του λόγου  $\Lambda/A$  ως αθηροκληρωτικού δείκτη στην κλινική πράξη