

Μεταβολές πεπτιδίων ρύθμισης πρόσληψης τροφής και σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2: συγκριτική μελέτη 6 μηνών μεταξύ ινσουλινοθεραπευόμενων και ασθενών υπό αντιδιαβητικά δισκία

Ν. Κατσίκη<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
2. Β' Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
3. Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

# Δεδομένα...

- ασθενείς με ΣΔ 2 που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία μετά από δευτερογενή αστοχία των υπογλυκαιμικών φαρμάκων κατά κανόνα **αυξάνουν το ΣΒ**

UKPDS Lancet 1998; 352: 837-53

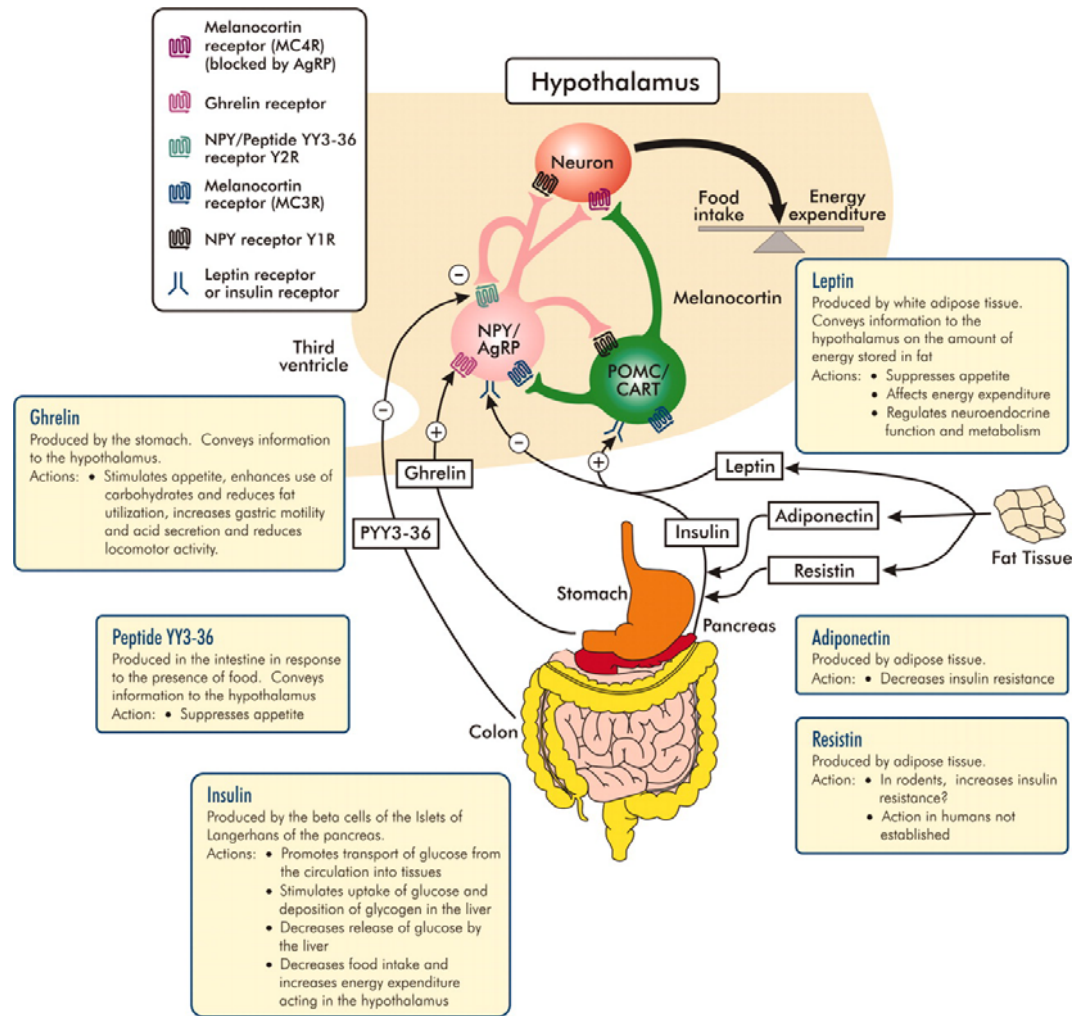
Heller S Diab Res Clin Pract 2004; 65S: 23-7

- πιθανά **αίτια** αύξησης ΣΒ:  
αναβολική δράση ινσουλίνης  
διόρθωση αφυδάτωσης  
μείωση βασικού μεταβολισμού  
καταστολή ηπατικής νεογλυκογένεσης  
ανακοπή σακχαρουρίας  
υπογλυκαιμίες (πρόσληψη θερμίδων + αίσθημα πείνας)

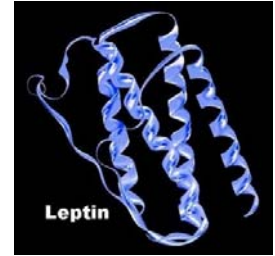
---

Jacob AN, et al Diabetes Obes Metab 2007; 9: 386-93

# Μηχανισμός ρύθμισης πρόσληψης τροφής



# Λεπτίνη (1)

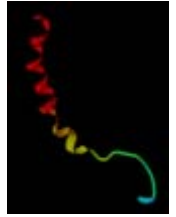


- παράγεται κυρίως στο λιπώδη ιστό (αδιποκίνη)
- δρα **ανορεξιογόνα** (τοξοειδής, παρακοιλιακός, μεσοραχιαίος) αναστέλλει τους υποθαλαμικούς ορεξιογόνους νευρώνες **NPY** και **AgRP**  
διεγείρει τους ανορεξιογόνους νευρώνες **POMC** και **CART**
- στους ασθενείς με  $\Sigma\Delta 2$  τα επίπεδά της ποικίλουν, ιδίως όμως στους υπέρβαρους παρατηρείται υπερλεπτιναιμία (δείκτης αντίστασης στη λεπτίνη)

## Λεπτίνη (2)

- στα β κύτταρα του παγκρέατος **αναστέλλει** τη βιοσύνθεση και **έκκριση ινσουλίνης**, κυρίως μέσω καταστολής της έκφρασης του γονιδίου της προπροϊνσουλίνης
- στους περιφερικούς ιστούς **διεγείρει** την πρόσληψη και κατανάλωση της γλυκόζης και την **ηπατική γλυκονεογένεση**, ενώ **εμποδίζει τη γλυκογονόλυση**
- επομένως, συμβάλλει στο μακροχρόνιο έλεγχο της έκκρισης ινσουλίνης, προσαρμόζοντάς την στα υπάρχοντα αποθέματα σωματικού λίπους
- η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη **διεγείρει** τη βιοσύνθεση και **έκκριση λεπτίνης** από το λιπώδη ιστό, ασκώντας με αυτόν τον τρόπο αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση («λιπο-ινσουλινικός άξονας»)

# NPY



- κυριότερος **ορεξιογόνος** νευροδιαβιβαστής του ΚΝΣ (μέγιστη συγκέντρωση στον τοξοειδή πυρήνα υποθαλάμου)
- διεγείρει την πρόσληψη τροφής
- **ελαττώνει ενεργειακή κατανάλωση**  
αναστέλλει θερμογένεση  
καταστέλλει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού ΝΑ και του θυρεοειδικού άξονα
- στους ασθενείς με  **$\Sigma\Delta 2$**  τα επίπεδα του στο πλάσμα είναι συνήθως **αυξημένα**

# Ρόλος των πεπτιδίων

- η σε βάθος κατανόηση των **μηχανισμών ρύθμισης της πρόσληψης τροφής** και των διαταραχών τους σε ασθενείς με ΣΔ 2 πιθανόν να οδηγήσει στην ανακάλυψη **νέων**, πιο αποτελεσματικών και εξειδικευμένων **φαρμακευτικών παραγόντων** που να ελέγχουν τις μεταβολές του ΣΒ των ασθενών και να συμβάλλουν με αυτόν τον τρόπο στην αντιμετώπιση τόσο της **υπεργλυκαιμίας**, όσο και της συχνά συνυπάρχουσας **παχυσαρκίας**

# Σκοπός

- έχει δειχθεί ότι 6 μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας σε αρρύθμιστους ασθενείς με ΣΔ 2, τα επίπεδα **λεπτίνης** και το **ΣΒ** αυξάνονται, ενώ τα επίπεδα νευροπεπτιδίου Υ (**NPY**) μειώνονται
- σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η **σύγκριση** της παρατηρούμενης σε διάστημα 6 μηνών μεταβολής των επιπέδων **λεπτίνης** και **NPY** καθώς και του **ΣΒ** μεταξύ ινσουλινοθεραπευόμενων και ασθενών υπό αντιδιαβητικά δισκία με καλή ρύθμιση



# Ασθενείς-Μέθοδος

- στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά **90 ασθενείς με ΣΔ 2** (45,6% άνδρες) με μέση ηλικία  $65,2 \pm 8,4$  έτη και μέση διάρκεια διαβήτη  $11,1 \pm 7,4$  έτη που παρακολουθούνται στο εξωτερικό Διαβητολογικό ιατρείο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ
- οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες των 45 ατόμων με βάση την αντιδιαβητική τους αγωγή
  - **Ομάδα Α:** ασθενείς αρρύθμιστοι στους οποίους τέθηκε ένδειξη έναρξης ινσουλινοθεραπείας
  - **Ομάδα Β:** ασθενείς υπό αντιδιαβητικά δισκία με καλό γλυκαιμικό έλεγχο ( $HbA1c < 7\%$ )
- παρακολούθηση για **6 μήνες**

# Αποτελέσματα-Ομάδα Α

	έναρξη	6 μήνες	P
Hba1c (%)	9,9±1,7	6,8±1,5	<0,001
ΣΒ (Kg)	72,3±16,5	76,1±17,6	<0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	97,4±14,5	100,7±14,7	0,001
Λεπτίνη (ng/ml)	10,44±8,57	15,92±11,74	<0,001
NPY (pmol/L)	169±65	90,5±31,14	<0,001

## Αποτελέσματα-Ομάδα Β

	έναρξη	6 μήνες	P
Hba1c (%)	6,2±0,8	6,1±1,1	ns
ΣΒ (Kg)	77,6±11,2	77,7±11,5	ns
Περίμετρος μέσης (cm)	103,9±10,9	103,7±11,1	ns
Λεπτίνη (ng/ml)	13,78±10,1	12,77±9,1	ns
NPY (pmol/L)	131,23±39,8	122,62±47,21	ns

## Σύγκριση Ομάδων στους 6 μήνες

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
Hba1c (%)	6,8±1,5	6,1±1,1	<b>0,006</b>
ΣΒ (Kg)	76,1±17,6	77,7±11,5	ns
Περίμετρος μέσης (cm)	100,7±14,7	103,7±11,1	ns
Λεπτίνη (ng/ml)	15,92±11,74	12,77±9,1	<b>&lt;0,001</b>
NPY (pmol/L)	90,5±31,14	122,62±47,21	<b>0,009</b>

# Συσχετίσεις

- στην **Ομάδα Α** η μεταβολή των επιπέδων λεπτίνης παρουσίασε θετική συσχέτιση με την αντίστοιχη του ΣΒ ( $\rho=0,348$   $p=0,019$ ) και αρνητική συσχέτιση με την αντίστοιχη της HbA1c ( $\rho= - 0,319$ ,  $p=0,033$ ), ενώ η μεταβολή των επιπέδων NPY δεν συσχετίστηκε σημαντικά με άλλες μεταβολές
- στην **Ομάδα Β** οι μεταβολές των υπό μελέτη μεταβλητών δεν παρουσίασαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους

## Συζήτηση...

- η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη έχει ενοχοποιηθεί για **αύξηση του ΣΒ** και ανάπτυξη **παχυσαρκίας**
- στην **Ομάδα Α** τα **επίπεδα λεπτίνης αυξήθηκαν** πιθανώς λόγω της διεγερτικής δράσης της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης, της αύξησης του ΣΒ (θετική συσχέτιση μεταβολών ΣΒ και επιπέδων λεπτίνης), αλλά και της βελτίωσης της γλυκαιμίας (αρνητική συσχέτιση επιπέδων HbA1c και λεπτίνης)
- η παρατηρούμενη **ελάττωση των επιπέδων του NPY**, μπορεί να αποδοθεί στην καταστολή των NPY νευρώνων που ως γνωστό προκαλείται τόσο από την λεπτίνη, όσο και από την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη, αν και αυτό έχει δειχθεί μόνο σε πειραματόζωα με χορήγηση της ινσουλίνης απευθείας στο ΚΝΣ

## Συμπερασματικά...

- σε καλά ρυθμισμένους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ2 το ΣΒ αυξάνεται παρά τη μείωση των επιπέδων του ΝΡΥ
- αντίθετα, σε καλά ρυθμισμένους ασθενείς με ΣΔ2 υπό αντιδιαβητικά δισκία στους οποίους δεν μεταβάλλονται ούτε το ΣΒ, ούτε η HbA<sub>1c</sub>, και οι οποίοι δεν υφίστανται τη διεγερτική επίδραση της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης, τα επίπεδα λεπτίνης και ΝΡΥ δεν μεταβάλλονται σημαντικά
- συνεπώς, η αύξηση του ΣΒ που συνοδεύει την έναρξη ινσουλινοθεραπείας δε φαίνεται να σχετίζεται με τις μεταβολές ορεξιογόνων πεπτιδίων

