

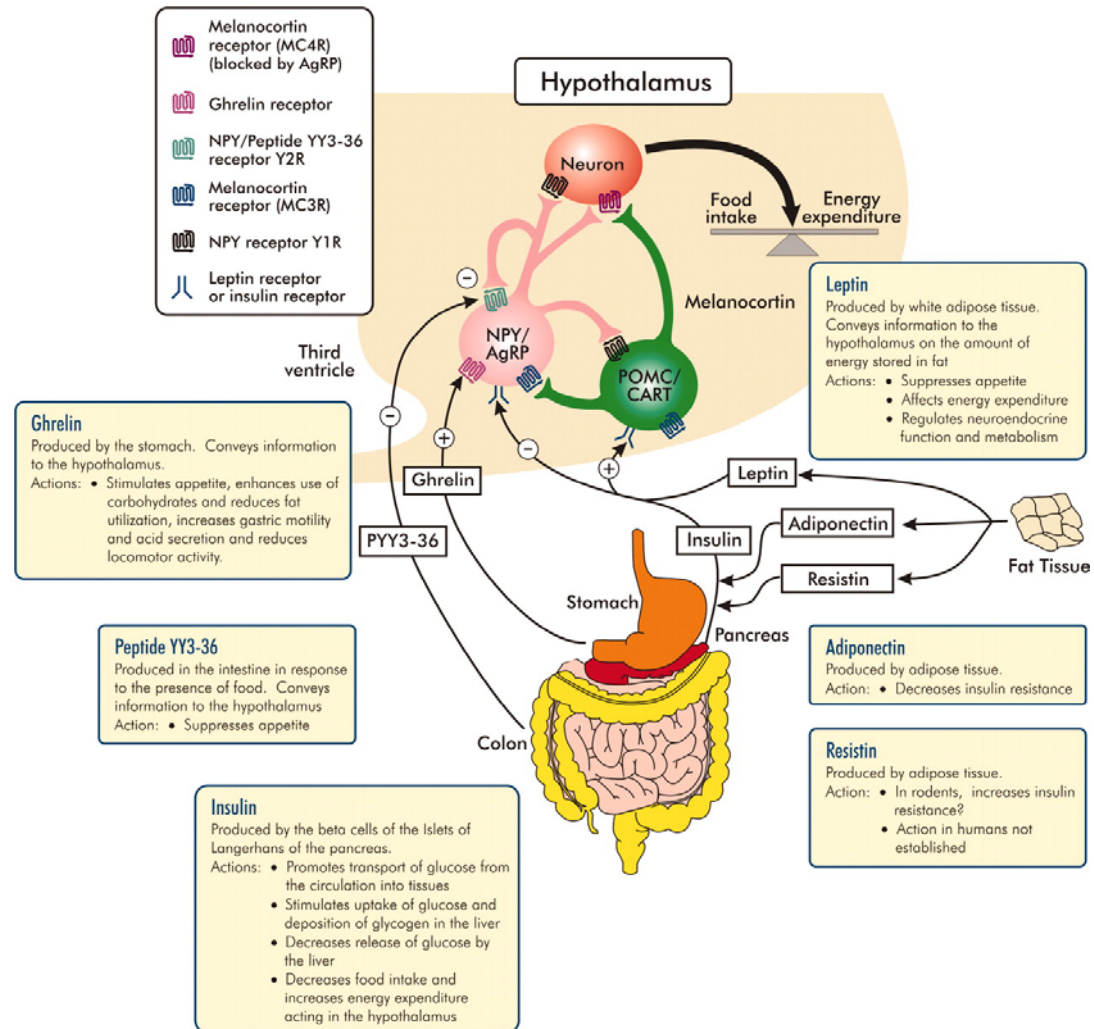
Επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας

Ν. Κατσιήκη^[1], **Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου**^[2], **Φ. Ηλιάδης**^[1], **Τρ. Διδάγγελος**^[1], **Ι. Γιώβος**^[3], **Δ. Καραμήτσος**^[1]

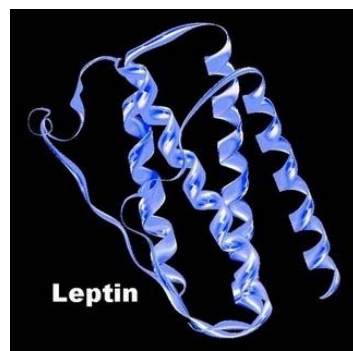
1. Διαβητολογικό Ιατρείο, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
2. Β΄ Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
3. Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Λεπτίνη-Γκρελίνη

- Η λεπτίνη (λιποκίνη) και η γκρελίνη (ΓΕΣ) συμμετέχουν στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της 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)

- Δρα άμεσα στα β κύτταρα του παγκρέατος αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης, κυρίως μέσω καταστολής της έκφρασης του γονιδίου της προπροΐνσουλίνης
- Στους περιφερικούς ιστούς διεγείρει την πρόσληψη και κατανάλωση της γλυκόζης και την ηπατική γλυκονεογένεση, ενώ εμποδίζει τη γλυκογονόλυση
- Θεωρείται λοιπόν ότι συμβάλλει στο μακροχρόνιο έλεγχο της έκκρισης ινσουλίνης, προσαρμόζοντάς την στα υπάρχοντα αποθέματα σωματικού λίπους
- Η ινσουλίνη διεγείρει τη βιοσύνθεση και έκκριση λεπτίνης από το λιπώδη ιστό, ασκώντας με αυτόν τον τρόπο αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση («λιπο-ινσουλινικός άξονας»)



Λεπτίνη (3)

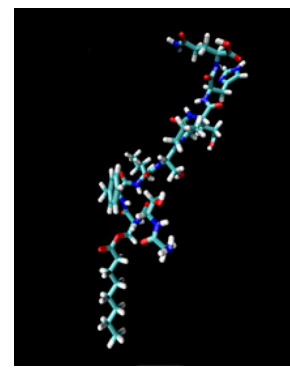
- Παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση με υψηλότερη συγκέντρωση τις βραδινές ώρες, η οποία όμως δεν παρατηρείται όταν το άτομο δε σιτιστεί
- Στα υπέρβαρα άτομα τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το σωματικό βάρος και το ποσοστό σωματικού λίπους



Λεπτίνη (4)

- 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
- Η υπερλεπτιναιμία αυτή αντανακλά όχι μόνο την αυξημένη λιπώδη μάζα του οργανισμού, αλλά και την ανάπτυξη υποθαλαμικής αντίστασης στη δράση της

Γκρελίνη (1)



- Αποτελεί ενδογενή αγωνιστή του εκκριταγωγού υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (growth hormone secretagogue receptor-GHSR) και θεωρείται ισχυρός ορεξιογόνος παράγοντας
- Εκκρίνεται κυρίως από τα οξυντικά κύτταρα του στομάχου και κατά δεύτερο λόγο από το δωδεκαδάκτυλο, το τυφλό, τον ειλεό και το κόλον
- Η γκρελίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς και διεγείρει την όρεξη μέσω ενεργοποίησης των NPY νευρώνων του τοξοειδή υποθαλαμικού πυρήνα και πιθανότατα μέσω αναστολής των POMC νευρώνων



Γκρελίνη (2)

- Η συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση με υψηλότερη τιμή το πρωί και χαμηλότερη το βράδυ
- Τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι αυξημένα προγευματικά και ελαττώνονται μεταγευματικά
- Τα υπέρβαρα άτομα παρουσιάζουν διαταραχή στη μεταγευματική ρύθμιση της γκρελίνης, καθώς τα επίπεδά της δεν ελαττώνονται μετά τη λήψη τροφής, με αποτέλεσμα διατήρηση της όρεξης, περαιτέρω κατανάλωση φαγητού και επιδείνωση της παχυσαρκίας τους



Γκρελίνη (3)

- Τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα είναι ελαττωμένα στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και ιδίως σε όσους είναι συγχρόνως και υπέρβαροι ή παρουσιάζουν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο
- Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι στους διαβητικούς ασθενείς η χαμηλή συγκέντρωση της ορμόνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μικρο και μακροαγγειακών επιπλοκών



Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση

- α) της μεταβολής των επιπέδων λεπτίνης και γκρελίνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας και
- β) της πιθανής συσχέτισης αυτών των μεταβολών με την παρατηρούμενη αλλαγή του σωματικού τους βάρους



Ασθενείς-Μέθοδος

- Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 45 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (57,8% άντρες, 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 Κλινική μας και στους οποίους τέθηκε ένδειξη έναρξης ινσουλινοθεραπείας λόγω κακής γλυκαιμικής ρύθμισης
- Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και η περίμετρος μέσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα HbA1c, λιπιδίων, λεπτίνης και γκρελίνης στον ορό και υπολογίστηκε το ποσοστό λίπους του σώματος με τη χρήση ειδικού λιπόμετρου, τόσο κατά την έναρξη, όσο και κατά το πέρας της μελέτης



Αποτελέσματα (1)

Μεταβλητές	Έναρξη	6 μήνες	p
ΔΜΣ (Kg/m ²)	26,7 ± 5,6	28,1 ± 5,9	<0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	96,3 ± 14,4	99,7 ± 14,6	0,001
Σωματικό λίπος (%)	35,7 ± 9,5	37,4 ± 11,9	ns
HbA _{1c} (%)	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
Γκρελίνη (μg/ml)	907,39 ± 269,58	833,88 ± 293,48	ns



Αποτελέσματα (2)

- Η μεταβολή των επιπέδων λεπτίνης συσχετίστηκε σημαντικά με την αντίστοιχη του $\Delta M\Sigma$ ($\rho=0,316$, $p=0,034$),
- ενώ η μεταβολή των επιπέδων γκρελίνης με την αντίστοιχη του σωματικού λίπους ($\rho=0,39$, $p=0,008$)



Συμπέρασμα

- Στην παρούσα μελέτη, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, τα επίπεδα λεπτίνης, ο ΔΜΣ και το ποσοστό σωματικού λίπους αυξήθηκαν και τα επίπεδα γκρελίνης μειώθηκαν ύστερα από 6 μήνες ινσουλινοθεραπείας
- Η παρατηρούμενη επιδείνωση των δεικτών παχυσαρκίας συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων λεπτίνης, οδηγώντας σε ελάττωση των επιπέδων γκρελίνης (λόγω αρνητικής αλληλεπίδρασης των δύο ορμονών)
- Απομένει ναδειχθεί αν η αύξηση της λεπτίνης οφείλεται αποκλειστικά στη δράση της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης ή συνδέεται με τη φυσική πορεία του διαβήτη