

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα : Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας

Πτυχιακή Μελέτη

Λεπτίνη και Σακχαρώδης Διαβήτης (τύπου II)

Φοιτήτρια : Πότση Φωτεινή - ΑΜ : 9524

Επιβλέπων Καθηγητής : Σκοπούλη Φωτεινή - Καθηγήτρια

Μέλη εξεταστικής επιτροπής : Ματάλα Αντωνία - Επίκουρος Καθηγήτρια
: Ζαμπέλας Αντώνιος - Επίκουρος Καθηγητής

Καλλιθέα 1999

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	
2. ΛΕΠΤΙΝΗ.....	
2.1 Τόποι παραγωγής.....	
2.2. Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή της λεπτίνης.....	
2.3 Υποδοχείς λεπτίνης.....	
2.4 Πεδίο δράσης.....	
3. ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	
4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	
4.1 Τύποι διαβήτη	
4.2 Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.....	
5. ΣΧΕΣΗ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II	
5.1 Λεπτίνη , Κ.Ν.Σ. και διαβήτης (τύπος II).....	
5.2 Επίδραση της λεπτίνης στην δράση της ινσουλίνης.....	
5.3 Επίδραση της λεπτίνης στην έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα του παγκρέατος.....	
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ Π.Τ. ΤΙΜΙΟ

ΒΙΒΛΙΟΦΗΚΗ

Αρ. Κτιμ :

Αρ. Εισο :

7343

Κωδ. Ευρωπαϊκ :

5205

Ταξινόμ. Αριθ :

ΠΤΥ ΠΟΤ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Σκοπός της εργασίας που ακολουθεί, είναι η περιγραφή των μέχρι σήμερα γνωστών συνδετικών κρίκων μεταξύ της λεπτίνης και του σακχαρώδη διαβήτη. Πιο συγκεκριμένα, στην εργασία παρουσιάζονται οι μηχανισμοί, που αφορούν τόσο τη δράση της ορμόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια, μέσω των οποίων, η απουσία της δράσης της λεπτίνης πιστεύεται ότι συμβάλλει στην εμφάνιση του διαβήτη που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη πρωτεϊνικής φύσεως και αποτελεί προϊόν του γονιδίου της παχυσαρκίας. Ανακαλύφθηκε το 1994 και μαζί με την ινσουλίνη θεωρούνται μηνύματα της λιπώδους μάζας. Η λεπτίνη παράγεται από τα λιπώδη κύτταρα και έχει ένα μεγάλο πεδίο δράσης. Δρώντας στην περιφέρεια και επηρεάζοντας τη δράση του κεντρικού νευρικού συστήματος, μεταβάλλει την νευροενδοκρινική λειτουργία, την ενεργειακή ισορροπία, την αιματοποίηση και την ανοσοποιητική λειτουργία του οργανισμού καθώς επίσης επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους. Η επίδραση της λεπτίνης στην ενεργειακή ισορροπία και στο μεταβολισμό, οδήγησε στην υποψία, ότι πιθανόν να σχετίζεται με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου II.

Ο διαβήτης τύπου II είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και οφείλεται σε απουσία ή μη ικανοποιητική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και μη καλή χρησιμοποίησή της από τους ιστούς στόχους (μυϊκός, λιπώδης ιστός, ήπαρ). Αρχικά οι ασθενείς με διαβήτη (τύπου II) εμφανίζουν μια καθυστέρηση στην ενεργοποίηση παραγωγής ινσουλίνης, ως απάντηση στη γλυκόζη. Η μη επαρκής έκκριση ινσουλίνης καταλήγει σε παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και σε μειωμένη είσοδο της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς.

Έχει διαπιστωθεί ότι η δράση της ινσουλίνης και της λεπτίνης αλληλοεξαρτώνται. Ο ρόλος που διαδραματίζει η λεπτίνη στην ινσουλινοαντίσταση και στην παθογένεση του διαβήτη (τύπου II), μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος πιστεύεται ότι μπορεί να εξηγηθεί με δύο

πορείες. Στην πρώτη πορεία βασικό ρόλο παίζει η αντίσταση της λεπτίνης στον υποθάλαμο, που έχει ως αποτέλεσμα ο εγκέφαλος να μην λαμβάνει σωστά μηνύματα για την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Στη δεύτερη θεώρηση, πιστεύεται ότι αιτία είναι η εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης λόγω γενετικής προδιάθεσης. Αποτέλεσμα και στις δύο θεωρίες είναι ένας συνεχιζόμενος κύκλος υπερινσουλιναιμίας, αύξησης λιπώδους μάζας, αύξηση επιπέδων λεπτίνης, αντίστασης στη δράση της, υπερινσουλιναιμία / ινσουλινοαντίσταση, που έχει ως λογικό επακόλουθο την εμφάνιση του διαβήτη τύπου II.

Η έλλειψη της λεπτίνης, πιστεύεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση του διαβήτη (τύπου II) και λόγω απώλειας δράσης της λεπτίνης στη περιφέρεια. Είναι γεγονός ότι οι υποδοχείς της λεπτίνης βρίσκονται στα νησίδια των β-κυττάρων του παγκρέατος, σε μυϊκά και ηπατικά κύτταρα. Βλάβη των υποδοχέων αυτών, έχει ως συνέπεια τη μείωση των επιπέδων λεπτίνης, ενδοκυττάρια, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η δράση ενζύμων που συμμετέχουν είτε στην σύνθεση τριγλυκεριδίων είτε στην παραγωγή ενέργειας μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρείται μη ικανοποιητική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, μειωμένη είσοδο γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και αύξηση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ (μέσω γλυκονεογένεσης) και εμφάνιση διαβήτη τύπου II. Οι γνώσεις στον τομέα αυτό δεν είναι πολλές και απαιτείται μεγαλύτερη έρευνα.

Με βάση τα αποτελέσματα μελετών που ασχολούνται με τη σχέση της λεπτίνης και του διαβήτη τύπου II, που σχετίζεται με παχυσαρκία, πιστεύεται ότι μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων για μεγάλο χρονικό διάστημα σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης μπορεί να αποτελεί θεραπεία για τον διαβήτη τύπου II.

2. ΛΕΠΤΙΝΗ

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη πρωτεϊνικής φύσεως, η οποία αποτελείται από 164 αμινοξέα και είναι προϊόν του γονιδίου της παχυσαρκίας (OB γονίδιο) ⁽¹⁻³⁾. Ανακαλύφθηκε το 1994 και το όνομα της προέρχεται από την Ελληνική λέξη λεπτός ⁽⁴⁾. Το γονίδιο, που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της λεπτίνης στον άνθρωπο, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7p 31 του οποίου το DNA έχει περισσότερα από 15.000 ζευγάρια βάσεων και στο οποίο υπάρχουν 3 εξόνια· σημαντικές θέσεις κωδικοποίησης που οδηγούν στην πρωτεϊνοσύνθεση ⁽⁵⁾. Η παραγωγή της λεπτίνης γίνεται κυρίως στα λιπώδη κύτταρα. Ατελής παραγωγή της λεπτίνης θεωρείται ως αιτία παχυσαρκίας σε παχύσαρκα (ob/ob) ποντίκια. Στα ζώα αυτά, παρατηρούνται σύνδρομα υπερφαγίας, καταστροφή αναπαραγωγής, μειωμένη θερμιδογέννεση, διαβήτης και μειωμένη ανάπτυξη, που μπορούν να αντιστραφούν μετά από θεραπεία με χορήγηση λεπτίνης. Τον Ιούνιο του 1997 καταγράφηκε το πρώτο παιδί με ομόζυγη μεταλλαγή του ob γονιδίου κάτι που οδήγησε σε ανεπάρκεια λεπτίνης ⁽⁶⁾. Αυτή η σπάνια περίπτωση μετάλλαξης σχετιζόταν με κανονικό βάρος γέννησης και προοδευτική παχυσαρκία. Η περίπτωση αυτή, έπαιξε αποφασιστικό ρόλο στο συσχετισμό της λεπτίνης με τη ρύθμιση των επιπέδων λιπώδους ιστού στο ανθρώπινο σώμα.

2.1 Τόποι παραγωγής: Η λεπτίνη παράγεται κυρίως στα λευκά λιπώδη κύτταρα αλλά και σε μικρές ποσότητες και από τα καφέ λιπώδη κύτταρα ⁽⁷⁾. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι και ο πλακούντας έχει βρεθεί να προσάγει την έκφραση του ob γονιδίου ⁽⁸⁾, που μπορεί να σχετίζεται με το σύνθημα της ενεργειακής παρακαταθήκης. Σύνθημα, το οποίο σχετίζεται με την αύξηση και την ανάπτυξη του εμβρύου.

2.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή της λεπτίνης

Μια σειρά από παράγοντες , που επηρεάζουν την έκφραση ob γονιδίου και την παραγωγή της λεπτίνης έχουν αναγνωρισθεί από μελέτες in vitro σε πειραματόζωα και από μελέτες σε καλλιεργημένα κύτταρα.

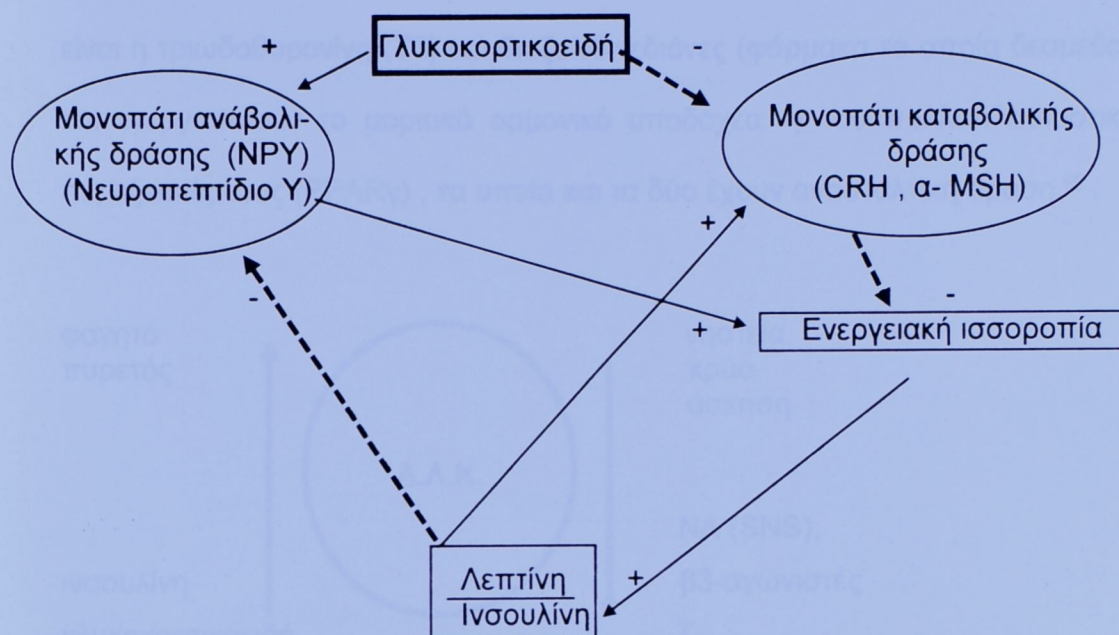
Περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες φαίνεται να ελέγχουν στενά την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης

Ευοδωτές και αναστολείς της έκφρασης της λεπτίνης ⁽⁹⁾

Παράγοντες	Αποτέλεσμα	Είδος
Τροφοδότηση	+	Ποντίκια + άνδρας
Νηστεία	-	Ποντίκια + άνδρας
Γλυκοκορτικοειδή	+	Ποντίκια + άνδρας
Ινσουλίνη	+	Ποντίκια
	C ή +	Ανδρας
Τοξίνη του κοκίτη	-	Ποντίκια
cAMP	-	Ποντίκια
Αγωνιστές β-υποδοχέων	-	Ποντίκια
Θιαζολιδινεδιόνες	-	Ποντίκια
Κυτοκίνες	+	Ποντίκια
Πεχυσαρκία	+	Ποντίκια + άνδρας

** + = ευόδωση , - = καταστολή , c = όχι αλλαγή

Πιο συγκεκριμένα, η νηστεία, η έκθεση στο κρύο και η άσκηση έχουν ως αποτέλεσμα μια πτώση στην έκφραση του ob - γονιδίου και μια μείωση στα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία ^(13,9). Στην περίπτωση της νηστείας, επακόλουθη επανατροφοδότηση οδηγεί σε μια γρήγορη αποκατάσταση τόσο της έκφρασης του γονιδίου, όσο και των επιπέδων λεπτίνης στην κυκλοφορία ⁽¹⁰⁾. Η ινσουλίνη και τα γλυκοκορτικοειδή έχουν βρεθεί ότι αποτελούν ερέθισμα για την έκφραση του Ob -γονιδίου, in vivo και in vitro. Η ινσουλίνη θεωρείται κύριος ρυθμιστής της ορμόνης ^(11,12). Η παραγωγή της λεπτίνης από τα λιπώδη κύτταρα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ινσουλίνη, ενώ παράλληλα η δράση της ινσουλίνης στον εγκέφαλο εξαρτάται από τη λεπτίνη. Τα γλυκοκορτικοειδή, που παράγονται από το φλοιό των επινεφριδίων, παίρνουν μέρος στην ενεργειακή ομοιοστάση, ασκώντας επιρροή στο νευροπεπτίδιο Y (NPY). Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την ενεργειακή πρόσληψη και προάγουν μια κατάσταση θετικής ενεργειακής ισορροπίας. Με τη δράση τους προκαλούν αύξηση των επιπέδων λεπτίνης στην κυκλοφορία ⁽¹³⁾.

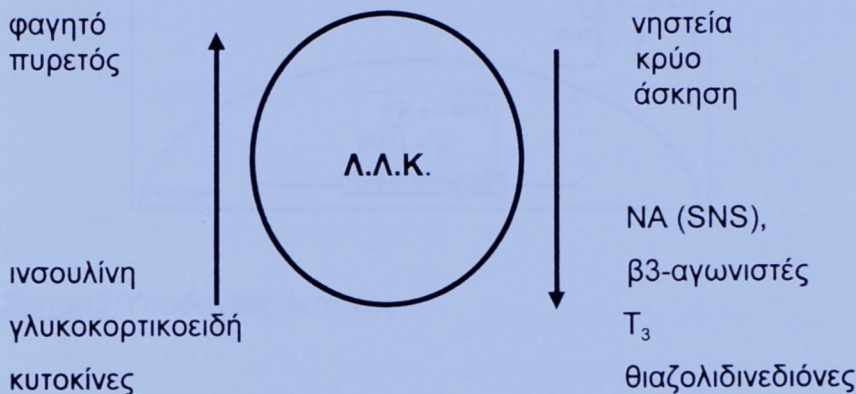


Σχήμα1: Επίδραση της λεπτίνης , της ινσουλίνης και των γλυκοκορτικοειδών στην ενεργειακή ισοροπία.

Έλλειψη των γλυκοκορτικοειδών ορμονών επηρεάζει την ικανότητα της λεπτίνης και της ινσουλίνης να προάγουν ανορεξία και απώλεια βάρους, γεγονός που αποκαθίσταται με τη χορήγηση τους .

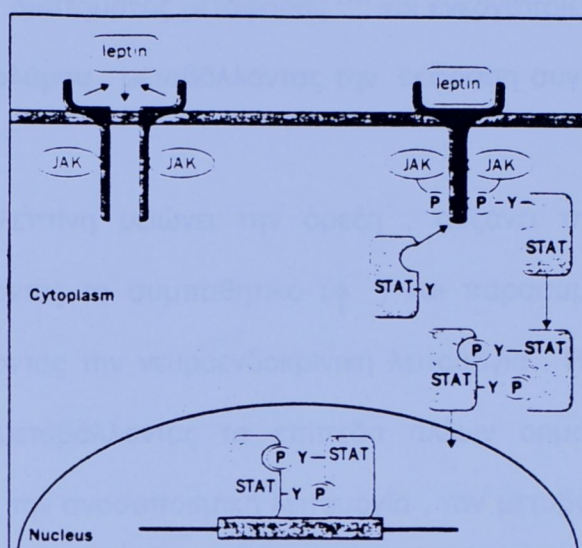
Σε αντίθεση , οι κατεχολαμίνες αναστέλλουν την έκφραση του OB γονιδίου και μειώνουν τα επίπεδα της λεπτίνης στην κυκλοφορία ⁽¹⁴⁾ . Οι επιδράσεις των κατεχολαμινών επιτυγχάνονται διαμέσου των β3 -αδρενεργικών υποδοχέων από τότε που συγκεκριμένοι β3 -αγωνιστές έχουν μια δυνατή ανασταλτική δράση πάνω στην έκφραση του ob - γονιδίου ⁽¹⁵⁾ . Το γεγονός αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση προς τα λευκά λιπώδη κύτταρα , καθώς με το να αναστέλλει την μετάφραση του ob -γονιδίου μέσω των β3 -αδρενεργικών υποδοχέων ρυθμίζει την παραγωγή της λεπτίνης ⁽¹⁶⁾ . Άλλοι παράγοντες που

φαίνεται να επηρεάζουν την έκφραση του ob-γονιδίου στα λευκά λιπώδη κύτταρα είναι η τριωδοθυρονίνη (T3) και θιαζολιδινεδιόνες (φάρμακα τα οποία δεσμεύουν και ενεργοποιούν το μοριακό ορμονικό υποδοχέα γ του πολλαπλασιαστικού περοξεισώματος (PPAR γ), τα οποία και τα δύο έχουν ανασταλτική δράση⁽³⁾.



Σχήμα2: Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή λεπτίνης από τα λευκά λιπώδη κύτταρα (Λ.Λ.Κ.).

2.3 Υποδοχείς λεπτίνης : Το m-RNA του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για τους υποδοχείς της λεπτίνης, εκφράζεται στο χοροειδές πλέγμα, στον υποθάλαμο, στον υπόκαμπο και σε περιφερειακούς ιστούς. Οι υποδοχείς της λεπτίνης ανήκουν στην ομάδα υποδοχέων κυτοκινών τάξης I· μια ομάδα στην οποία ανήκουν ο υποδοχέας της αυξητικής ορμόνης, της ιντερφερόνης και της ιντερλευκίνης 2. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τους υποδοχείς της λεπτίνης, συνθέτει ένα μεγάλου μήκους υποδοχέα (με 1165 αμινοξέα) και πολλούς διαφορετικούς μεταξύ τους, μικρούς σε μήκος, υποδοχείς. Οι μικρού μήκους υποδοχείς εκφράζονται κυρίως στους περιφερικούς ιστούς, και όχι στον εγκέφαλο, στον οποίο εκφράζεται κυρίως ο μεγάλου μήκους υποδοχέας⁽¹⁷⁾.



Σχήμα3: Υποδοχέας λεπτίνης.

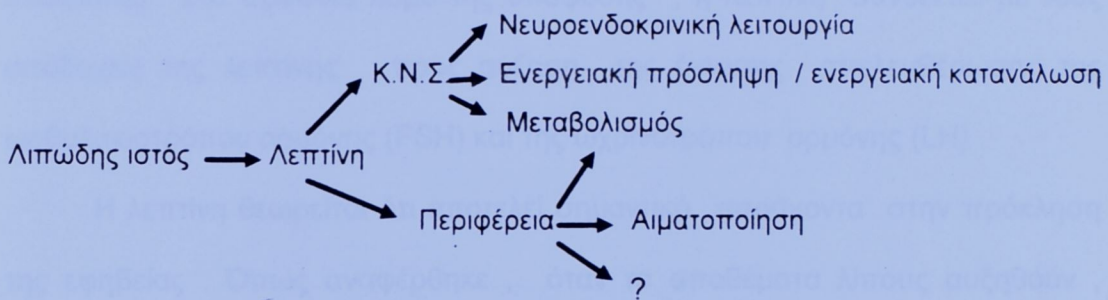
Η δέσμευση της λεπτίνης με τον υποδοχέα της θα επιφέρει : (1) διαχωρισμό του υποδοχέα της και της Janus κινάσης (JAK) που είναι συνδεδεμένη με τον υποδοχέα , (2) φωσφορυλίωση της τυροσίνης στο μέρος του υποδοχέα, που βρίσκεται στο χώρο του κυτοπλάσματος δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό μη ολοκληρωμένες πλευρές φωσφοτυροσίνης για τις STAT (signal transducer and activator of transcription / συνιάλο μεταγωγής και ενεργοποίησης της μετάφρασης) πρωτεΐνες ⁽¹⁸⁾. Μετά την φωσφορυλίωση , οι STAT πρωτεΐνες θα διαχωριστούν από τον υποδοχέα , γεγονός που θα ενεργοποιήσει τους ρυθμιστές της μεταγραφής . Αφού γίνει η μεταφορά τους στον πυρήνα, ενώνονται με τις αντίστοιχες θέσεις του DNA και διεγείρουν την μεταγραφή των αντίστοιχων γονιδίων στόχων .

2.4 Πεδίο δράσης της λεπτίνης :

Η λεπτίνη είναι ορμόνη που κυκλοφορεί στον ορό είτε σε ελεύθερη μορφή είτε δεσμευμένη με πρωτεΐνη . Περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω ενός

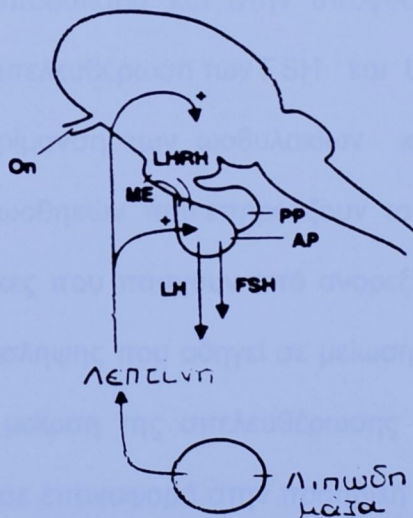
κορεστού συστήματος μεταφοράς ⁽¹⁹⁾ και ενεργοποιεί συγκεκριμένους υποδοχείς του υποθαλάμου, μεταβάλλοντας την έκφραση συγκεκριμένων νευροπεπτιδίων ⁽²⁰⁾

Η λεπτίνη μειώνει την όρεξη, αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση μεταβάλλοντας το συμπαθητικό ($\uparrow$) και παρασυμπαθητικό ($\downarrow$) τόνο και μεταβάλλοντας την νευροενδοκρινική λειτουργία. Η λεπτίνη δρώντας άμεσα ή έμμεσα (μεταβάλλοντας τα επίπεδα άλλων ορμονών ή νευροπεπτιδίων), επηρεάζει την ανοσοποιητική λειτουργία, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους ⁽²⁴⁾ και την αιματοποίηση ⁽²⁵⁾.



Πιο συγκεκριμένα :

I. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ



Σχήμα4:Πιθανή δράση της λεπτίνης στον υποθαλαμο. On =οπτικό νεύρο (optic nerve), PP =υπόφυση (posterior pituitary).

Όταν τα αποθέματα λίπους φτάσουν σε κάποιο κρίσιμο σημείο, αυξάνεται η απελευθέρωση της λεπτίνης από τα λιπώδη κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος. Η λεπτίνη μέσω της κυκλοφορίας φθάνει σε κύτταρα του υποθαλάμου, ενεργοποιώντας την απελευθέρωση της εκκριτικής για την ωχρινोटρόπο ορμόνης (LHRH) και κατά συνέπεια και την απελευθέρωση γοναδοτροπίνης (GnRH). Μέρος της λεπτίνης που έχει μείνει στα πυλαία τριχοειδή μεταφέρεται, μέσω της πυλαίας φλέβας, στο πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Στο πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, η λεπτίνη συνδέεται με τους υποδοχείς της λεπτίνης προς αύξηση της έντασης απελευθέρωσης της ωοθυλακιωτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH).

Η λεπτίνη θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην πρόκληση της εφηβείας. Όπως αναφέρθηκε, όταν τα αποθέματα λίπους αυξηθούν, αυξάνεται η απελευθέρωση λεπτίνης στην κυκλοφορία και μέσω αυτής φτάνουν στον υποθάλαμο και στην υπόφυση. Εκεί ασκούν επίδραση και ενεργοποιείται η απελευθέρωση των FSH και LH, ορμόνες που ρυθμίζουν στις γυναίκες την ωρίμανση των ωοθυλακίων και την έκκριση των στεροειδών προϊόντων των ωοθηκών που επηρεάζουν το μηνιαίο γεννητικό κύκλο.

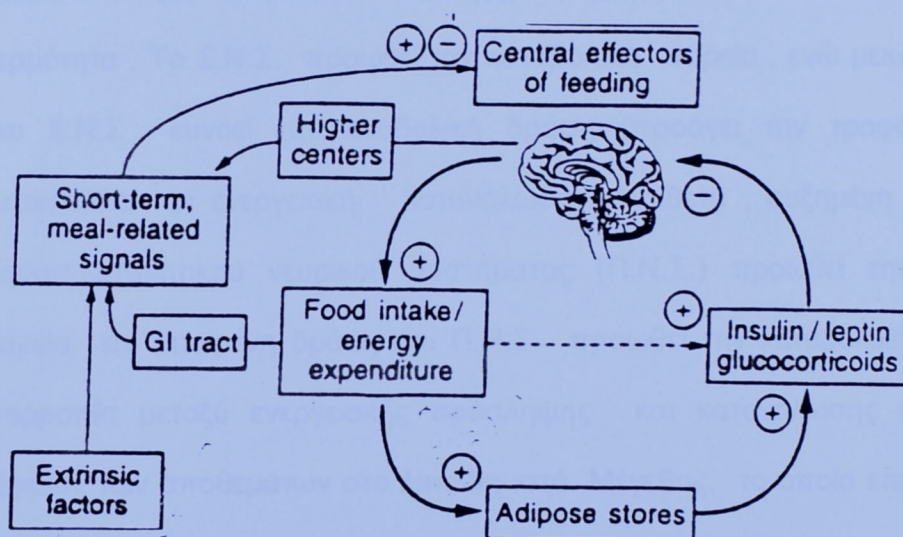
Σε γυναίκες που πάσχουν από ανορεξία πιστεύεται ότι η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων λεπτίνης, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης, η οποία μείωση οδηγεί σε επαναφορά στην προηβική κατάσταση. Μια κατάσταση, που μπορεί να αλλάξει με αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης.

Η λεπτίνη δρώντας στον υποθάλαμο πιστεύεται ότι επηρεάζει την έκκριση των ορμονών του θυροειδούς. Αύξησή της λεπτίνης, μειώνει τις ορμόνες του

θυροειδούς , προκαλώντας θερμιδογέννεση , κινητοποιώντας τα αποθέματα ενέργειας με το να αυξάνει την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών .

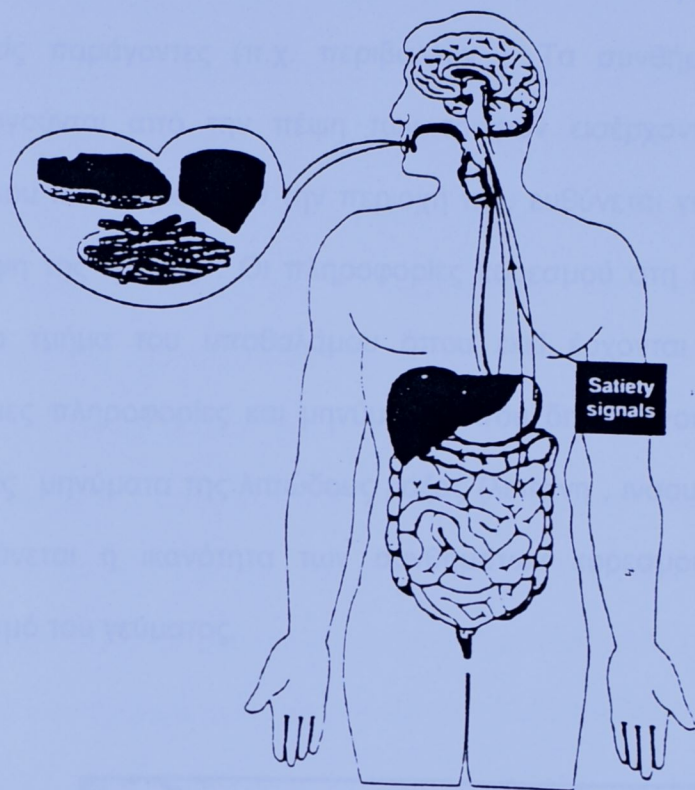
II. ΛΕΠΤΙΝΗ - ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (Κ.Ν.Σ)- ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

Το κεντρικό νευρικό σύστημα παίζει ρόλο κλειδί στον καθορισμό της ενεργειακής πρόσληψης και κατανάλωσης. Εξαγόμενο προϊόν του Κ.Ν.Σ. αποτελεί η συνολική ενεργειακή πρόσληψη για μια περίοδο ημερών , εβδομάδων και ο ρυθμός ενεργειακής κατανάλωσης .



Σχήμα5: Τρόπος με τον οποίο τα συνθήματα κορεσμού και τα συνθήματα της λιπώδους μάζας ρυθμίζουν την ενεργειακή ισορροπία.

Το Συμπαθητικό νευρικό σύστημα (Σ.Ν.Σ.) μπορεί να επηρεάσει την ενεργειακή κατανάλωση με το να ελέγχει την μη υποχρεωτική παραγωγή θερμότητας μέσω των UCP-1 , UCP- 2 και UCP -3 (UCP:Πρωτεΐνες αποσύζευξης) . Η UCP-1 πρωτεΐνη βρίσκεται στα καφέ λιπώδη κύτταρα , ενώ οι UCP- 2 και UCP -3 πρωτεΐνες βρίσκονται στους μυς και στο ήπαρ .Πιστεύεται ότι η διαφοροποίηση , ποικιλία στην παραγωγή και δράση των UCP πρωτεϊνών , ίσως είναι αυτό που κάνει κάποιους ανθρώπους να έχουν χαμηλό ή υψηλό ρυθμό μεταβολισμού - να παχαίνουν ευκολότερα ή δυσκολότερα από άλλα άτομα . Οι UCP πρωτεΐνες δρουν στα μιτοχόνδρια και αναστέλλουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση , έτσι ώστε η ενέργεια που παράγεται από την αναπνευστική αλυσίδα να μη δεσμεύεται σαν χημική (ATP) , αλλά να αποδίδεται σαν θερμότητα . Το Σ.Ν.Σ. προωθεί την καταβολική πορεία , ενώ μειωμένη δράση του Σ.Ν.Σ ευνοεί την αναβολική δράση (προάγει την τροφοδότηση και καταστέλλει την ενεργειακή κατανάλωση). Αντίθετα , αυξημένη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (Π.Ν.Σ.) προωθεί την αναβολική πορεία και μειωμένη δράση του Π.Ν.Σ. προωθεί την καταβολική πορεία . Η ισορροπία μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και κατανάλωσης καθορίζει το μέγεθος των αποθεμάτων στο λιπώδη ιστό. Μέγεθος, το οποίο επηρεάζει κατά πολύ τη συγκέντρωση της λεπτίνης και της ινσουλίνης στο πλάσμα . Οι ορμόνες αυτές (συνθήματα της λιπώδους μάζας) μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας στον εγκέφαλο , διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω ενός κορεστού συστήματος μεταφοράς και διεγείρουν τους υποδοχείς που βρίσκονται σε νεύρα του υποθαλάμου, μεταβάλλοντας με τον τρόπο αυτό, την έκφραση συγκεκριμένων νευροπεπτιδίων με συνέπεια να καθορίζουν την απάντηση του Κ.Ν.Σ. στην μεταβολή της ενεργειακής ισορροπίας .

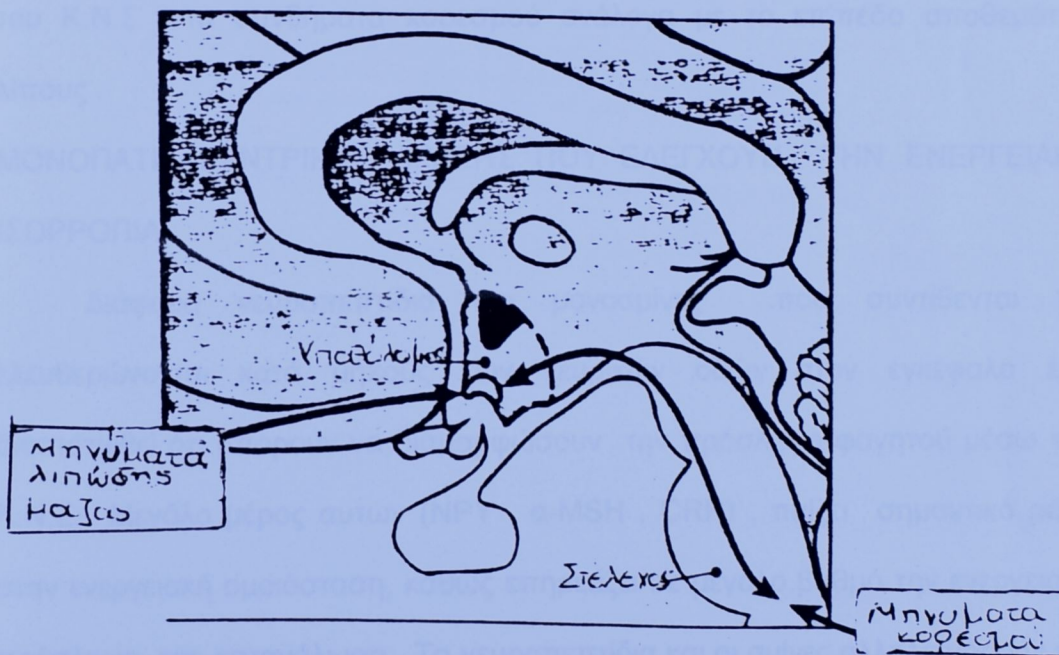


Εικόνα1: Σχηματική παράσταση των οργάνων του ανθρώπου ,που αλληλεπιδρούν με την τροφή ώστε να μεταφερθούν μηνύματα στο Κ.Ν.Σ.

Όταν αρχίσει η λήψη τροφής , τα συστατικά των τροφίμων, αλληλεπιδρούν με υποδοχείς που βρίσκονται στην κοιλότητα του στόματος , στον οισοφάγο , στο στομάχι , στο δωδεκαδάχτυλο όπως επίσης συμβαίνει στο ήπαρ και σε άλλα όργανα (εικόνα 1). Η όλη πορεία επεξεργασίας , πέψης και απορρόφησης των τροφίμων δημιουργεί μηνύματα κορεσμού (π.χ. χολοκυστοκινίνη , γλυκόζη), τα οποία έχουν μικρή διάρκεια και παρέχουν αρνητική ανατροφοδότηση στο Κ.Ν.Σ.

Πιο συγκεκριμένα , τα μικρής περιόδου συνθήματα που σχετίζονται με το γεύμα , προέρχονται από ποικίλες εσωτερικές πηγές 1. Από κεντρομόλες ίνες του παρασυμπαθητικού , που ξεκινούν από το ήπαρ και από το γαστρεντερικό σωλήνα, σε συνδυασμό με πεπτιδικά μηνύματα που προέρχονται από το έντερο

2. Από τα ανώτερα κέντρα (π.χ συναισθηματικοί παράγοντες) και 3. Από εξωγενείς παράγοντες (π.χ. περιβάλλον). Τα συνθήματα κορεσμού , που δημιουργούνται από την πέψη των τροφών εισέρχονται στο στέλεχος του εγκεφάλου και επηρεάζουν την περιοχή που ευθύνεται για την αποδοχή ή την απόρριψη της τροφής . Οι πληροφορίες κορεσμού στη συνέχεια φθάνουν στο πρόσθιο τμήμα του υποθαλάμου όπου εκεί έρχονται σε επαφή με άλλες παρόμοιες πληροφορίες και μηνύματα , που δημιουργούνται από τα μεγάλης διάρκειας μηνύματα της λιπώδους μάζας (λεπτίνη , ινσουλίνη), με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ικανότητα των συνθημάτων κορεσμού , που αφορά τον τερματισμό του γεύματος.



Σχήμα6: Αλληλεπίδραση των μηνυμάτων κορεσμού και των μηνυμάτων , που σχετίζονται με την λιπώδη μάζα στον υποθάλαμο.

Στη συνέχεια , οι πληροφορίες επιστρέφουν πίσω στις περιοχές του στελέχους του εγκεφάλου που ελέγχουν την πρόσληψη φαγητού και την ενεργειακή κατανάλωση . Ο έλεγχος αυτός γίνεται με το να διαμορφώνουν τη λειτουργία των νευρικών απαγωγών οδών , οι οποίες χρησιμοποιούν αμίνες (συμπεριλαμβανομένων της σεροτονίνης και των κατεχολαμινών) και νευροπεπτίδια (συμπεριλαμβανομένων του νευροπεπτιδίου Υ (NPY), της ορμόνης CRH και α-MSH και των υποδοχέων τους).

Παρόλο , που τα μικρής διάρκειας μηνύματα είναι κύριοι καθοριστές του μεγέθους και της διάρκειας του γεύματος , η επίδραση στην αποθήκευση λίπους περιορίζεται από τα μηνύματα μεγάλης διάρκειας που ρυθμίζουν το εξαγώμενο προϊόν των δρόμων κεντρικής δράσης (Δ.Κ.Δ.) και διαμορφώνουν την απάντηση του Κ.Ν.Σ. στα συνθήματα κορεσμού ανάλογα με το επίπεδο αποθεμάτων λίπους .

ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

Διάφορα νευροπεπτίδια και μονοαμίνες που συντίθενται και ελευθερώνονται κατά μήκος των νευρικών οδών στον εγκέφαλο έχει διαπιστωθεί ότι μπορούν να διαμορφώσουν την πρόσληψη φαγητού μέσω του Κ.Ν.Σ . Μεγάλο μέρος αυτών (NPY , α-MSH , CRH) , παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση, καθώς επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ενεργειακή πρόσληψη και κατανάλωση . Τα νευροπεπτίδια και οι αμίνες αλληλεπιδρούν και ελέγχονται από συνθήματα που σχετίζονται με τη λιπώδη μάζα (λεπτίνη , ινσουλίνη , στεροειδή).

Πίνακας 1 : Παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία των νευρικών απαγωγών οδών

	Effect on food intake	Effect on SNS activity
Catabolic		
↓ Corticotropin-releasing hormone ²	↓↓	↑↑
+ α-MSH ²	↓	?
CART ²	↓	?
Bombesin	↓	↑
Somatostatin	↓	?
Cholecystokinin	↓	↑
Thyrotropin-releasing hormone	↓	?
Calcitonin-gene-related peptide	↓	↑
Neurotensin	↓	↑
Serotonin	↓	↑
Anabolic		
— Neuropeptide Y ¹	↑↑	↓↓
— Melanin concentrating hormone ¹	↑	?
— Agouti-related protein ¹	↑	?
— Orexin A and B ¹	↑	?
Galanin	↑	?
β-Endorphin	↑	↓
Dynorphin	↑	?
Growth hormone-releasing hormone	↑	↓
— Norepinephrine	↑	↓

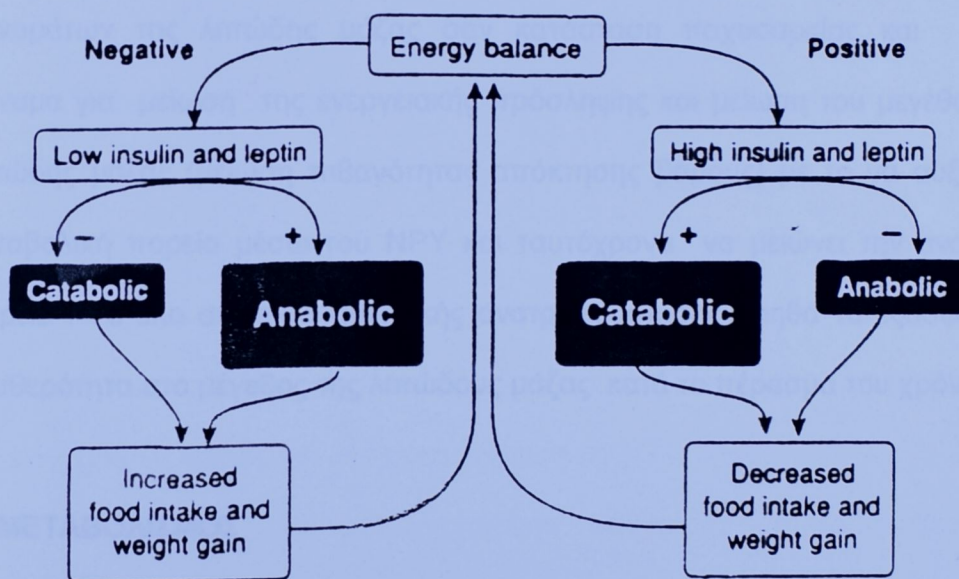
¹ ↑, increase; ↓, decrease; ?, not established; double arrows indicate robust effects; SNS, sympathetic nervous system; MSH, α-melanocyte-stimulating hormone; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript.

² Pathways that are stimulated by leptin.

³ Pathways that are inhibited by leptin, activated by fasting, or both.

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία των νευρικών απαγωγών οδών είναι το νευροπεπτίδιο Y. Το νευροπεπτίδιο Y αποτελεί μέλος της οικογένειας των παγκρεατικών πολυπετιδίων και συντίθεται στα περιφερικά συμπαθητικά νεύρα, όπως επίσης και στον εγκέφαλο. Κεντρική χορήγηση του νευροπεπτιδίου Y προάγει μια κατάσταση θετικής ενεργειακής ισορροπίας καθώς μειώνει το εξαγώμενο προϊόν του Σ.Ν.Σ. στα καφέ λιπώδη κύτταρα. Το νευροπεπτίδιο Y μειώνει την ενεργειακή κατανάλωση, αυξάνει την ενεργειακή πρόσληψη και ταυτόχρονα αυξάνει την έκφραση ενζύμων που εμπλέκονται στην λιπογένεση.

Οι δρόμοι κεντρικής δράσης χωρίζονται σε δύο πορείες , στην αναβολική και την καταβολική πορεία . Η αναβολική προάγει την τροφοδότηση και αναστέλλει την ενεργειακή κατανάλωση μεταβάλλοντας τον περιφερικό μεταβολισμό έτσι ώστε να ευνοεί την ανοχή και αποθήκευση της ενέργειας. Αντίθετα , η καταβολική πορεία προωθεί την κινητοποίηση του αποθηκευμένου λίπους και προκαλεί απώλεια βάρους με το να μειώνει την πρόληψη τροφής , να αυξάνει την λιπόλυση και τη θερμογένεση .



Σχήμα7: Τρόποι σύμφωνα με τους οποίους τα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης στην κυκλοφορία ρυθμίζουν το βάρος σώματος.

Η λεπτίνη και η ινσουλίνη αναστέλλουν την κεντρική αναβολική πορεία και προωθούν την κεντρική καταβολική πορεία. Κατά τη διάρκεια αρνητικής ενεργειακής ισορροπίας, η λιπώδης μάζα συστέλλεται με αποτέλεσμα μικρότερη ποσότητα λεπτίνης και ινσουλίνης να εκκρίνεται και να μεταφέρεται στον εγκέφαλο. Αυτό έχει ως συνέπεια να αναστέλλονται οι πορείες καταβολισμού και να παρατηρείται απώλεια της αναστολής της αναβολικής πορείας. Κατάσταση, που οδηγεί σε αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και ενεργειακής αποθήκευσης. Αντίθετα, σε καταστάσεις θετικής ενεργειακής ισορροπίας, η λιπώδης μάζα αναστέλλεται και αυξάνεται η συγκέντρωση της λεπτίνης και της ινσουλίνης στην κυκλοφορία. Ο εγκέφαλος λαμβάνει τη μεταβολή αυτή των μηνυμάτων της λιπώδης μάζας σαν κατάσταση παχυσαρκίας και στέλνει μήνυμα για μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και μείωση του μεγέθους της λιπώδης μάζας (μείωση πιθανότητας απόκτησης βάρους) με το να αυξάνει τη καταβολική πορεία μέσω του NPY και ταυτόχρονα να μειώνει την αναβολική πορεία. Το όλο σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης βοηθά να εξασφαλισθεί σταθερότητα στο μέγεθος της λιπώδους μάζας κατά το πέρασμα του χρόνου.

III. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Πιστεύεται ότι μια σημαντική δράση της λεπτίνης είναι να περιορίζει την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων (TG) στα λιπώδη κύτταρα και παράλληλα να μειώνει την αποθήκευσή τους και στα μη λιπώδη κύτταρα, προστατεύοντας αυτά από λιποτοξικότητα^(45,26). Το γεγονός ότι η ποσότητα των TG που περιέχεται στα μη λιπώδη κύτταρα, φυσιολογικά κυμαίνεται μέσα σε στενά όρια, ενώ αυτή στα λιπώδη κύτταρα ποικίλει ανάλογα με την πρόσληψη φαγητού οφείλεται στην

ύπαρξη ενός μηχανισμού που αφορά την ενδοκυττάρια ομοιόσταση των TG σε φυσιολογικά μη λιπώδη κύτταρα. Το γεγονός ότι, όταν οι υποδοχείς της λεπτίνης δυσλειτουργούν, η περιεκτικότητα των TG σε μη λιπώδη κύτταρα, όπως νησίδια, μπορεί να αυξηθεί (100 fold) και αυτό να έχει ως συνέπεια έκφραση έκτοπης υπερλεπτιναιμίας, η οποία εξαντλεί τα αποθέματα TG, αποδεικνύει ότι η λεπτίνη ελέγχει τον ομοιοστατικό μηχανισμό που ευθύνεται για την ενδοκυττάρια συγκέντρωση TG⁽⁴⁵⁾. Η λειτουργία και η βιωσιμότητα των μη λιπωδών κυττάρων είναι δύο αλληλοεξαρτώμενα γεγονότα. Η ομοιόσταση των TG ενδοκυττάρια είναι πολύ σημαντική για τη λειτουργία τους, καθώς προστατεύει, προφυλάσσει αυτά από λιποαπόπτωση.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΑ ΜΗ ΛΙΠΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ

Μια σημαντική λειτουργία της λεπτίνης είναι να ρυθμίζει την ενδοκυττάρια ομοιόσταση των λιπαρών οξέων και των TG, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρεί ένα ικανοποιητικό απόθεμα λιπαρών οξέων για τις λειτουργίες των κυττάρων και ταυτόχρονα να αποφεύγει την υπερφόρτωση με TG.

Τα λιπαρά οξέα μεγάλης-αλύσου αποτελούν δομικά τμήματα των βιολογικών μεμβρανών, άγκιστρα για τις μεμβρανικές πρωτεΐνες και πηγή μηνυμάτων που αφορούν τον λιπώδη ιστό. Τα μη λιπώδη κύτταρα περιέχουν μικρή ενδοκυττάρια παρακαταθήκη λιπαρών οξέων, που βρίσκονται αποθηκευμένα με τη μορφή TG, προφανώς για να παρέχουν μια συνεχή πηγή λιπαρών οξέων για τη διατήρηση των στοιχείων που συμμετέχουν στη δομή τους και ως μηνύματα του λιπώδη ιστού. Λόγω του ότι η ικανότητα

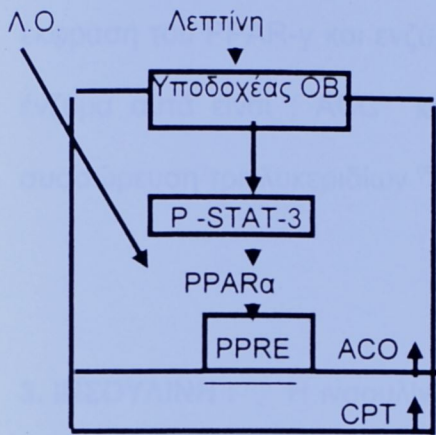
αποθήκευσης TG στα μη λιπώδη κύτταρα είναι πολύ περιορισμένη , η χρησιμοποίηση των λιπαρών οξέων ως καύσιμα , απαιτεί εξωκυτάρια ικανότητα αποθήκευσης σε ειδικά κύτταρα που να περιέχουν μεγάλες ποσότητες TG και να εξάγουν τα λιπαρά οξέα όταν αυτά απαιτούνται .Τα κύτταρα αυτά είναι τα λιπώδη κύτταρα .

Σε περιόδους εναπόθεσης TG, τα λιπώδη κύτταρα εκκρίνουν ένα μήνυμα , το οποίο μπλοκάρει την υπερσυσσώρευση των TG στα μη λιπώδη κύτταρα. Το μήνυμα αυτό είναι η λεπτίνη και η λειτουργία της είναι να δημιουργεί ένα μονοπώλιο όσον αφορά την αποθήκευση του λίπους για τα λιπώδη κύτταρα, έτσι ώστε να διατηρεί σταθερότητα στην ενδοκυτάρια συγκέντρωση TG στα μη λιπώδη κύτταρα .Έχει βρεθεί ότι όταν παρατηρείται απουσία της λεπτίνης παρουσιάζεται δυσλειτουργία του ομοιοστατικού αυτού μηχανισμού ^(45,46) .

Η υπόθεση ότι η λεπτίνη επηρεάζει - ρυθμίζει τον ομοιοστατιστικό μηχανισμό που ελέγχει την περιεκτικότητα των TG στα μη λιπώδη κύτταρα , υποστηρίζεται από: 1. τη σχετική σταθερότητα του περιεχόμενου λίπους σε φυσιολογικά μη λιπώδη κύτταρα , 2. από τη προφανή έλλειψη TG σε μη λιπώδη κύτταρα σε συνθήκες υπερινσουλιναϊας , 3. στεάτωση σε μη λιπώδη κύτταρα ποντικών , στα οποία παρατηρείται μη ευαισθησία στη λεπτίνη και τέλος 4. από το γεγονός ότι προσθήκη φυσιολογικών OB -υποδοχέων λεπτίνης σε νησίδια κυττάρων μη ευαίσθητα στη λεπτίνη , διορθώνει τη μη ευαισθησία στη λεπτίνη και μειώνει τη στεάτωση .

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΡΙΓΚΥΚΕΡΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ , ΑΠΟ ΤΗ ΛΕΠΤΙΝΗ

Α. Φυσιολογικά μη λιπώδη κύτταρα (νησίδια)



όπου : PPARα = ενεργοποιημένος υπο

δοχέας του πολλαπλασιαστικού

ACO= άκυλο CoA οξειδάση

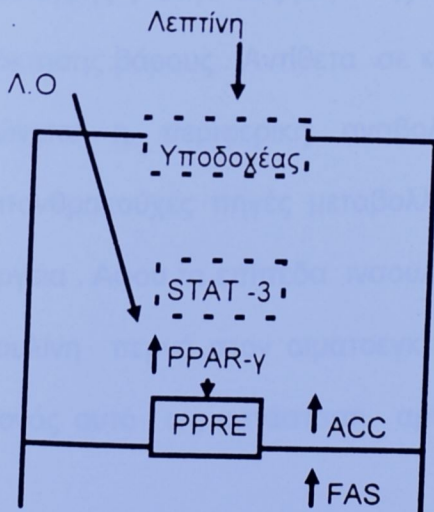
CPT-1 = παλμύτιλο τρανσφεράση

1 καρνιτίνης

Λ.Ο = λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα διεγείρουν την έκφραση των PPARα (παράγοντας μετάφρασης των παρακάτω ενζύμων) , ACO, CPT-1 μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα του μηλονυλο -coA , ένωσης απαραίτητης για τη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων. Κατά συνέπεια αυξάνει την οξειδωσή τους ⁽⁴⁷⁾ και ελαχιστοποιεί το σχηματισμό τριγλυκεριδίων ⁽⁴⁸⁾ .

Β. Αντίσταση στη λεπτίνη (οφείλεται σε βλάβη του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση του υποδοχέα της λεπτίνης)



Όπου :ACC = καρβοξυλάση του

ακετυλο coA

FAS = συνθετάση των

λιπαρών οξέων

PPAR-γ = ενεργοποιημένος

υποδοχέας γ του

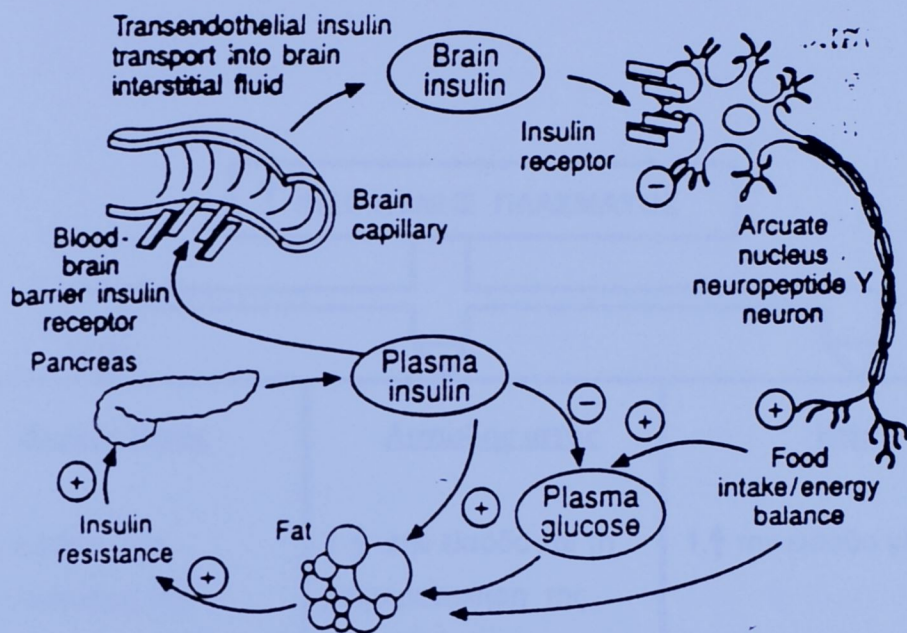
πολλαπλασιαστικού

περοξεισώματος

Σε μη λιπώδη κύτταρα (π.χ. νησίδια), που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στη λεπτίνη ⁽⁴⁹⁾ , ZDF (fa / fa) ποντικών, ο ομοιοστατικός μηχανισμός δυσλειτουργεί . Ο PPARα βρίσκεται σε μικρές ποσότητες , ενώ παρατηρείται έκφραση του PPAR-γ και ενζύμων που συμβάλλουν στη σύνθεση λιπιδίων . Τα ένζυμα αυτά είναι : ACC και FAS. Αύξηση των ενζύμων αυτών οδηγεί σε συσσώρευση τριγλυκεριδίων ⁽⁴⁶⁾ .

3. ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ : Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη πρωτεϊνικής φύσεως , η οποία παράγεται από τα β- κύτταρα του παγκρέατος .Η έκκριση της ινσουλίνης συσχετίζεται με την αφθονία ενέργειας στον οργανισμό . Σε περιπτώσεις θετικής ενεργειακής ισορροπίας (υψηλή ενεργειακή πρόσληψη -χαμηλή ενεργειακή κατανάλωση) αυξάνονται τα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία .Αύξηση , η οποία προωθεί την αποθήκευση λίπους μέσω περιφερικής αναβολικής δράσης και ταυτόχρονα επηρεάζει τις ρυθμιστικές οδούς , που αποτελούν την απάντηση του Κ.Ν.Σ. σε μεταβολές της ενεργειακής ισορροπίας .Με τον τρόπο αυτό , αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης συμβάλλει στην μείωση της ενεργειακής πρόσληψης , στην αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης και στον έλεγχο απόκτησης βάρους . Αντίθετα σε καταστάσεις αρνητικής ενεργειακής ισορροπίας μειώνεται η περιφερική αναβολική δράση της ινσουλίνης και μη υδατανθρακούχες πηγές μεταβολίζονται για να καλύψουν τις ανάγκες σε ενέργεια . Αφού τα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία είναι χαμηλά , λιγότερη ινσουλίνη περνά στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό , ο εγκέφαλος λαμβάνει το γεγονός αυτό ως κατάσταση αρνητικής ενεργειακής ισορροπίας και στέλνει

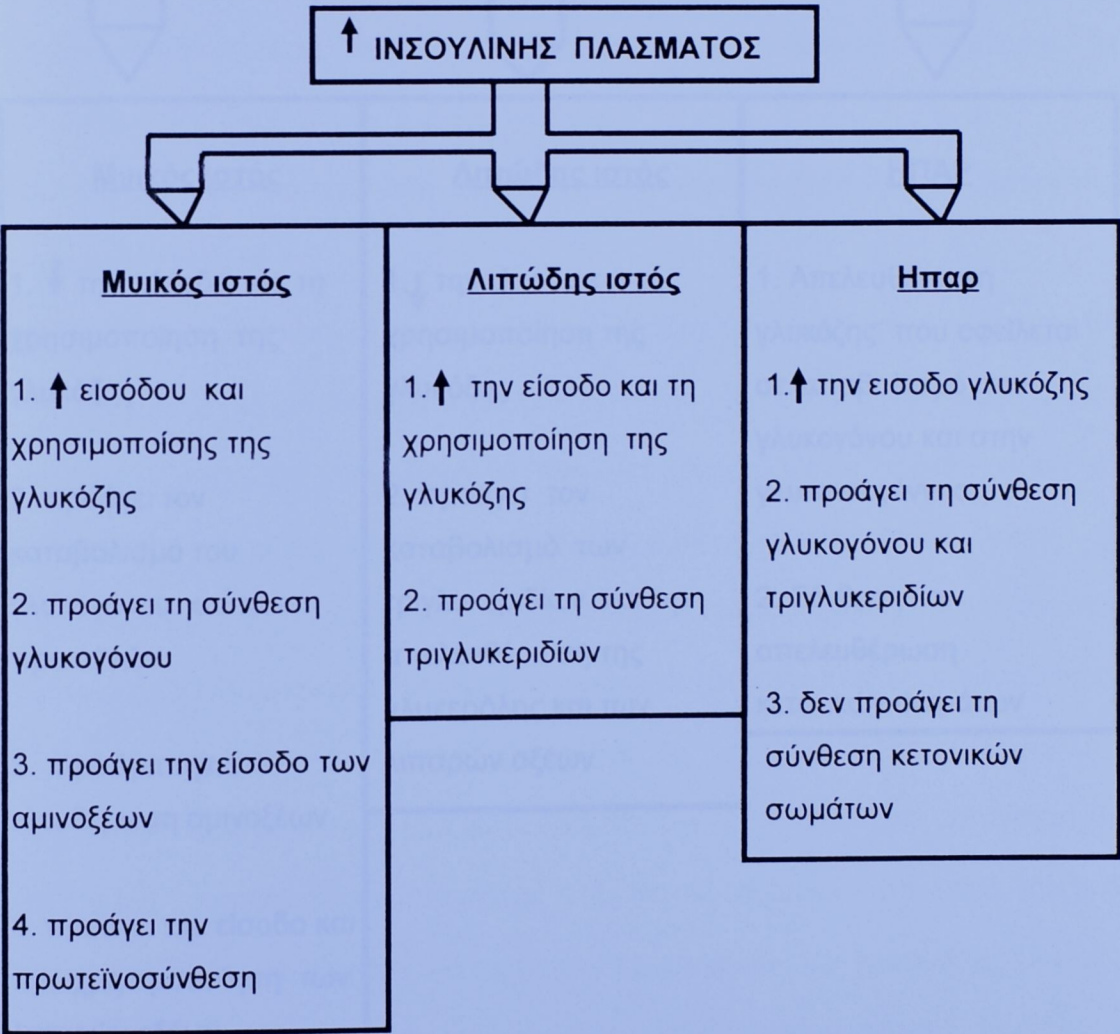
μήνυμα για αύξηση της όρεξης και της ενεργειακής κατανάλωσης και κατά συνέπεια διευκολύνει την αποθήκευση λίπους. ⁽³⁰⁾



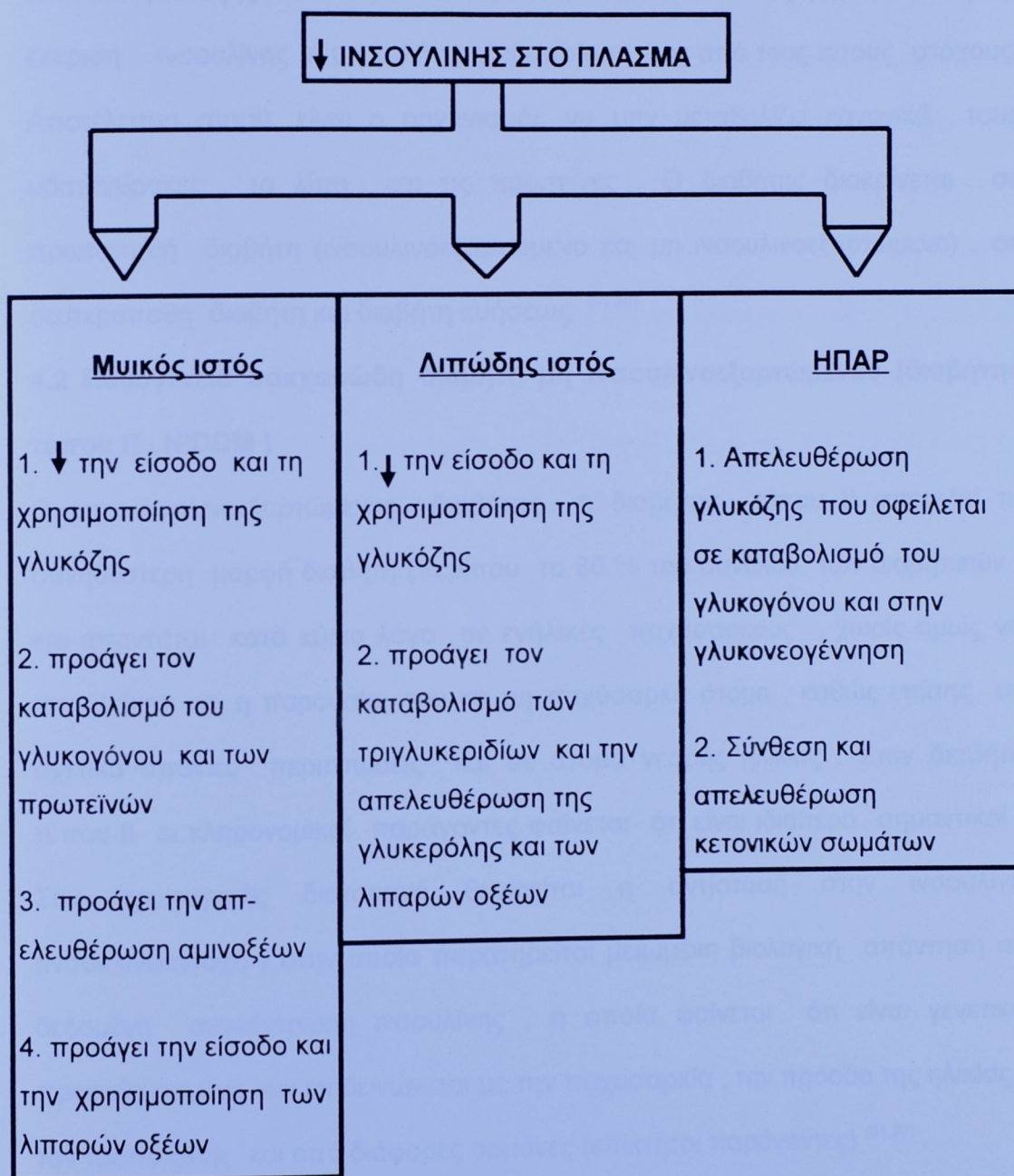
Σχήμα8: Τα επίπεδα ινσουλίνης επηρεάζουν τις ρυθμιστικές οδούς, που αποτελούν την απάντηση του Κ.Ν.Σ. σε μεταβολές της ενεργειακής ισορροπίας ⁽³⁰⁾

Σχήμα9:Πως επηρεάζει η αυξηση ή η μείωση της συγκέντρωσης ινσουλίνης του αίματος τους διάφορους ιστούς στόχους ⁽⁵⁰⁾ .

A.



B.



4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

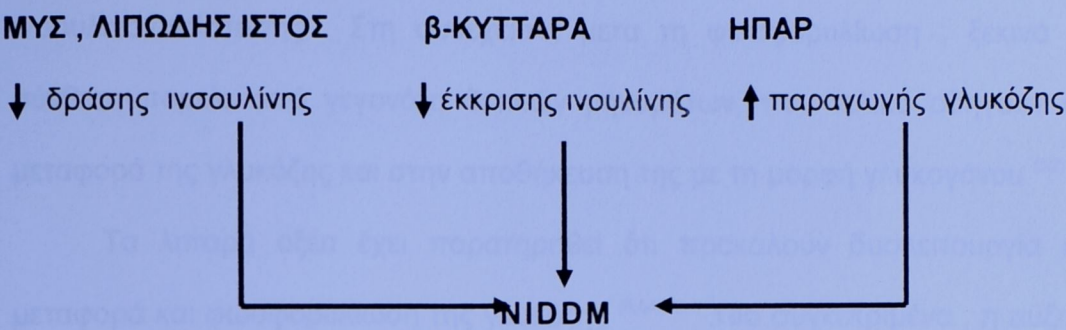
4.1 Τύποι διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και οφείλεται σε απουσία ή μη ικανοποιητική έκκριση ινσουλίνης ή μη καλή χρησιμοποίηση της από τους ιστούς στόχους. Αποτέλεσμα αυτού, είναι ο οργανισμός να μην μεταβολίζει κανονικά τους υδατάνθρακες, τα λίπη και τις πρωτεΐνες. Ο διαβήτης διακρίνεται σε πρωτοπαθή διαβήτη (ινσουλινοεξαρτώμενο και μη ινσουλινοεξαρτώμενο), σε δευτεροπαθή διαβήτη και διαβήτη κυήσεως. ^(51,30)

4.2 Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη μη ινσουλινοεξαρτώμενου (διαβήτης τύπου II, NIDDM)

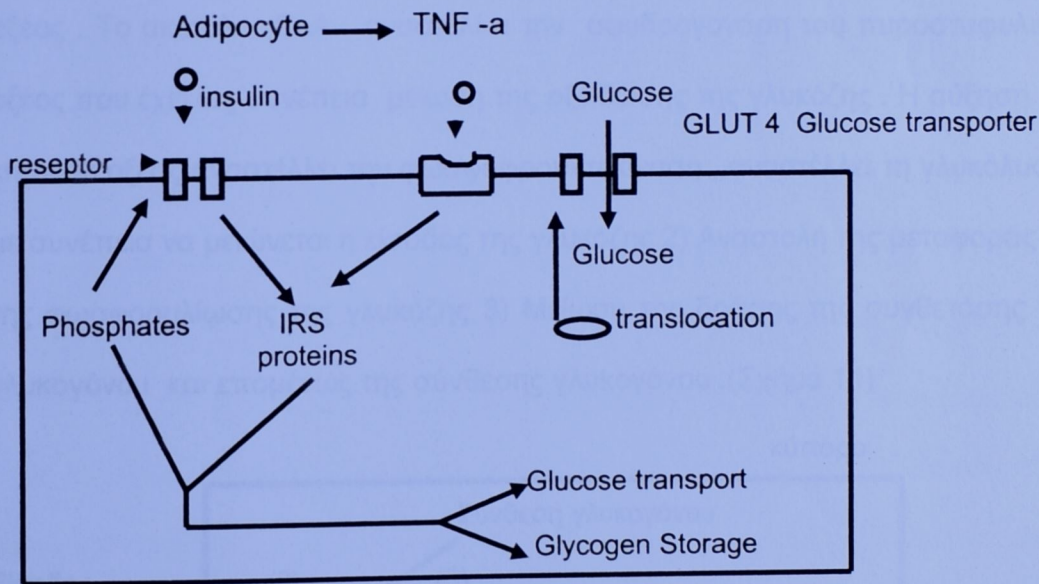
Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή διαβήτης τύπου II αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή διαβήτη (περίπου το 80 % του συνόλου των διαβητικών) και απαντάται κατά κύριο λόγο σε ενήλικες παχύσαρκους, χωρίς όμως να αποκλείεται και η παρουσία του σε μη παχύσαρκα άτομα, καθώς επίσης σε σχετικά σπάνιες περιπτώσεις και σε άτομα νεαρής ηλικίας. Στον διαβήτη τύπου II οι κληρονομικοί παράγοντες φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικοί. Σαν πρωτογενής διαταραχή θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη (ινσουλινοαντοχή) στην οποία παρατηρείται μειωμένη βιολογική απάντηση σε δεδομένη συγκέντρωση ινσουλίνης, η οποία φαίνεται ότι είναι γενετικά προκαθορισμένη και επιδεινώνεται με την παχυσαρκία, την πρόοδο της ηλικίας, τον τρόπο ζωής και από διάφορες ορμόνες (επίκτητοι παράγοντες) ^(51,30).

Ο διαβήτης τύπου II χαρακτηρίζεται από δύο δυσλειτουργίες : 1) ινσουλινο-αντίσταση (μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη) και 2) εξασθένηση της λειτουργίας των β - κυττάρων του παγκρέατος (καθυστέρηση ή μη κατάλληλη έκκριση της ινσουλίνης). Αρχικά οι ασθενείς με τύπου II διαβήτη εμφανίζουν μια καθυστέρηση ή βραδεία ενεργοποίηση παραγωγής ινσουλίνης ως απάντηση στη γλυκόζη .Η μη επαρκής έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα του παγκρέατος καταλήγει σε παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και σε μειωμένη είσοδο της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς . Η υπεργλυκαιμία που επέρχεται , έχει ως συνέπεια την συνεχή , σταθερή ενεργοποίηση έκκρισης ινσουλίνης . Η χρόνια υπερινσουλιναιμία προκαλεί ινσουλινοαντίσταση στους περιφερικούς ιστούς με δύο τρόπους : 1) Οι ινσουλινο - υποδοχείς ρυθμίζονται από τα επίπεδα ινσουλίνης . Υψηλά επίπεδα στην κυκλοφορία προκαλούν κατασταλτική ρύθμιση των ινσουλινο -υποδοχέων που αναφέρεται ως απώλεια δέσμευσης. 2) Η χρόνια υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές μετά τη δέσμευση , που αφορούν το μεταβολισμό της γλυκόζης .Το γεγονός αυτό συμβαίνει σε περιφερικούς ιστούς όπως στους μύς , όπου είσοδο της γλυκόζης μειώνεται και στο ήπαρ , όπου η ινσουλίνη αποτυγχάνει να μειώσει την παραγωγή γλυκόζης . Οι δυσλειτουργίες που παρατηρούνται , έχουν ως αποτέλεσμα την ύπαρξη υψηλών επιπέδων γλυκόζης .⁽⁵²⁾



Σχήμα10:Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (NIDDM)

Η ινσουλίνη , όπως είναι γνωστό , διεγείρει την είσοδο της γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκογόνου στους μυς , ενώ αναστέλλει την γλυκόλυση .

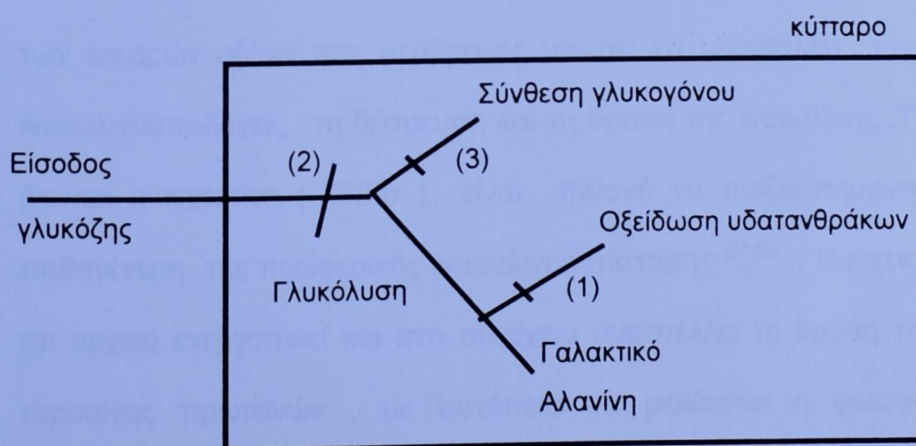


Σχήμα10:Πορείες που ακολουθούν τη δέσμευση ινσουλίνης σε μυϊκό κύτταρο.

Μετά τη δέσμευση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της και την ενεργοποίηση της κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της , διάφορες ενδοκυττάριες πρωτεΐνες (υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης - IRS) φωσφορυλιώνονται .Μετάλλαξη της IRS σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβητη

τύπου II (NIDDM) πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό γενετικό παράγοντα της ινσουλινο-αντίστασης . Στη συνέχεια , μετα τη φωσφορυλίωση , ξεκινά μια σύνθετη πορεία από γεγονότα θετικών μηνυμάτων, που τελικά οδηγουν στη μεταφορά της γλυκόζης και στην αποθήκευση της με τη μορφή γλυκογόνου ⁽⁵²⁾ .

Τα λιπαρά οξέα έχει παρατηρηθεί ότι προκαλούν δυσλειτουργία στη μεταφορά και φωσφορυλίωση της γλυκόζης ^(8,54,53) . Πιο συγκεκριμένα , η αύξηση της συγκέντρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αναστέλλει τη διέγερση της ινσουλίνης για είσοδο και χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς με τους παρακάτω μηχανισμούς ^(55,56) . 1) Αναστολή της οξείδωσης των υδατανθράκων. Αυξημένη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων επιφέρει αύξηση του ενδομυϊκού ακέτυλο CoA και κιτρικού οξέος . Το ακέτυλο CoA αναστέλλει την αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού οξέος που έχει ως συνέπεια μείωση της οξείδωσης της γλυκόζης . Η αύξηση του κιτρικού οξέος αναστέλλει την φωσφοφρουκτοκίναση , αναστέλλει τη γλυκόλυση , με συνέπεια να μειώνεται η είσοδος της γλυκόζης 2) Αναστολή της μεταφοράς και της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης 3) Μείωση της δράσης της συνθετάσης του γλυκογόνου και επομένως της σύνθεσης γλυκογόνου . (Σχήμα 11)



Σχήμα 11: Είσοδος και χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς σε συνθήκες ύπαρξης υψηλών επιπέδων ελευθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα

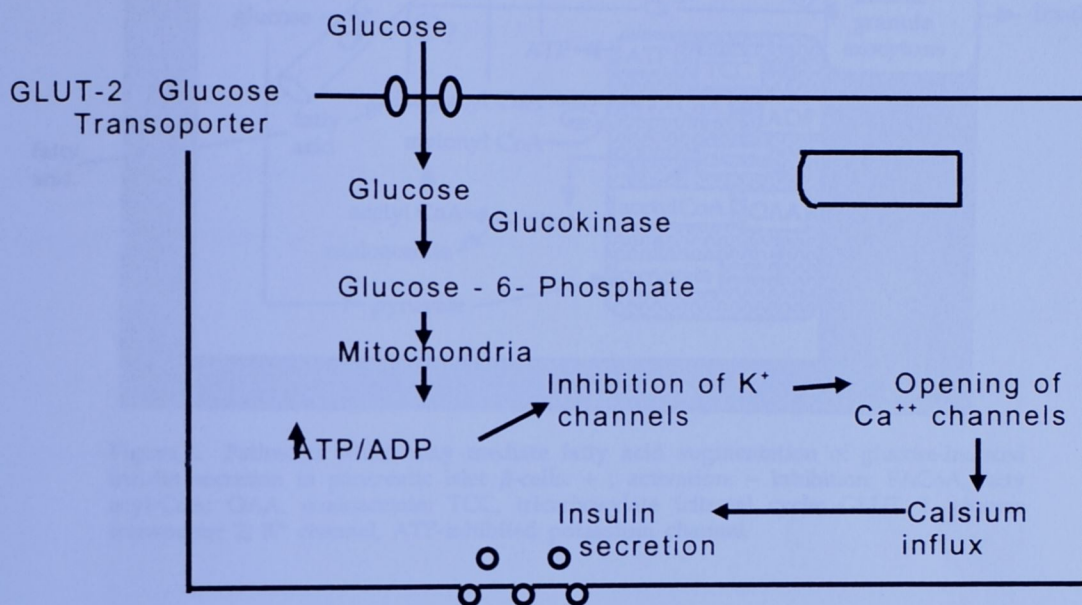
- (1) Αναστολή οξειδωσης υδατανθράκων
- (2) Αναστολή της μεταφοράς και της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης
- (3) Μείωση της σύνθεσης γλυκογόνου.

Οι κυτταρικοί , μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τη δυσλειτουργία , τόσο στη μεταφορά και φωσφορυλίωση της γλυκόζης , όσο και στη δράση της συνθετάσης του γλυκογόνου δεν είναι απολύτως γνωστοί . Πιστεύεται ότι τα λιπαρά οξέα εμπλέκονται στην έκφραση του γονιδίου , που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των (GLUT- 4) μεταφορέων γλυκόζης στους μυς και στο λιπώδη ιστό . Έχει δειχθεί ότι η αύξηση των λιπαρών οξέων προκαλεί μείωση της έκφρασης των GLUT- 4 -mRNA , με συνέπεια να μειώνεται η συγκέντρωση των GLUT- 4 μεταφορέων και η κινητοποίηση τους στην επιφάνεια των κυττάρων , με επακόλουθη μείωση του ρυθμού εισόδου της γλυκόζης ⁽⁵³⁾ .

Εκτός από αυτούς τους μηχανισμούς πιστεύεται ότι ίσως τα λιπαρά οξέα να προκαλούν αλλαγές στη ρευστότητα της μεμβράνης ⁽⁵²⁾ . Οι υποδοχείς της ινσουλίνης εγκλείονται στις μεμβράνες και πιθανή μεταβολή του περιεχομένου των λιπαρών οξέων στις μεμβράνες μπορεί να μεταβάλλει την είσοδο στους ινσουλινοϋποδοχείς , τη δέσμευση και τη δράση της ινσουλίνης . Τέλος θεωρείται ότι και η κιχεκτίνη (TNFα) είναι πιθανό να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της περιφερικής ινσουλινοαντίστασης ^(57,58) . Η κιχεκτίνη πιστεύεται ότι αρχικά ενεργοποιεί και στη συνέχεια αναστέλλει τη δράση της κινάσης της τυροσίνης πρωτεϊνών , με συνέπεια να μειώνεται η φωσφορυλίωση της τυροσίνης τόσο του υποδοχέα της λεπτίνης όσο και του υποστρώματος του υποδοχέα της λεπτίνης (IRS). Το γεγονός αυτό έχει παρατηρηθεί σε

πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

B. Β-ΚΥΤΤΑΡΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



Σχήμα 12: Πορεία έκκρισης ινσουλίνης από τα β- κυτταρα του παγκρέατος.

Στον NIDDM παρατηρείται αναστολή της δράσης των (GLUT-2) μεταφορέων και της δράσης της γλυκοκινάσης , παράγοντες απαραίτητοι για την μεταφορά και το μεταβολισμό της γλυκόζης , και κατά συνέπεια της έκκριση ινσουλίνης. Σε περιπτώσεις παχυσαρκίας , με γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη NIDDM , τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποτυγχάνουν να προάγουν την έκκριση ινσουλίνης ⁽⁵⁵⁾ .

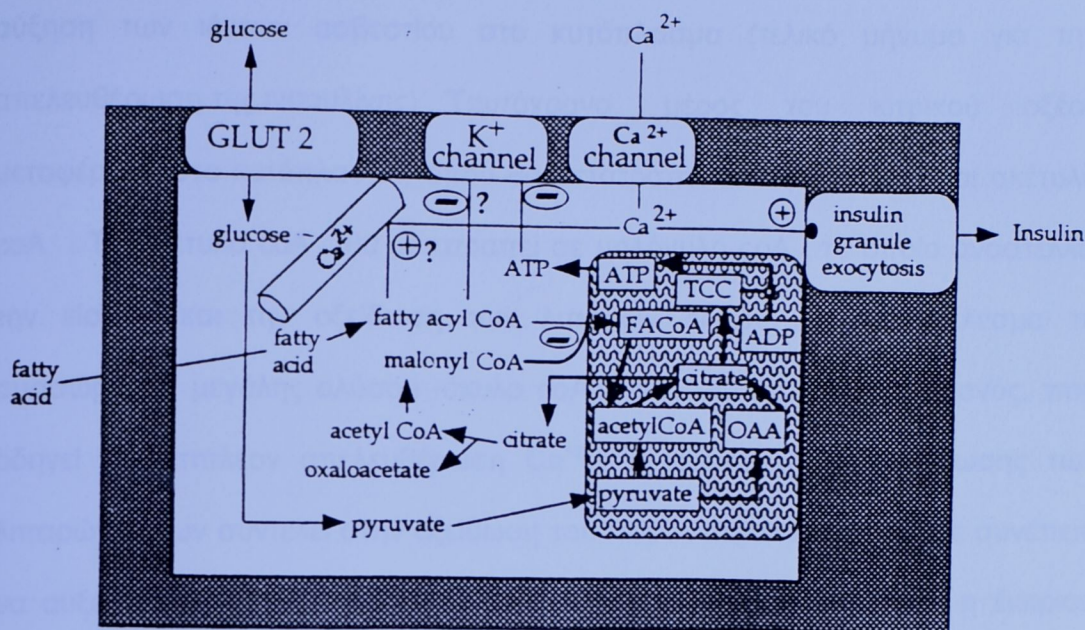


Figure 1. Pathways which may mediate fatty acid augmentation of glucose-induced insulin secretion in pancreatic islet β -cells: + , activation: - inhibition; FAcCoA, fatty acyl-CoA; OAA, oxaloacetate; TCC, tricarboxylate (citrate) cycle; GLUT 2, glucose transporter 2; K^+ channel, ATP-inhibited potassium channel.

Η γλυκόζη μεταφέρεται στα β - κύτταρα του παγκρέατος μέσω των GLUT-2 μεταφορέων .Οι μεταφορείς GLUT-2 εκφράζονται μόνο στα β - κύτταρα του παγκρέατος και στο ήπαρ .Μετά την είσοδο της στο κύτταρο , η γλυκόζη φωσφορυλιώνεται προς 6-P-Glu , με τη βοήθεια του ενζύμου γλυκοκινάση . Τελικό προϊόν της οξείδωσης της γλυκόζης είναι το πυροσταφιλικό οξύ , το οποίο εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και μετατρέπεται σε οξαλικό οξύ και ακέτυλο coA .Τα δύο αυτά μόρια συμπυκνώνονται προς κιτρικό οξύ , το οποίο θα οδηγήσει στην παραγωγή ATP . Η παραγωγή ATP , συνεπάγεται αύξηση του λόγου ATP/ADP, γεγονός που καταλήγει σε αναστολή των καναλιών K^+ ⁽⁵⁸⁾ και εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης ⁽⁵⁹⁾ . Η διαφορά του ηλεκτρικού δυναμικού που

δημιουργείται, έχει ως συνέπεια, το άνοιγμα των καναλιών Ca^{+2} που οδηγεί σε αύξηση των ιόντων ασβεστίου στο κυτόπλασμα (τελικό μήνυμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης). Ταυτόχρονα, μέρος του κιτρικού οξέος μεταφέρεται στο κυτόπλασμα, όπου θα μετατραπεί σε οξαλικό οξύ και ακέτυλο coA. Το ακέτυλο coA θα μετατραπεί σε μηλόνυλο coA, το οποίο αναστέλλει την είσοδο και την οξειδωση των λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεγάλης αλύσου -άκυλο coA στο κυτόπλασμα. Γεγονός, που οδηγεί σε επιπλέον απελευθέρωση Ca^{+2} . Η αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων συντελεί στην οξειδωση του πυροσταφυλικού οξέος με συνέπεια να αυξάνεται ο λόγος ATP/ADP και κατά συνέπεια να αυξάνεται η έκκριση ινσουλίνης⁽⁵⁵⁾.

ΗΠΑΡ: Η συγκέντρωση ινσουλίνης στο ήπαρ αποτελεί τον κύριο καθοριστή του ρυθμού παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ (άμεσος τρόπος επίδρασης της ινσουλίνης)⁽⁶⁰⁾. Μείωση ή αύξηση της συγκέντρωσης ινσουλίνης στο ήπαρ, επιφέρει αντίστοιχα αύξηση ή μείωση της γλυκογονόλυσης.

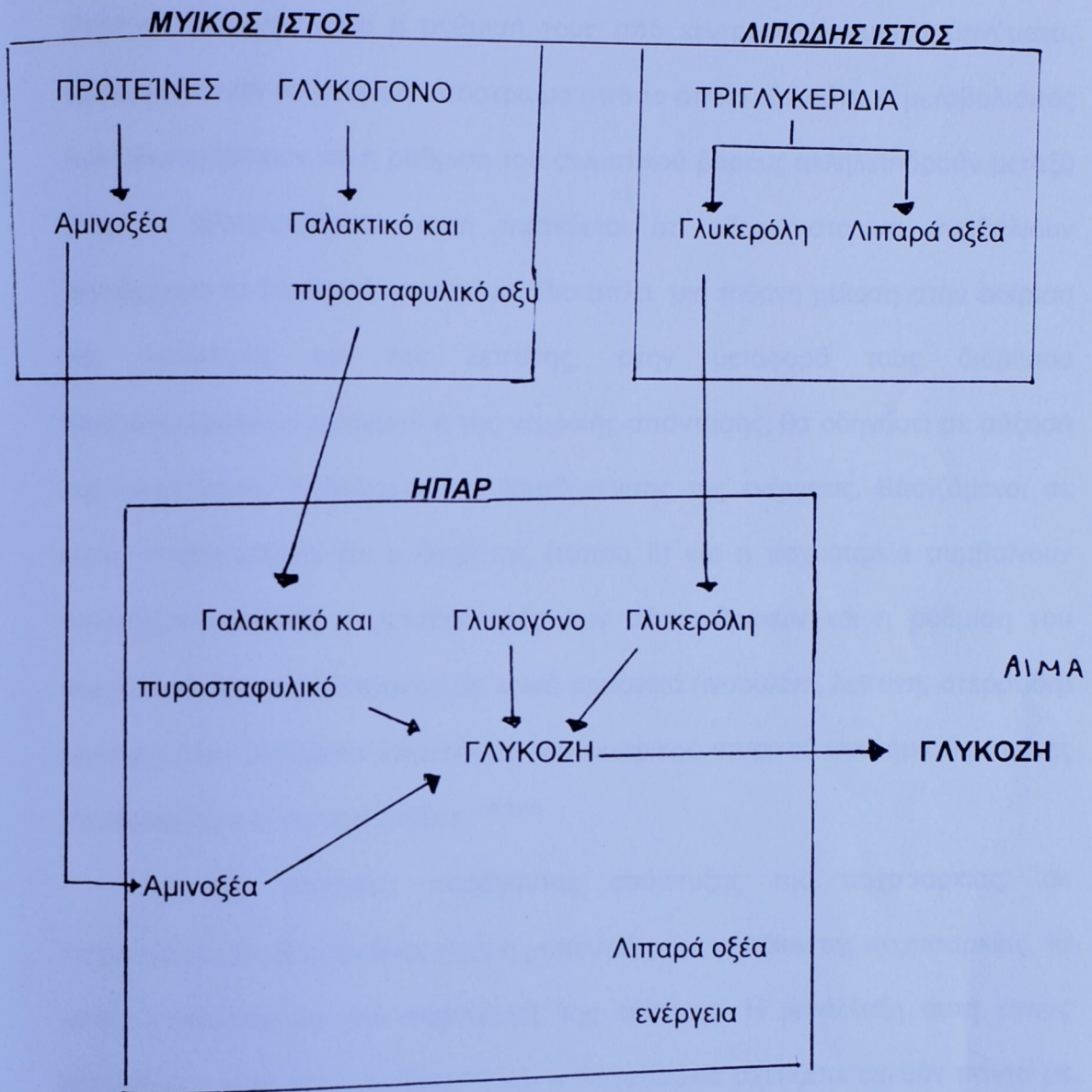
Ο έμμεσος τρόπος επίδρασης της ινσουλίνης στο ήπαρ αναφέρεται στην επίδραση που έχει η ινσουλίνη στα α-κύτταρα του παγκρέατος, στο λιπώδη ιστό και στους μυς^(61,60). Αύξηση της αρτηριακής ινσουλίνης, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Η μείωση των επιπέδων γλυκαγόνης στο αίμα προκαλεί μείωση της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ. Στο λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη αναστέλλει την λιπόλυση, εμποδίζονται με τον τρόπο αυτό τα αποθέματα γλυκερόλης και μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων να φτάσουν στο ήπαρ. Στα μυϊκά κύτταρα, η

ινσουλίνη προάγει την είσοδο των αμινοξέων και την πρωτεϊνοσύνθεση, με συνέπεια να μειώνεται η ηπατική γλυκονεογένεση.

Σε άτομα με διαβήτη τύπου II παρατηρείται μια καθυστέρηση η βραδεία ενεργοποίηση της παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η παροχή ινσουλίνης να γίνεται με χαμηλούς ρυθμούς και να μειώνεται η ενδογενή έκκριση ινσουλίνης στο ήπαρ. Η παρατηρούμενη αύξηση της αρτηριακής ινσουλίνης και η μικρή ή καμία αλλαγή των επιπέδων ινσουλίνης στο ήπαρ, έχει ως συνέπεια να κυριαρχούν τα έμμεσα αποτελέσματα επίδρασης της ορμόνης ⁽⁶⁰⁾. Τα α-κύτταρα του παγκρέατος εκκρίνουν γλυκαγόνη, η οποία προκαλεί αύξηση της γλυκογονόλυσης και αύξηση της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ. Στο λιπώδη ιστό, τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη, η οποία εισέρχεται στο ήπαρ και χρησιμοποιείται για την παραγωγή γλυκόζης. Στους μυς, λόγω μείωσης της εισόδου των αμινοξέων, αναστολής των ενζύμων που συμβάλλουν στην πρωτεϊνοσύνθεση επέρχεται καταβολισμός των πρωτεϊνών και μεταφορά των αμινοξέων στο ήπαρ όπου θα χρησιμοποιηθούν για γλυκονεογένεση. Παράλληλα, το γλυκογόνο των μυών καταβολίζεται προς πυροσταφυλικό και γαλακτικό οξύ, τα οποία θα περάσουν στο ήπαρ και θα χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή γλυκόζης ⁽⁶⁰⁾.

(Σχήμα 13)

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



Σχήμα13: Επίδραση χαμηλών επιπέδων ινσουλίνης στους ιστούς στόχους.

5. ΣΧΕΣΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

Η σύνθετη αλληλεπίδραση των κύριων καθοριστών της λιπώδους μάζας (λεπτίνη, ινσουλίνη) και η ρύθμισή τους από κεντρομόλα νευρικά μηνύματα, φανερώνουν ότι το νευρικό υπόστρωμα από το οποίο εξαρτάται ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και η ρύθμιση του σωματικού βάρους αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η αλληλεπίδραση αυτή πιστεύεται ότι οδηγεί στο να συμβαίνουν ταυτόχρονα τα δύο αυτά φαινόμενα. Πιο απλά, μια πιθανή μείωση στην έκκριση της ινσουλίνης και της λεπτίνης, στην μεταφορά τους διαμέσου αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή της νευρικής απάντησης, θα οδηγήσει σε αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και αποθήκευσης της ενέργειας. Βασιζόμενοι σε αυτό, υποστηρίζεται ότι ο διαβήτης (τύπου II) και η παχυσαρκία συμβαίνουν ταυτόχρονα, επειδή ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και η ρύθμιση του σωματικού βάρους βασίζονται σε κοινά ορμονικά (ινσουλίνη, λεπτίνη, στεροειδή) μηνύματα και μηνύματα απαντήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (αμίνες υποθαλάμου και νευροπεπτίδια) ^(30,9,62)

Βασικός γενετικός παράγοντας ανάπτυξης της παχυσαρκίας, σε παχύσαρκα (ob/ob) ποντίκια, είναι η μετάλλαξη του γονιδίου της παχυσαρκίας, το οποίο ευθύνεται για την παραγωγή της λεπτίνης. Η μετάλλαξη αυτή στους ανθρώπους είναι πολύ σπάνια ⁽⁶³⁾ και η παχυσαρκία σχετίζεται σχεδόν πάντα με υπερλεπτιναιμία. Η παχυσαρκία στους ανθρώπους αντιπροσωπεύει μια κατάσταση αντίστασης στη λεπτίνη ⁽⁶⁴⁾. Η αντίσταση στη λεπτίνη οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της λεπτίνης ή του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για τους υποδοχείς της λεπτίνης ή του μηνύματος που αντιπροσωπεύουν τα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία. Η αντίσταση στη λεπτίνη πιθανολογείται ότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα έκφρασης του “thrifty” γονιδίου ⁽⁶⁴⁾. Το “thrifty γονίδιο”

πιστεύεται ότι ευνοεί την αύξηση αποθήκευσης λίπους σε περιόδους πείνας και αντίθετα προάγει καταστάσεις παχυσαρκίας, υπερινσουλιναιμίας και διαβήτη τύπου II, ως απάντηση στο μοντέρνο τρόπο ζωής που χαρακτηρίζεται από μειωμένη φυσική δραστηριότητα και υπερφαγία (Σχήμα 14).

Τρόπος ζωής σε

παλαιότερες εποχές

Μοντέρνος τρόπος ζωής

Άστατο περιβάλλον
(καταστάσεις πείνας)

Γονότυπος thrifty

Επάρκεια και
πληθώρα τροφής

Μεταβολική ικανότητα

Παχυσαρκία και

Ινσουλινοαντίσταση

Επιβίωση σε αντίξοες

Διαβήτης τύπου II

Συνθήκες

Σχήμα14: Επιδράσεις γονιδίου οικονομίας (*thrifty gene*) .

Η λεπτίνη πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του οργανισμού σε καταστάσεις πείνας ή υπερεπάρκειας τροφής. Η ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη, θεωρείται πιθανό, να αποτελεί πλεονέκτημα επιβίωσης για άτομα που βρίσκονται εκτεθειμένα σε πλεόνασμα τροφίμων. Σε περιπτώσεις που η υπάρχουσα τροφή είναι επαρκής, καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες αυτής και η επιπλέον ενέργεια από αυτή που κανονικά έχει ανάγκη ο οργανισμός

αποθηκεύεται ως λίπος, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί σε ώρες ανάγκης, σε καταστάσεις πείνας. Σε περιβάλλον με ποικιλία και επάρκεια φαγητού, η αντίσταση στη λεπτίνη καταλήγει σε υπερφαγία, υπερινσουλιναμία και παχυσαρκία και στη συνέχεια σε διαβήτη τύπου II.

5.1. Λεπτίνη, κεντρικό νευρικό σύστημα και διαβήτης (τύπου II) ^(62,9)

Ο ρόλος που διαδραματίζει η λεπτίνη στην παθογένεση τόσο του διαβήτη (τύπου II), όσο και της ινσουλιναντίστασης, μέσω του Κ.Ν.Σ. πιστεύεται ότι περιγράφεται με τις δύο παρακάτω πορείες ^(30,51,65).

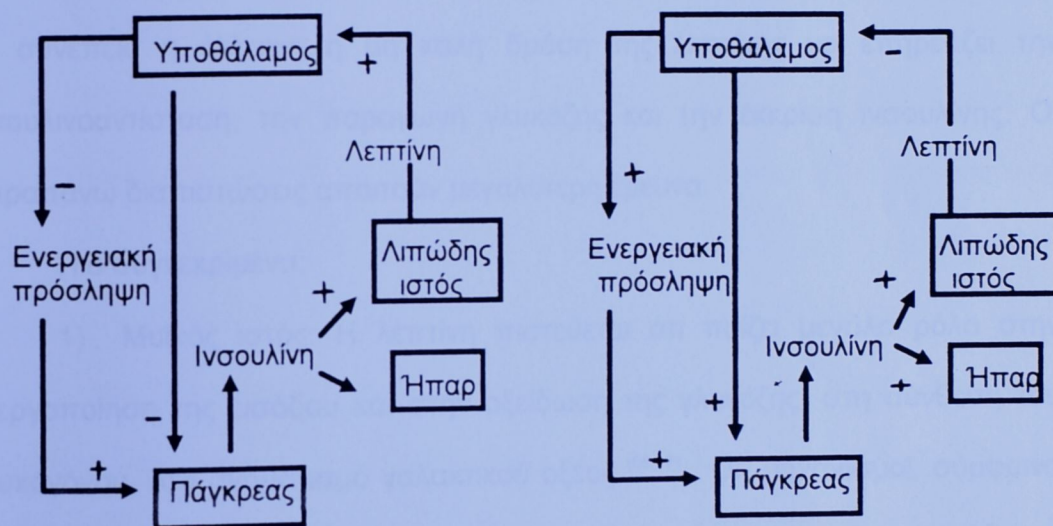
1) Στην πορεία αυτή βασικό ρόλο παίζει η αντίσταση της λεπτίνης στον υποθάλαμο.

Σε καταστάσεις θετικής ενεργειακής ισορροπίας, η λιπώδης μάζα αναστέλλεται και αυτό έχει ως συνέπεια να αυξάνεται η συγκέντρωση της λεπτίνης και της ινσουλίνης στην κυκλοφορία. Η λεπτίνη μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας στον υποθάλαμο. Οι υποδοχείς της λεπτίνης στον υποθάλαμο, λόγω βλάβης του γονιδίου που ευθύνεται για την σύνθεσή τους, δεν δεσμεύουν την λεπτίνη, με αποτέλεσμα η λεπτίνη να μην μπορεί να περάσει στον υποθάλαμο και να παραμένει στην κυκλοφορία του αίματος. Ο υποθάλαμος λαμβάνει μήνυμα για λανθασμένη ύπαρξη χαμηλών επιπέδων λεπτίνης στην κυκλοφορία. Ο εγκέφαλος λαμβάνει το μήνυμα αυτό των επιπέδων λεπτίνης σαν κατάσταση υποσιτισμού και απαντά αυξάνοντας την έκκριση του νευροπεπτιδίου Υ, που στέλνει μήνυμα για αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και μείωση της ενεργειακής κατανάλωσης. Η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης έχει ως συνέπεια επιπλέον αύξηση των επιπέδων λεπτίνης στην κυκλοφορία και αρχή

υπερινσουλιναιμίας / ινσουλινοαντίστασης. Η υπερινσουλιναιμία / ινσουλινοαντίσταση διατηρείται λόγω ανεξέλεγκτης – συνεχιζόμενης τροφοδότησης, ενώ ο κύκλος υπερινσουλιναιμία, αύξηση λιπώδους μάζας, αύξηση λεπτίνης, αντίσταση στη δράση της, υπερινσουλιναιμία / ινσουλινοαντίσταση (σχμ. 15) συνεχίζεται, με επακόλουθο την εμφάνιση του διαβήτη τύπου II.

α. Φυσιολογικές συνθήκες

β. Αντίσταση στη λεπτίνη



Σχήμα15: Ρυθμιστική δράση μεταξύ λεπτίνης και ινσουλίνης

2) Σύμφωνα με την πορεία αυτή, προηγείται η ινσουλινοαντίσταση λόγω γενετικής προδιάθεσης.

Η ινσουλινοαντίσταση επιφέρει υπερινσουλιναιμία, αύξηση της λιπώδους μάζας και κατά συνέπεια αύξηση της έκκρισης λεπτίνης από τα λιπώδη κύτταρα. Η

υπερλεπτιναιμία οδηγεί σε κατασταλτική δράση των υποδοχέων της λεπτίνης και επομένως αντίσταση στη δράση της. Ο έλεγχος όσο αφορά την όρεξη χάνεται και ένας παρόμοιος κύκλος επαναλαμβάνεται συνέχεια. Αποτέλεσμα του κύκλου αυτού είναι η εμφάνιση του διαβήτη τύπου II.

5.2. Επίδραση της λεπτίνης στην δράση της ινσουλίνης

Εκτός από το ρόλο που παίζει η λεπτίνη, μέσω των ελεύθερων λιπαρών οξέων, στην παθογένεια του διαβήτη τύπου II, μελέτες *in vitro*, δείχνουν ότι η λεπτίνη δρα άμεσα στο μυϊκό ιστό, στο ήπαρ και στα β-κύτταρα του παγκρέατος, με συνέπεια η έλλειψη ή μη καλή δράση της λεπτίνης να επηρεάζει την ινσουλινοαντίσταση, την παραγωγή γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης. Οι παραπάνω διαπιστώσεις απαιτούν μεγαλύτερη έρευνα.

Πιο συγκεκριμένα:

1) Μυϊκός ιστός: Η λεπτίνη πιστεύεται ότι παίζει μεγάλο ρόλο στην ενεργοποίηση της εισόδου και στην οξείδωση της γλυκόζης, στη σύνθεση του γλυκογόνου, στο σχηματισμό γαλακτικού οξέος^(66,67). Οι μηχανισμοί, σύμφωνα με τους οποίους η λεπτίνη ενεργοποιεί τις παραπάνω πορείες χρειάζονται μεγαλύτερη έρευνα.

Μελέτες, πάνω σε ινοβλάστες ποντικών⁽⁶⁸⁾ που εκφράζουν υποδοχείς ανθρώπινης ινσουλίνης και σε επιθηλιακά (Hep G2) κύτταρα⁽⁶⁹⁾, έδειξαν ότι η λεπτίνη μπορεί να εξασθενεί το πρώτο τμήμα της πορείας του μηνύματος που επιφέρει η δέσμευση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της (Σχήμα 10). Μπορεί δηλαδή να επηρεάζει την αυτοφωσφορυλίωση του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS). Μετάλλαξη του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό

παράγοντα ινσουλινοαντίστασης. Μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι η χορήγηση λεπτίνης προκαλεί μέτρια ενεργοποίηση τόσο του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης, όσο και της κινάσης 3 φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI-3) στους ιστούς στόχους της ινσουλίνης ⁽⁷⁰⁾.

Ως γνωστόν, η επίδραση της ινσουλίνης στην είσοδο της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς επιτυγχάνεται με τη μετακίνηση των GLUT-4 μεταφορέων γλυκόζης. Έχει αποδειχθεί ότι η PI-3 κινάση παίζει αποφασιστικό ρόλο τόσο στο μήνυμα που είναι υπεύθυνο για την μετακίνηση των GLUT-4 μεταφορέων, όσο και στο μήνυμα, που ευθύνεται για τη σύνθεση του γλυκογόνου ^(70,71). Σε πρόσφατη μελέτη πάνω σε μυϊκά κύτταρα (C₂C₁₂ myotubes) ⁽⁷²⁾ παρατηρήθηκε ότι η λεπτίνη ενεργοποιεί τη δράση της PI-3 κινάσης, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η μεταφορά της γλυκόζης και η σύνθεση του γλυκογόνου. Σύμφωνα με άλλη *in vitro* μελέτη πάνω σε σκελετικούς μυς παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης των GLUT-4 μεταφορέων γλυκόζης, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η είσοδος της γλυκόζης αυξάνεται μετά από χορήγηση λεπτίνης, με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης και γλουκαγόνης ⁽⁷³⁾.

Υπάρχουν όμως μελέτες που έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα, όσον αφορά το ρόλο που παίζει η λεπτίνη στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Πρόσφατη μελέτη είναι αυτή του Furnsinn και των συνεργατών του, πάνω σε σκελετικούς μυς αρουραίων, η οποία υποστηρίζει ότι η λεπτίνη δεν ενεργοποιεί το μεταβολισμό της γλυκόζης ⁽⁷⁴⁾.

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν το ρόλο που παίζει η λεπτίνη στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ίσως να οφείλονται τόσο στο διαφορετικό είδος και στη διαφορετική ηλικία που είχαν τα πειραματόζωα που

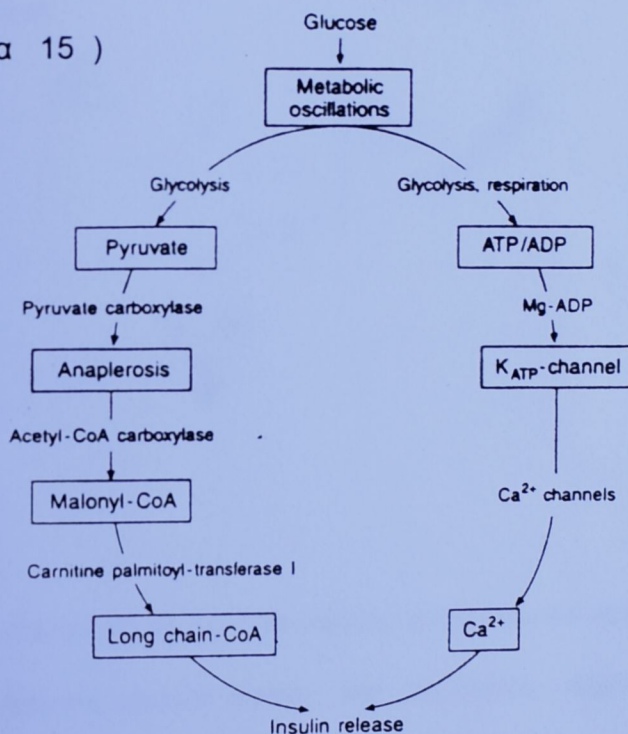
χρησιμοποιήθηκαν, όσο και στο διαφορετικό τρόπο τεμαχισμού που χρησιμοποιήθηκε και στις διαφορετικές ποσότητες λεπτίνης. Οι γνώσεις που υπάρχουν σε αυτόν τον τομέα είναι λίγες και απαιτούν μεγαλύτερη έρευνα.

Η λεπτίνη θεωρείται ότι ασκεί άμεσα αποτελέσματα στο πολυενζυμικό σύστημα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης (PDH), το οποίο απαιτείται για την μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε ακέτυλο CoA, το οποίο θα ακολουθήσει τον κύκλο του krebs για την παραγωγή ενέργειας. Η λεπτίνη πιθανολογείται ότι επηρεάζει τη δράση και άλλων ενζύμων – κλειδιών στον κύκλο του krebs ⁽⁶⁷⁾. Οι γνώσεις σε αυτόν τον τομέα είναι λίγες. Πιθανολογείται ότι η λεπτίνη ίσως δεν επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, αλλά η επίδραση που παρατηρείται είναι επακόλουθο έμμεσης δράσης της λεπτίνης μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, το οποίο ελέγχει την μη υποχρεωτική παραγωγή θερμότητας μέσω των UCP-3 πρωτεϊνών, στους σκελετικούς μυς. Η λεπτίνη ασκεί ανασταλτική επίδραση στη λειτουργία της UCP-3 πρωτεΐνης στους σκελετικούς μυς και έμμεσα ενεργοποιεί την πυροσταφυλική αφυδρογονάση και το κύκλο του krebs, συντελώντας με τον τρόπο αυτό στη θερμογένεση και στην ενεργειακή κατανάλωση.

Η λεπτίνη εκτός από την επίδραση που ίσως ασκεί στην οξείδωση της γλυκόζης, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει άμεσα το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων ⁽⁶⁶⁾. Ενεργοποιεί τη δράση των ενζύμων (καρβοξυλάση του ακέτυλο CoA και συνθετάση των λιπαρών οξέων) που συμβάλλουν στην οξείδωση των λιπαρών οξέων, ενώ αντίθετα η απουσία της λεπτίνης συμβάλλει στη συσσώρευση τριγλυκεριδίων όπως έχει ήδη αναφερθεί, με αποτέλεσμα να έχει έμμεση επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση.

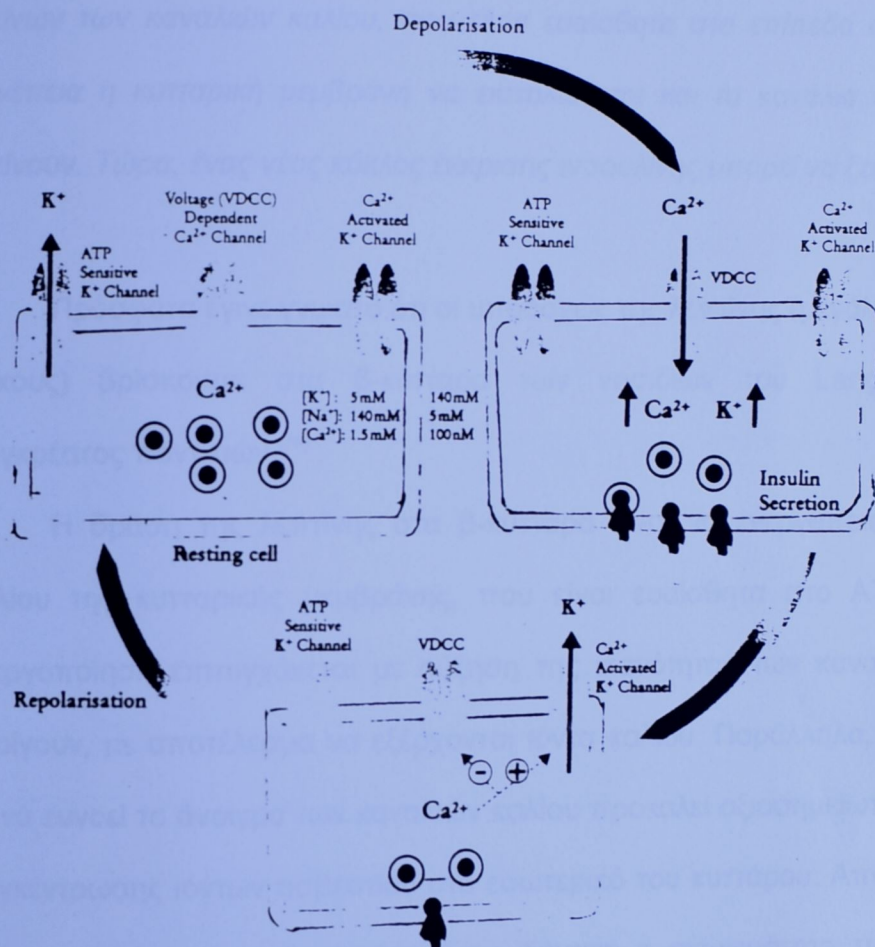
5.3. Επίδραση της λεπτίνης στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος

Μελέτες σε παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια έδειξαν ότι η αναστολή της δράσης της λεπτίνης στα β-κύτταρα του παγκρέατος επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την έκκριση της ινσουλίνης. Η έλλειψη λεπτίνης στα β-κύτταρα του παγκρέατος επηρεάζει τόσο το μεταβολισμό της γλυκόζης που εισέρχεται στα β-κύτταρα και επομένως μεταβάλλει την παραγωγή ATP, όσο και τα επίπεδα των ιόντων καλίου και ασβεστίου στο εσωτερικό των κυττάρων. Η ενέργεια που παράγεται καθώς και τα επίπεδα καλίου και ασβεστίου στο εσωτερικό των β-κυττάρων του παγκρέατος διαμορφώνουν την ικανότητα των β-κυττάρων να εκκρίνουν ινσουλίνη (50). (Σχήμα 15)



Σχήμα15: Εσωτερικές οδοί που συμμετέχουν στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

5.3.1. Επίδραση της λεπτίνης στο άνοιγμα των καναλιών καλίου, στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση καλίου και ασβεστίου και στην έκκριση ινσουλίνης



Σχήμα 16: Τρόπος με τον οποίο τα κανάλια καλίου, ασβεστίου και κατά συνέπεια η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων καλίου και ασβεστίου συμβάλλουν στην έκκριση ινσουλίνης. Η αύξηση της γλυκόζης του αίματος έχει ως συνέπεια να αυξάνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ενέργειας (ATP). Η αύξηση του ATP προκαλεί κλείσιμο των καναλιών καλίου που είναι ευαίσθητα στο ATP και

εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Η εκπόλωση της μεμβράνης στέλνει μήνυμα για άνοιγμα των καναλιών ασβεστίου και είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κυτόπλασμα, γεγονός που συντελεί στην έκκριση ινσουλίνης. Επιπλέον, η αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου στο κυτόπλασμα, ενεργοποιεί το άνοιγμα εκείνων των καναλιών καλίου, που είναι ευαίσθητα στο επίπεδα ασβεστίου, με συνέπεια η κυτταρική μεμβράνη να εκπολώνεται και τα κανάλια ασβεστίου να κλείνουν. Τώρα, ένας νέος κύκλος έκκρισης ινσουλίνης μπορεί να ξεκινήσει.

Πρόσφατα έγινε γνωστό ότι οι υποδοχείς της λεπτίνης (μεγάλου και μικρού μήκους) βρίσκονται στα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans, του παγκρέατος ποντικών⁽⁷⁹⁾.

Η δράση της λεπτίνης στα β-κύτταρα είναι να ενεργοποιεί τα κανάλια καλίου της κυτταρικής μεμβράνης, που είναι ευαίσθητα στο ATP^(80,81,82). Η ενεργοποίηση επιτυγχάνεται με αύξηση της ικανότητας των καναλιών K_{ATP} να ανοίγουν, με αποτέλεσμα να εξέρχονται ιόντα καλίου. Παράλληλα, η λεπτίνη με το να ευνοεί το άνοιγμα των καναλιών καλίου προκαλεί αξιοσημείωτη μείωση της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του κυτάρου. Αποτέλεσμα των δύο παραπάνω γεγονότων είναι να αυξάνεται η αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης των β-κυττάρων και να σημειώνεται κατάσταση κυτταρικής υπερπόλωσης, με λογικό επακόλουθο να αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης. Έχειδειχθεί ότι το άνοιγμα των καναλιών K_{ATP} αναστέλλεται από τη δράση των σουλφονουλουριών (αντιδιαβητικά χάπια)⁽⁵⁸⁾. Οι δύο αυτές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η λεπτίνη παίζει ένα σημαντικό φυσιολογικό ρόλο στην πορεία αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα παχυσαρκών ob/ob και διαβητικών db/db ποντικών^(80,81). Γεγονός, το οποίο οδηγεί στη θεώρηση ότι η

απώλεια της δράσης της λεπτίνης να αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα παχύσαρκων (ob/ob) και διαβητικών (db/db) ποντικών μπορεί να εξηγήσει κατά ένα μέρος την ανάπτυξη υπερινσουλιναιμίας, ινσουλινοαντίστασης και προοδευτικά να οδηγήσει σε διαβήτη τύπου II.

5.3.2. Επίδραση λεπτίνης στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και κατά συνέπεια στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος

Η ποσότητα των τριγλυκεριδίων που περιέχεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος κυμαίνεται μέσα σε στενά όρια και δεν εξαρτάται από την θερμιδική πρόσληψη. Η λεπτίνη θεωρείται ότι ελέγχει τον ομοιοστατικό μηχανισμό που ευθύνεται για την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στα β-κύτταρα

(45).

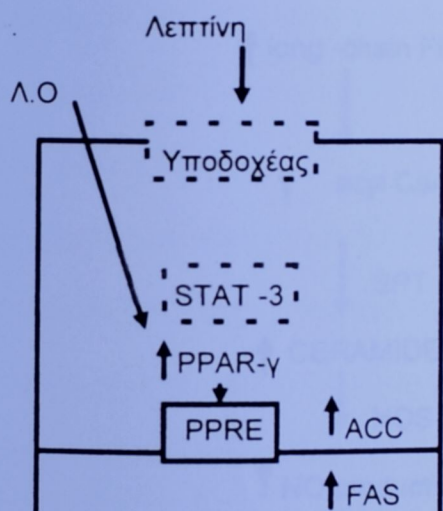
Τα λιπαρά οξέα σε φυσιολογικά β-κύτταρα, όπου οι υποδοχείς της λεπτίνης δρουν κανονικά, προκαλούν ανασταλτική δράση του ενεργοποιημένου πολλαπλασιαστικού υποδοχέα του περοξεισώματος α και των ενζύμων-κλειδιών για την οξείδωση των λιπαρών οξέων ⁽⁴⁷⁾. Τα ένζυμα κλειδιά είναι η οξειδάση του άκυλο CoA και παλμύτουλο-τρανσφεράση I καρνιτίνης. Η ενεργοποίηση των ενζύμων συμβάλλει στην οξείδωση των λιπαρών οξέων, που χαρακτηρίζονται από τον οργανισμό ως μη απαραίτητα για το κύτταρο και ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί την αποθήκευσή τους με τη μορφή τριγλυκεριδίων ⁽⁴⁸⁾.

Μελέτες πάνω σε μη ευαίσθητα στη λεπτίνη νησίδα κυττάρων διαβητικών – παχύσαρκων ποντικών που χαρακτηρίζονται από βλάβη του υποδοχέα της λεπτίνης έδειξαν αξιοσημείωτη αύξηση τόσο του ποσού των τριγλυκεριδίων, όσο και της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων στα κύτταρα. Τα αποτελέσματα των

μελετών οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι πιθανή απουσία της λεπτίνης σε νησίδα β-κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία κυττάρων ⁽⁴⁵⁾.

Πιο συγκεκριμένα, μετάλλαξη του υποδοχέα της λεπτίνης σε νησίδα β-κυττάρων του παγκρέατος έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της δράσης της λεπτίνης να ενεργοποιεί τα ένζυμα που συμβάλουν στην οξείδωση των λιπαρών οξέων ⁽⁴⁹⁾.

Επακόλουθο αποτέλεσμα της μη δράσης της λεπτίνης είναι να αυξάνεται η έκφραση της καρβοξυλάσης του ακέτυλο CoA και της συνθετάσης των λιπαρών οξέων (Σχμ. 16). Η αύξηση της έκφρασης των παραπάνω ενζύμων που συμβάλουν στη σύνθεση λιπιδίων, έχει ως συνέπεια την συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα β-κύτταρα ⁽⁴⁶⁾.



όπου : ACC = καρβοξυλάση του ακέτυλο
coA

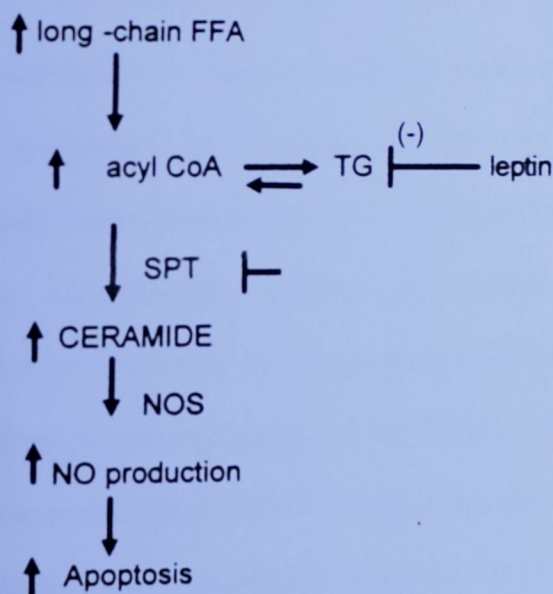
FAS = συνθετάση των λιπαρών
οξέων

PPAR-γ = peroxisome proliferator-
activated receptor -γ

Σχήμα 16 : Β-κύτταρα διαβητικών – παχύσαρκων ποντικών που

χαρακτηρίζονται από αντίσταση στη λεπτίνη.

Η συνεχιζόμενη αύξηση του περιεχόμενου λίπους στα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος έχει ως συνέπεια να παρατηρείται ινσουλινοαντίσταση στα β-κύτταρα. Ο αντιρροπιστικός μηχανισμός των β-κυττάρων στην ινσουλινοαντίσταση είναι η αύξηση του αριθμού των φυσιολογικών β-κυττάρων (υπερπλασία), η αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης και κατά συνέπεια η εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας. Όταν το ποσοστό λίπους που περιέχεται στα β-κύτταρα, γίνει περίπου ίσο με το πενηνταπλάσιο ποσοστό λίπους (~ 50 φορές το φυσιολογικό), που περιέχεται κανονικά σε φυσιολογικά νησίδια, τα β-κύτταρα υφίστανται λιποαπόπτωση ⁽⁸³⁾ (Σχήμα 17).



Σχήμα 17 : Διαδικασία απόπτωσης.

Η λιποαπόπτωση που παρατηρείται στα νησίδια των β-κυττάρων του παγκρέατος οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στη de novo σύνθεση κεραμιδίου ⁽⁸⁴⁾. Η μη δράση της λεπτίνης στα β-κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των λιπαρών οξέων τα οποία θα οξειδωθούν προς παλμίτυλο CoA, το οποίο όταν ενώνεται με σερίνη, οδηγεί στη σύνθεση κεραμιδίου. Το ένζυμο που καταλύει την παραπάνω αντίδραση είναι η παλμίτυλο - τρανσφεράση - σερίνης (SPT). Τα λιπαρά οξέα έχει αποδειχθεί ότι ασκούν ανασταλτική δράση στην έκφραση του SPT-mRNA σε νησίδια β-κυττάρων παχύσαρκων - διαβητικών ποντικών ⁽⁸³⁾. Η υπερ-παραγωγή της παλμίτυλο - τρανσφεράση - σερίνης οφείλεται άμεσα σε μετάλλαξη του υποδοχέα της λεπτίνης ⁽⁸⁴⁾.

Η σύνθεση του κεραμιδίου ενεργοποιεί την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) ⁽⁸⁵⁾, την παραγωγή του αζώτου, με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση των β-κυττάρων ⁽⁸⁶⁾. Όσο χρονικό διάστημα ο ρυθμός αναπλήρωσης των β-κυττάρων υπερτερεί του ρυθμού απόπτωσης των β-κυττάρων, η λειτουργία των νησιδίων των β-κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη δεν μπορεί να εξισορροπήσει τις αυξανόμενες ανάγκες σε ινσουλίνη που προκαλεί η παχυσαρκία. Η μη εξισορρόπηση της έκκρισης ινσουλίνης και των αναγκών σε ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του διαβήτη τύπου II ^(86,83,45).

Η πορεία που ακολουθείται λόγω έλλειψης της λεπτίνης που συνεπάγεται συσσώρευση λιπαρών οξέων, σύνθεση κεραμιδίου παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος, θεωρείται ότι ίσως δεν εξηγεί απόλυτα την πορεία που ακολουθείται για την εμφάνιση του διαβήτη που σχετίζεται με παχυσαρκία στους ανθρώπους. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι νησίδια β-κυττάρων του παγκρέατος παχύσαρκων ανθρώπων δεν είναι εύκολο να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του λίπους, που περιέχεται στα β-

κύτταρα των νησιδίων. Θεωρείται ότι η συσσώρευση λίπους στα β-κύτταρα παχύσαρκων ανθρώπων δεν συμβαίνει με τον ίδιο ρυθμό, όπως συμβαίνει στα κύτταρα παχύσαρκων διαβητικών ποντικών. Η εμφάνιση του διαβήτη σε παχύσαρκους ανθρώπους πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα μιας πιο αργής συσσώρευσης λίπους και παχυσαρκίας ιδιαίτερα στην περιοχή της κοιλιάς ⁽⁸³⁾ .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mantzoros Cs : The role of leptin in humans obesity and disease. A review of current evidence. Ann . Intern. Med. 1999 , 130 : 671-680
2. Auwerx J, Steals B : Leptin (Review article) Lancet 1998 , 351 : 737-742
3. Trayhurn P , Hoggard N , Rayner V et al : Genetics and leptin : new development in obesity . Proc. R . Coll. Physicians Edinb. 1997 , 27 : 519-526
4. Zhang YY , Proenca R et al : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue . Nature 1994, 372 : 425-432
5. Houseknecht KL , Baile CA et al :The biology of leptin (Review) J. Anim. Sci. 1998, 76 :1405-1420
6. Montague CT , Farooqi IS , Whitehead IP et al : Congenital leptin deficiency is associated with severe early - onset obesity in humans. Nature . 1997, 387 : 903-908
7. Coppack SW , Pinkey IH, Mohamed -Ali v : Leptin production in humans adipose tissue . Proc. Nutr. Soc. 1998 , 57 : 461-470
8. Hoggard N , Hunter L , Duncan JS et al : Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta . Proc . Natl. Acad .Sci. USA 1997 , 94 :11073-11078
9. Schwartz MW , Baskin GB , Kaiyala K , Woob CS : Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system . Am . J . Clin. Nutr. 1999 , 69 : 584-596

- 10.Coleman R.a , Herrmann TS : Nutritional regulation of leptin in humans.
Diabetologia . 1999 , 42 : 639-646
- 11.Comez JM :Insulin regulation of leptin synthesis and secretion in humans : the
model of myotonic dystrophy. Clin. Endocrinol. 1999 , 50 : 569-575
- 12.Schwartz MW , Pigeon RL et al :Evidence that plasma leptin and insulin levels
are associated with body adiposity via different mechanisms . Diabetes Care
1997 ,20 : 1476-1481
- 13.Zakrewska KE , Cusin I et al :Glucocorticoids as counterregulatory hormones
of leptin . Diabetes 1997 , 46 :717-719
- 14.Fritsche A , Wahl HG et al : Evidence for inhibition of leptin secretion by
catecholamines in man . Exp. Clin. Endocrinal Diabetes 1998 ,106 :415-418
- 15.Lowell BB , Flier JS : Brown adipose tissue , beta -3 adrenergic receptors and
obesity . Annu. Rev. med. 48 : 307-316
- 16.Trayhurn P , Duncan IS et al : Regulation of leptin production : a dominant
role for sympathetic nervous system ? Proc . Nutr. Soc. 1998 , 57 : 413-419
- 17.Tartaglia LA : The leptin receptor .J . Biol. Chem. 1997 , 272 : 6093-6096
- 18.White D , Devos R et al :Leptin receptor signaling . J . Biol. Chem. 1997 ,272 :
4065-4071
- 19.Golden PL , Maccagnan TJ, Pardridge WM . Human blood -brain barrier leptin
receptor : binding and endocytosis in isolated human brain microvessels . J .
Clin. Invest. 1997 , 99 :14-18
- 20.Flier JS , Maratos -Flier E : Obesity and the hypothalamus : Novel peptides for
new pathways . Cell 1998 , 92 :437-440
- 21.Lord GM , Matarese G et al :leptin modulate the T-cell immune response and
reverses starvation -induced immuno-suppreton . Nature 1998 , 394 : 897-901

- 22.Loffreda S , Yang SQ et al :Leptin regulates proinflammatory immune responses . FASEB J . 1998, 12 :57-65
- 23.Flier JS :Leptin expression and action : New experimental paradigms . Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997 , 94 : 4242-4245
- 24.Cawthore MA , Morton NM et al : Peripheral metabolic actions of leptin . Proc. Nutr. Soc. 1998 , 57 :449-453
- 25.El mouist JK , Ahima RS et al : Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei.1998 , 95 :741-746
- 26.Yu WH , Kimura M et al :Role of leptin in hypothalamic pituitary function. Proc. Natl. Sci. USA 1997 , 94 : 1023-1028
- 27.Licinio J, Andre BN et al : Synchronicity of frequently sampled 24-h concentration of circulating leptin luteinizing hormone and estradiol in healthy women . Proc. Natl Acad. Sci. USA 1998 ,95 : 2541-2546
- 28.Legardi G , Emerson GH et al : Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin - releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus . Endocrinology 1997 , 138 : 2569-2579
- 29.Pankov YA : Adipose tissue as an endocrine organ regulating growth , puberty and other physiological functions . Biochemistry 1999 , 64 : 601-609
30. Porte D, Seeley RJ , Woods SC et al : Obesity , diabetes and the central nervous system . Review Diabetologia 1998 , 41 : 863 - 881
- 31.Fleury C , Neverona M et al : Uncoupling protein - 2 : a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia . Nat. Genet. 1997, 15 : 269 - 272

32. Boss O, Samec S et al : Uncoupling proteins - 3 : a new member of the mitochondrial carrier family with tissue - specific expression . FEBS Lett. 1997, 408 :39 - 42
33. Gura T: Uncoupling Proteins Provide New Clue to obesity's causes. Science 1998 , 280 :1369 -1370
34. Matson CA , Watter M et al : Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake . Peptides 1997 , 18 : 1275 -1278
35. Woods SC , Seeley RJ et al :Signal that regulate food intake and energy homeostasis. Science 1998 , 280 :1378-1383
36. Wang Q ,Bing C et al : Interactions between hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. Diabetes 1997 ,46 ; 335-341
37. March D , Hollepetter G et al :Role of the Y₅ neuropeptide Y receptor in feeding and obesity . Nat. Med. 1998, 4 : 718 - 721
38. Ollmann M, Wilson B et al : Antagonism of central melanocortin receptors in vivo and in vitro by agouti-related protein . Science 1997 , 278 :135 -138
39. Qu D ,Ludwig DS et al : A role for melanin -concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour . Nature 1996 , 380: 243-247
40. Thomas SA , Palmiter RD : Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline . Nature 1997 , 387 : 94 - 97
41. Kristensen P, Judge M et al :Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. Nature 1998, 393 :72-76
42. Couceyro P ,Koylu E , Kuhar M :Further studies on the anatomical distribution of CART by in situ hybridization . J. Chem. Neuroanat. 1997, 12 : 229-241

- 43.Schwartz MW , Seeley RJ : Neuroendocrine responses to starvation and weight loss . 1997 , 336 :1802-1811
44. Fan W , Boston B et al : Role of melano cortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome .Nature 1997, 385 : 165 -168
- 45.Unger RH , Zhou Y-T ,Orci L : Regulation of fatty acid homeostasis in cell : Novel role of leptin . Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999 , 96 : 2327 - 2332
- 46.Lee Y , Hirose H , Zhou Y-T et al :Increased lipogenic capacity of the islets of obese rats : a role in the pathogenesis of NIDDM. Diabetes 1997 , 46: 408- 413
- 47.Shimabukuro M , Wang M , Zhou Y-T et al : Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in disease of pancreatic β -cell. Proc . Natl. Acad. Sci. USA 1998 , 95 : 8898 - 8903
48. Shimabukuro M , Koyama K Chen G et al : Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues . Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997 , 94 : 4637-4641
49. Koyama K, Shimabukuro M, Chen G et al :Resistance to adenovirally induced hyperlipidemia in rats . J. Clin. Invest. 1998, 102 :728-733
- 50.Vander AJ , Scherman JH , Luciano DS : Human Physiology : the mechanisms of body function , Sixth edition , 1994 : 602-624
- 51.Zimmet PZ : Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care . Diabetologia 1999, 42 :499-518
- 52.Bjorntarp P : Obesity and diabetes mellitus : In : Porte D, Sherwin RS (eds) .Diabetes mellitus theory and practice. Appleton & Lange Stamford 1997 pp553-564
- 53.Boden G: Role of fatty acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997, 46 : 3-10

- 54.Bjorntorp P: Body fat distribution , insulin resistance and metabolic disease . Nutrition 1997 , 13 :795-803
- 55.Saloranta C, Groop L : Interactions between glucose and FFA metabolism in man . Diabetes Metab. Rev. 1996 ,12 : 15-36
- 56.Randle P.J: Regulatory interactions between lipids and carbohydrates : The glucose fatty acid cycle after 35 years . Diabetes Metab. Rev. 1998 , 14 :263-283
- 57.Hotamisligil GS: Mechanisms of TNF α - induced insulin resistance . Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1999, 107 : 119-125
- 58.Hotamisligil GS : The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance . J .Intrn. Med. 1999, 245 :621-625
- 59.Arscroft FM , Gribble FM : ATP -sensitive K⁺ channels and insulin secretion : their role in health and disease . Diabetologia 1999 , 42 :903-919
- 60.Cherrington AD , Edgerton D , Sindelar DK : The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo . Review Diabetologia 1998 ,41 :987-996
- 61.Mittelman SD , Fu V-V , Rbrin K , Steil G , Bergman RN : Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant , even with Hyperglu cagonemia . J. Clin. Invest. 1997 ,100 : 3121-3130
- 62.Prins JB : Food , obesity and non – insulin –dependent diabetes : are there molecular links ? Proc . nutr. Soc. 1997 ,56 :889-898
- 63.O` Rahilly S : Life without leptin . Nature 1998, 392 : 330-331
- 64.Courten M , Zimmet P et al : Hyperleptinemia : the missing link in the Metabolic syndrome?Diabet. Med. 1997 ,14 :200-208

65. Girard J : Is leptin the link between obesity and insulin resistance ? Review
Diabet. Med . 1997 ,23 :16-24
66. Muoio DM , Dohn GL , Fiedorec FT et al : Leptin directly alters lipid
partitioning in skeletal muscle . Diabet. 1997 , 46 :1360-1363
67. Ceddia RB ,William WN , Curi R : Comparing effects of leptin and insulin on
glucose metabolism in skeletal muscle : evidence for an effect of leptin on
glucose uptake and decarboxylation . Inter. J ebes. 1999 ,23 :75-82
68. Kroder G , Kellerer M , Haring HV : Effect of leptin on insulin signaling in rat-1
fibroblast overexpressing HIR . Exp. Clin Endocrinol. Diabetes 1996 , 104: 66
69. Cohen B , Novick D , Rudinstein M : Modulation of insulin activities by leptin .
Science 1996 , 274 : 1185 –1188
70. Kim VB , Uotani S , Flier JS Kahn BB : In vivo administration of leptin rapidly
activates phosphoinositide – 3 –Kinase (PI3 – kinase) in insulin – sensitive
tissues (Abstract) Diabetes 1998 , 47 :A317
71. Taylor SI , Barr V , Reitman M : Does leptin contribute to diabetes caused by
obesity ? Science 1996, 274 : 1151 –1152
72. Berti L , Kelleller M , Cappe , Haring HU : Leptin stimulates glucose transport
and glycogen synthesis in C₂C₁₂ myotubes : evidence for a PI3-Kinase
mediated effect . Diabetologia 1997,40 :606-609
73. Kamohara S , Burcelin R , Haalas JL et al : Acute stimulation of glucose
metabolism in mice by leptin treatment . Nature 1997, 389 :374-377
74. Fürnissinn C , Brunmair B , Furtmuller R et al : Failure of leptin to affect basal
and insulin – stimulated glucose metabolism of rat skeletal muscle in vitro .
Diabetologia 1998 ,41 : 524-529

75. Rossetti L , Massillon O , Barzilai N et al : Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action .J. Biol.Chem . 1997, 272 : 27758 –27763
76. Bado A , Levasseur S , Attoub S et al : The stomach is a source of leptin . Nature 1998 , 394 : 790-793
76. Aiston S , Agius L : Leptin enhances glycogen storage in hepatocytes by inhibition of phosphorylase and exerts an additive effect with insulin . Diabetes 1999. 48 : 15 - 20
77. Prentki M , Tornheim K , Corkey BE : Signal transduction mechanisms in nutrient –induced insulin secretion . Diabetologia 1997 , 40 : S 32- S 41
78. Kieffer TJ , Heller RS , Habener JF : Leptin receptors expressed on pancreatic b – cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 224 :522 – 527
79. Kieffer TJ , Heller S , Leech AC et. Al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP – sensitive K^+ channels in pancreatic β – cells .Diabetes 1997 ,46 :1087 –1093
80. Emilsson V , Liu Y –T, Cawthorne MA , Morton NM ,Davenport M : Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion . Diabetes 1997 , 46 : 313 – 316
81. Muzzin P , Eisensmith RC , Copeland KC , Woo SLC . :Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996 , 93 : 14804 – 14808
82. Shimabukuro M , Zhou Y – T , Levi M , Unger RH : Fatty acid induced β cell apoptosis : a link between obesity and diabetes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998 , 95 : 2498 –2502

83. Shimabukuro M , Higa M , Zhou Y – T et al : Lipoapoptosis in β – cells of obese prediabetic fa/fa rats . J. Biol. Chem. 1998 , 273 : 32487 – 32490.
84. Shimabukuro M , Koyama K , Lee Y , Unger RH : ^{Leptin - or ~~leptin~~} 1997 , 100 : 1750 – 1754.
85. Shimabukuro M , Ohneda M , Lee Y , Unger RH : Role of nitric oxide in obesity – induce β cell disease . J. Clin. Invest. 1997 , 100 : 290 - 295

troglitazone induced Lipopenia Protects islets
from interleukin 1 β cytotoxicity

[illegible]

Λειτουργία και διακρίσεις πτυχίου
διαβίτης (τύπου II).

Πότες Φ.

7343

S205

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Υπερ.Βιβ/κης Χαροκόπειου Παν/μίου.954916

* 7 3 4 3 *



HU

