

Επίπεδα λεπτίνης και νευροπεπτιδίου Υ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Επίδραση της ινσουλινοθεραπείας

Ν. Κατσίκη¹

Α. Γκοτσαμάνη-Ψαρράκου²

Ι. Γιώβος³

Περίληψη

Η πλειονότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 είναι υπέρβαροι ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου, ενώ περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους (ΣΒ) αποτελεί τον κανόνα, ιδίως σε ασθενείς που αρχίζουν ινσουλινοθεραπεία μετά από δευτερογενή αστοχία των υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Πιθανές αιτίες αύξησης του ΣΒ των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών περιλαμβάνουν την αναβολική δράση της ινσουλίνης, τη διόρθωση κάποιας αφυδάτωσης, τη μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, την καταστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης, την ανακοπή της σακχαρουρίας και την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων είτε λόγω του φόβου υπογλυκαιμικών επεισοδίων είτε λόγω του «ψευδούς» αισθήματος επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου που έχουν οι ασθενείς. Στη ρύθμιση όμως της πρόσληψης τροφής και συνεπώς και στον καθορισμό του ΣΒ, κυρίαρχο ρόλο παίζουν και άλλα πεπτίδια, μεταξύ των οποίων κύρια θέση κατέχουν η λεπτίνη και το νευροπεπτίδιο Υ (NPY). Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η έναρξη ινσουλινοθεραπείας έχει συσχετισθεί με αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και μείωση των επιπέδων NPY στο πλάσμα. Ωστόσο, παρά την παρατηρούμενη αύξηση της ανορεξιογόνου λεπτίνης και την ταυτόχρονη ελάττωση του ορεξιογόνου NPY, το ΣΒ των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών αυξάνεται, εν μέρει λόγω της αντίστασης στη δράση της λεπτίνης. Η εκτενής μελέτη των μηχανισμών ρύθμισης πρόσληψης τροφής στους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να οδηγήσει στην κατανόηση των αιτιών της παρατηρούμενης αύξησης του ΣΒ και ενδεχομένως στην πρόληψη και αντιμετώπισή της, με τη δημιουργία νέων ειδικών φαρμακευτικών παραγόντων.

Εισαγωγή

Η πλειονότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 (>80%) είναι υπέρβαροι ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου¹⁻³. Περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους (ΣΒ) αποτελεί τον κανόνα, ιδίως σε ασθενείς που αρχίζουν ινσουλινοθεραπεία μετά από δευτερογενή αστοχία των υπογλυκαιμικών φαρμάκων⁴⁻⁸, όπως παρατηρήθηκε και στη μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)⁹. Μάλιστα, η παρατηρούμενη μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας αύξηση του ΣΒ αφορά κυρίως το σπλαγχνικό λίπος και όχι την άλιπη μυϊκή μάζα^{10,11}.

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που εν μέρει εξηγούν

¹ Διαβητολογικό Ιατρείο,

Α' Προπαιδευτική

Παθολογική Κλινική,

Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

Θεσσαλονίκη

² Β' Εργαστήριο Πυρηνικής

Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

Θεσσαλονίκη

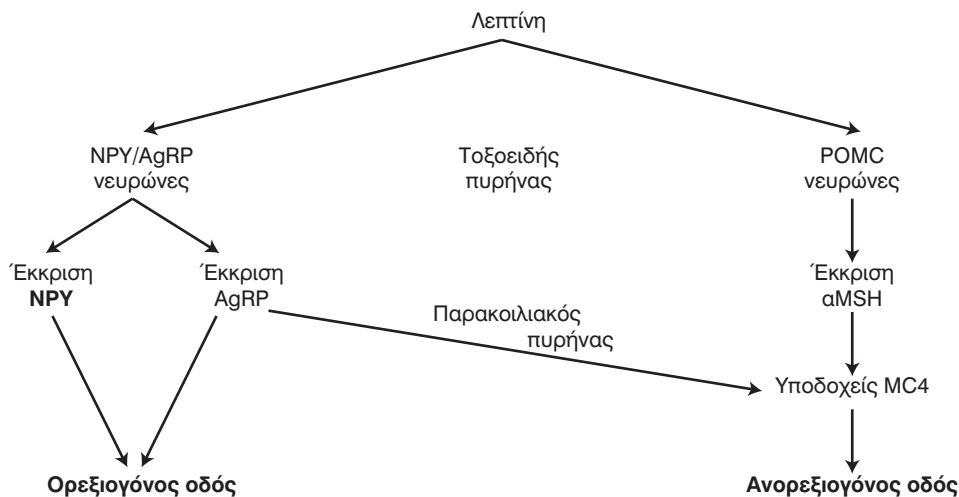
³ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και

Μεταβολισμού,

Α' Παθολογική Κλινική,

Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

Θεσσαλονίκη



Σχήμα 1. Αλληλεπίδραση πεπτιδίων με στόχο τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. NPY: νευροπεπτίδιο Y, AgRP: πεπτιδίο σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη αγουτί, POMC: προοπιομελανοκορτίνη, MSH: ορμόνη διεγείρουσα τα μελανοκύτταρα, υποδοχείς MC4: υποδοχείς μελανοκορτίνης 4. Τα βέλη ↓ υποδηλώνουν διέγερση, ενώ τα βέλη ⊥ υποδηλώνουν αναστολή.

την αύξηση του ΣΒ κατά την ινσουλινοθεραπεία και περιλαμβάνουν την αναβολική δράση της ινσουλίνης, τη διόρθωση κάποιας αφυδάτωσης, τη μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, την καταστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης που μειώνει την ενεργειακή κατανάλωση και την ανακοπή της σακχαρουρίας^{2,12-16}. Οι συχνές υπογλυκαιμίες, αντιληπτές και μη, ενδέχεται να συμβάλλουν περαιτέρω στην αύξηση της πρόσληψης θερμίδων που αναπόφευκτα γίνεται κατά την προσπάθεια διόρθωσής τους ή από το αίσθημα πείνας που προκαλούν. Επίσης, οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς συχνά νιώθουν ελεύθεροι να καταναλώσουν περισσότερο φαγητό είτε λόγω του φόβου εμφάνισης υπογλυκαιμιών είτε λόγω του «ψευδούς» αισθήματος επαρκούς ρύθμισης του σακχάρου τους, αφού βρίσκονται σε αγωγή με ινσουλίνη^{2,17}.

Ωστόσο, τα ακριβή αίτια αύξησης του ΣΒ των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών με ΣΔ τύπου 2 δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινισθεί και λίγες μόνο σχετικές μελέτες έχουν μέχρι σήμερα διενεργηθεί για τον σκοπό αυτό^{14,16,18-20}, ιδίως για την πιθανή συμβολή συγκεκριμένων πεπτιδίων στη ρύθμιση του ΣΒ των ασθενών.

Ειδικότερα, η εξωγενώς χορηγούμενη ινсуλίνη έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση του ΣΒ και ανάπτυξη παχυσαρκίας. Ωστόσο, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη περιορίζει την πρόσληψη τροφής μέσω αναστολής ορεξιόγόνων νευρώνων²¹ και διέγερσης ανορεξιόγόνων νευρώνων στον υποθάλαμο²², ενώ παράλληλα αυξάνει την ε-

νεργειακή κατανάλωση, κυρίως μέσω διέγερσης της θερμογένεσης^{23,24}.

Στη ρύθμιση όμως της πρόσληψης τροφής και συνεπώς και στον καθορισμό του ΣΒ, κυρίαρχο ρόλο παίζουν και άλλα πεπτιδία, μεταξύ των οποίων κύρια θέση κατέχουν η λεπτίνη και το νευροπεπτίδιο Y (NPY)^{25,26} (Σχ. 1).

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται ο ρόλος της λεπτίνης και του NPY στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, ενώ γίνεται και αναφορά στα επίπεδα αυτών των πεπτιδίων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και στην επίδραση που ασκεί σε αυτά η έναρξη ινσουλινοθεραπείας.

Λεπτίνη και ΣΔ τύπου 2

Η λεπτίνη αποτελεί το προϊόν του γονιδίου ob που εκφράζεται κυρίως στα λιποκύτταρα²⁷, αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα και στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου²⁸ και στον πλακούντα²⁹. Η λεπτίνη διέγεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό διήθησης³⁰ και ασκεί την κεντρική της δράση συνδεδεμένη σε ειδικούς υποδοχείς (Ob Receptors) υποθαλαμικών νευρώνων που εντοπίζονται κυρίως στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή και στους υποθαλαμικούς πυρήνες τοξοειδή, παρακοιλιακό και μεσοραχιαίο³¹. Συγκεκριμένα, αναστέλλει τη δραστηριότητα των νευρώνων που εκφράζουν τα ορεξιόγωνα πεπτιδία NPY και AgRP (Agouti related peptide, πεπτιδίο σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη agouti), ενώ παράλληλα διεγείρει τους νευρώνες που εκφράζουν

τα ανορεξιογόνα πεπτιδία POMC (PropiOMelanoCortin, προπιομελανοκορτίνη) και CART (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript, μεταγράφημα σχετιζόμενο με την κοκαΐνη και την αμφεταμίνη)³²⁻³⁴. Επομένως, κύρια δράση της λεπτίνης είναι η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής κατανάλωσης³⁵.

Στην περιφέρεια η λεπτίνη αναστέλλει τη σύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ενώ αντίστροφα η ινσουλίνη διεγείρει την παραγωγή λεπτίνης από τα λιποκύτταρα³⁶. Με αυτόν τον τρόπο και υπό φυσιολογικές συνθήκες, εγκαθίσταται ένας ρυθμιστικός άξονας αλληλεπίδρασης μεταξύ λεπτίνης και ινσουλίνης, γνωστός ως «λιπο-ινσουλιτικός άξονας» («adipoinular» axis)³⁷.

Τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση κατέχουν το φύλο (υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες), το ΣΒ και το σωματικό λίπος^{38,39}. Στα υπέρβαρα άτομα τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το ΣΒ και το ποσοστό σωματικού λίπους³⁹. Η υπερλεπτιναιμία αυτή αντανακλά όχι μόνο την αυξημένη λιπώδη μάζα του οργανισμού, αλλά και την ανάπτυξη υποθαλαμικής αντίστασης στη δράση της³⁹.

Στους διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα λεπτίνης ποικίλουν κυρίως ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη, το φύλο και το ΣΒ⁴⁰. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έδειξαν είτε χαμηλότερα⁴⁰⁻⁴³ είτε παρόμοια επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε σχέση με μη διαβητικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας, φύλου και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)^{44,45}. Ωστόσο, η πλειονότητα των υπέρβαρων διαβητικών ασθενών παρουσιάζει υπερλεπτιναιμία, όπως παρατηρείται και στα μη διαβητικά υπέρβαρα άτομα. Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση ότι οι διαβητικοί ασθενείς υπό ινσουλινοθεραπεία παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με ασθενείς υπό αντιδιαβητικά δισκία αντίστοιχου φύλου, ΔΜΣ και ποσοστού σωματικού λίπους^{46,47}. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί θετικά με τα επίπεδα ινσουλίνης, τον ΔΜΣ και το ποσοστό σωματικού λίπους τόσο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, όσο και σε μη διαβητικούς^{39,44,47-50}.

Επομένως, στην παχυσαρκία και στον ΣΔ, λόγω της αντίστασης στη δράση της λεπτίνης, διαταράσσεται τόσο η κεντρικώς ελεγχόμενη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, καθώς δεν μεταφέρονται τα σή-

ματα «υπερπρόσληψης» θερμίδων από την περιφέρεια στον υποθάλαμο, όσο και ο φυσιολογικός ρυθμιστικός «λιπο-ινσουλιτικός άξονας», με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου πρόσληψης τροφής (και συνεπώς αύξησης του ΣΒ), υπερλεπτιναιμίας και υπερινσουλιναϊμίας^{32,33}.

Η απώλεια ΣΒ σε παχύσαρκους ασθενείς, ασθενείς με διαταραχή ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance, IGT) και ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είτε μέσω δίαιτας^{39,51,52} είτε με φαρμακευτική (ορλιστάτη)⁵³ ή χειρουργική θεραπεία (γαστρική παράκαμψη, gastric bypass surgery)^{54,55} έχει συσχετισθεί με μείωση των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος.

NPY και ΣΔ τύπου 2

Το NPY αποτελεί έναν από τους κυρίαρχους νευροδιαβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάζοντας μέγιστη συγκέντρωση στον τοξοειδή πυρήνα⁵⁶. Η υποθαλαμική συγκέντρωση του νευροπεπτιδίου αντανακλά τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού με χαμηλές τιμές στη νηστεία και υψηλές τιμές μεταγευματικά⁵⁷. Θεωρείται ο ισχυρότερος ορεξιογόνος παράγοντας, του οποίου η κεντρική χορήγηση στην τρίτη κοιλία ή τον παρακοιλιακό υποθαλαμικό πυρήνα προκαλεί υπερφαγία, παχυσαρκία, αναστολή της θερμογένεσης, καταστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του θυρεοειδικού άξονα και μείωση της ενεργειακής κατανάλωσης⁵⁸⁻⁶⁰. Το NPY ασκεί τις δράσεις του μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς και ειδικότερα στους υποδοχείς Y₅ για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής⁶¹ και Y₁ για τη ρύθμιση της ενεργειακής κατανάλωσης⁶².

Το νευροπεπτίδιο Y διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου καθώς αποτελεί τον κύριο αποδέκτη των διατροφικών σημάτων της περιφέρειας. Συγκεκριμένα, οι NPY νευρώνες εκφράζουν υποδοχείς λεπτίνης και γκρελίνης. Η λεπτίνη αναστέλλει τη δράση τους, γεγονός που εν μέρει εξηγεί την εμφάνιση υπερφαγίας και την ελάττωση της ενεργειακής δαπάνης που παρατηρούνται σε ανεπάρκεια της λεπτίνης⁶³. Αντίθετα, η γκρελίνη διεγείρει τους υποδοχείς της λεπτίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης τροφής, την υποθερμία και την ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου⁶⁴. Στους νευρώνες του NPY του τοξοειδούς πυρήνα απολιγνώνουν και οι νευρώνες που εκφράζουν ορεξίνες, που επίσης τους διεγείρουν⁶⁵.

Τα επίπεδα NPY στο πλάσμα ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι αυξημένα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες⁶⁶⁻⁶⁸. Πρόσφατα συσχετίστηκαν το γονίδιο NPY2R και ο πολυμορφισμός Leu7Pro του γονιδίου του NPY με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2⁶⁹⁻⁷¹, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας⁷² και αθηροσκληρώσης των καρωτίδων⁷³.

Επίδραση της ινσουλίνης και της ινσουλινοθεραπείας στα επίπεδα λεπτίνης και NPY ασθενών με ΣΔ τύπου 2

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ινσουλίνη καταστέλλει την πρόσληψη τροφής, αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση και ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα^{23,24,74}. Είναι γνωστό ότι η έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος διεγείρεται από την πρόσληψη τροφής²⁴. Τα επίπεδα τόσο της ινσουλίνης νηστείας, όσο και της μεταγευματικής συσχετίζονται με το ΣΒ. Επιπλέον, η ινσουλινοευαισθησία στην περιφέρεια σχετίζεται με τα αποθέματα και την κατανομή του λιπώδους ιστού στον οργανισμό και ιδίως το σπλαγχνικό λίπος²⁵.

Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων ινσουλίνης: ο τύπος A, υψηλής συγγένειας προς την ορμόνη, ο οποίος παρουσιάζει ευρεία κατανομή στον οργανισμό και ο τύπος B, μικρότερης συγγένειας, που εκφράζεται στους ινσουλινοευαίσθητους περιφερικούς ιστούς, δηλαδή στο ήπαρ, τον λιπώδη και μυϊκό ιστό²⁵. Υποδοχείς τύπου A έχουν εντοπιστεί σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, όπως στον τοξοειδή, τον παρακοιλιακό και μέσο ραχιαίο πυρήνες του υποθαλάμου^{24,25}. Η ινσουλίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό διευκολυνόμενης διάχυσης⁷⁵, διαδικασία που κινητοποιείται από την αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα. Η ινσουλίνη στο ΚΝΣ δρα ως ανορεξιογόνο σήμα, περιορίζοντας την πρόσληψη τροφής⁷⁶. Παλαιότερες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η συνεχής έγχυση ινσουλίνης στις εγκεφαλικές κοιλίες μπιαμπούνων προκάλεσε καταστολή της πρόσληψης τροφής διάρκειας 20 ημερών, γεγονός που οδήγησε σε σταδιακή ελάττωση του ΣΒ τους⁷⁷. Νεότερα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τη μακροχρόνια ανορεξιογόνο δράση και της από του στόματος χορήγησης ινσουλίνης⁷⁶. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η ινσουλίνη αναστέλλει την έκφραση του NPY²¹ και διεγείρει την έκφραση της POMC στους αντίστοιχους υποθαλαμικούς νευρώνες²². Εκτός από αναστολή της πρό-

σληψης τροφής, η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση, κυρίως μέσω διέγερσης της θερμογένεσης^{23,24}.

Στην περιφέρεια, η ινσουλίνη, λόγω των αναβολικών της δράσεων (αύξηση της παραγωγής και αποθήκευσης λιπιδίων), έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση του ΣΒ και ανάπτυξη παχυσαρκίας⁷⁶. In vivo και in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη προάγει τη σύνθεση λεπτίνης στον λιπώδη ιστό⁷⁸. Όσον αφορά το NPY, η ινσουλίνη διεγείρει την έκκρισή του από τα λιποκύτταρα, προκαλώντας τοπικά αναστολή της παραγωγής λεπτίνης⁷⁹. Επομένως, η επίδραση της ινσουλίνης στο σύστημα ρύθμισης πρόσληψης τροφής είναι πολύπλοκη.

Όσον αφορά την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 υπό ινσουλινοθεραπεία βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία^{46,47}. Επιπρόσθετα, η οξεία χορήγηση ινσουλίνης συσχετίστηκε με αύξηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης στην κυκλοφορία τόσο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, όσο και σε μη διαβητικά άτομα⁸⁰. Διάφορες κλινικές μελέτες διάρκειας 6-12 μηνών διερεύνησαν την επίδραση της ινσουλινοθεραπείας στα επίπεδα λεπτίνης διαβητικών ασθενών^{16,18-20}. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας, η συγκέντρωση της λεπτίνης αυξήθηκε σημαντικά^{16,18-20}. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η αύξηση αυτή της λεπτίνης συσχετίστηκε με την παράλληλη αύξηση του ΣΒ των ασθενών^{16,18-20}.

Όσον αφορά το NPY όμως, τονίζεται ότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Σε δική μας μελέτη που υποβλήθηκε προς κρίση⁸¹ σε υπέρβαρους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων NPY έξι μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας, με ταυτόχρονη άνοδο των επιπέδων λεπτίνης και αύξηση του ΣΒ των ασθενών. Το γεγονός ότι, παρά την παρατηρούμενη αύξηση της ανορεξιογόνο λεπτίνης και την ταυτόχρονη ελάττωση του ορεξιογόνου NPY, το ΣΒ των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών αυξήθηκε, μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την παρουσία αντίστασης στη δράση της λεπτίνης, φαινόμενο που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία και τον ΣΔ.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι πολλά από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (μετφορμίνη, γλιβενκλαμίδη, ροσιγλιταζόνη), αλλά και διάφοροι άλλοι παράγοντες (αντιυπερτασικοί, υπολιπιδαιμικοί,

αντιαιμοπεταλιακοί κ.ά.) που συχνά συνταγογραφούνται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα⁸².

Συμπερασματικά, η αύξηση του ΣΒ που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που αρχίζουν ινσουλινοθεραπεία μετά από δευτερογενή αστοχία των υπογλυκαιμικών φαρμάκων μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την αναβολική δράση της ινσουλίνης, τη διόρθωση κάποιας αφυδάτωσης, τη μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, την καταστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης, την ανακοπή της σακχαρουρίας και την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων είτε λόγω των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είτε λόγω του «ψευδούς» αισθήματος επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου.

Στη ρύθμιση όμως της πρόσληψης τροφής και συνεπώς και στον καθορισμό του ΣΒ, κυρίαρχο ρόλο παίζουν και άλλα πεπτίδια, μεταξύ των οποίων κύρια θέση κατέχουν η λεπτίνη και το NPY. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η έναρξη ινσουλινοθεραπείας έχει συσχετισθεί με αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και μείωση των επιπέδων NPY στο πλάσμα. Ωστόσο, παρά την παρατηρούμενη αύξηση της ανορεξιογόνου λεπτίνης και την ταυτόχρονη ελάττωση του ορεξιογόνου NPY, το ΣΒ των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών αυξάνεται, εν μέρει λόγω της αντίστασης στη δράση της λεπτίνης.

Απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας με στόχο την πληρέστερη διερεύνηση των μεταβολών πεπτιδίων ρύθμισης πρόσληψης τροφής, όπως της λεπτίνης και του NPY, σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η σε βάθος κατανόηση των μηχανισμών ρύθμισης της πρόσληψης τροφής και των διαταραχών τους σε αυτούς τους ασθενείς 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.

Abstract

Katsiki N, Gkotsamani-Psarrakou A, Giobos I. Leptin and neuropeptide Y in type 1 diabetic patients: influence of insulin treatment. *Hellen Diabetol Chron* 2011; 2: 113-120.

The majority of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are usually overweight at the time of dia-

gnosis and further weight gain is the rule, especially in patients initiating insulin therapy after secondary failure of oral hypoglycemic drugs. Possible causes of insulin-associated weight gain include anabolic effects of insulin, improvement of dehydration, reduction of basal metabolic rate, suppression of hepatic glucose production, elimination of glycosuria and augmented calorie intake due to both fear of hypoglycemia and a feeling of freedom to eat based on the fact that they are under the false impression of adequate glycemic control. However, several peptides are involved in the regulation of food intake and thus in weight control, among which are leptin and neuropeptide Y (NPY). In T2DM patients insulin treatment has been associated with an increase in leptin and a decrease in NPY plasma levels. In those patients weight was also increased despite the increased levels of the anorexigenic leptin and the decreased levels of orexigenic NPY, partly due to the presence of leptin resistance. A more detailed knowledge of the mechanisms involved in appetite control in insulin-treated T2DM may improve our understanding of the reasons for weight gain in these patients. Furthermore, this knowledge may help design appropriate drugs to control appetite in patients with T2DM.

Βιβλιογραφία

1. Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 213-5.
2. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes—causes, effects and coping strategies. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 799-812.
3. Karamitsos D, Bacatselos S, Kilintzis V, Skemberis V, Papa-georgiou A. Heredity, obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. *Scientific Annals of the faculty of medicine* 1996; 22: 7-11.
4. Heller S. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2004; 65S: S23-S27.
5. Birkeland KI, Hanssen KF, Urdal P, Berg K, Vaaler S. A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 1994; 236: 305-13.
6. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4037-43.
7. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-96.
8. Καραμήτσος Δ, Ανθιμίδης Γ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ. Κλινικές παρατηρήσεις για τη δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονυλουριών. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1990; 3: 87-91.

9. United Kingdom Prospective Diabetes Study. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
10. *Salle A, Guilloteau G, Ryan M, Bouhanick B, Ritz P.* Effect of insulin treatment on the body composition of type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004; 21: 1298-303.
11. *Sinha A, Formica C, Tsalamandris C, et al.* Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: 40-6.
12. *Kersten S.* Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep* 2001; 2: 282-6.
13. *Yki-Jarvinen H.* Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2001; 24: 758-67.
14. *Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H.* Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 406-412.
15. *Meece J.* Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. *Diabet Educ* 2006; 32 (Suppl 1): S9-S18.
16. *Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P.* Weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 386-93.
17. *Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, et al.* Effect of obesity on the response to insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4037-43.
18. *Aas AM, Seljeflot I, Torjesen PA, Diep LM, Thorsby PM, Birkeland KI.* Blood glucose lowering by means of lifestyle intervention has different effects on adipokines as compared with insulin treatment in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 872-80.
19. *Carey PE, Stewart MW, Ashworth L, Taylor R.* Effect of insulin therapy on plasma leptin and body weight in patients with type 2 diabetes. *Hormone Metab Res* 2003; 35: 372-6.
20. *Aas AM, Hanssen KF, Berg JP, Thorsby PM, Birkeland KI.* Insulin-stimulated increase in serum leptin levels precedes and correlates with weight gain during insulin therapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2900-6.
21. *Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, et al.* Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 1992; 130: 3608-16.
22. *Benoit SC, Air EL, Coolen LM, et al.* The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci* 2002; 22: 9048-52. *Lu D, Willard D, Patel IR et al.* Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799-802.
23. *Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U.* Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; 93: 2365-71.
24. *Havel PJ.* Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 2001; 226: 963-977.
25. *Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S.* Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005; 85: 1131-58.
26. Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας. *Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη*. Δ. Καραμύτσος, Εκδόσεις Σιώκης, Αθήνα 2009: 208-24.
27. *Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
28. *Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al.* The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3.
29. *Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al.* Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-33.
30. *Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM.* Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-11.
31. *Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B.* Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998; 18: 559-72.
32. *Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, et al.* Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999; 23: 775-86.
33. *Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW.* Co-expression of *Agrp* and *NPY* in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1: 271-2.
34. *Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al.* Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in *ob/ob* mice. *Diabetes* 1996; 45: 531-5.
35. *Friedman JM, Halaas JL.* Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
36. *Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al.* Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-6.
37. *Seufert J.* Leptin effects on pancreatic β -cell gene expression and function. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 1): S152-8.
38. *Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, et al.* Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996; 59: 1-6.
39. *Considine RV, Subha MK, Heiman ML, et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
40. *Marita AR, Sarkar JA, Rane S.* Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: Study from Mumbai, Western India. *Mol Cell Biochem* 2005; 275: 143-51.
41. *Tatti P, Masselli L, Buonanno A, et al.* Leptin levels in diabetic and nondiabetic subjects. *Endocrine* 2001; 15: 305-8.
42. *Lele RD, Joshi SR, Gupte A.* Association of adipocytokines (leptin, adiponectin, TNF- α), insulin and pro-

- insulin with diabetes- the Mumbai Obesity Project [MOP]. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 689-96.
43. *Panarotto D, Ardilouze JL, Tessier D, Maheux P.* The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only: a new exploratory paradigm. *Metabolism* 2000; 49: 1055-62.
 44. *Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, et al.* Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 1996; 45: 822-4.
 45. *Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, et al.* Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 2000; 23: 371-6.
 46. *Widjaja A, Stratton IM, Horn R, et al.* UKPDS 20: plasma leptin, obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-7.
 47. *Huang CC, Lin JD, Chang HY.* The influence of long-term different diabetic therapies on plasma leptin in type 2 diabetic subjects. *Endocr J* 2001; 48: 377-83.
 48. *Thomas T, Burguera B, Melton III LJ, et al.* Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000; 49: 1278-84.
 49. *Hattori A, Uemura K, Miura H, et al.* Gender-related difference in relationship between insulin resistance and serum leptin level in Japanese type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Endocr J* 2000; 47: 615-21.
 50. *Okumura T, Taniguchi A, Nagasaka S, et al.* Relationship of regional adiposity to serum leptin level in nonobese Japanese type 2 diabetic male patients. *Diabetes Metab* 2003; 29: 15-8.
 51. *Eriksson J, Valle T, Lindström J, et al.* Leptin concentrations and their relation to body fat distribution and weight loss- a prospective study in individuals with impaired glucose tolerance. DPS-study group. *Horm Metab Res* 1999; 31: 616-9.
 52. *Williams KV, Mullen M, Lang W, et al.* Weight loss and leptin changes in individuals with type 2 diabetes. *Obes Res* 1999; 7: 155-63.
 53. *Ozkan Y, Aydin S, Donder E, et al.* Effect of orlistat on the total ghrelin and leptin levels in obese patients. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 215-23.
 54. *Whitson BA, Leslie DB, Kellogg TA, et al.* Adipokine response in diabetics and nondiabetics following the Roux-en-Y gastric bypass: a preliminary study. *J Surg Res* 2007; 142: 295-300.
 55. *Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al.* Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1594-602.
 56. *Morris BJ.* Neuronal localisation of neuropeptide Y gene expression in rat brain. *J Comp Neurol* 1989; 290: 358-68.
 57. *Swart I, Jahng JW, Overton JM, Houtp TA.* Hypothalamic NPY, AGRP and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R1020-R1026.
 58. *Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, et al.* Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993; 133: 1753-8.
 59. *Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA.* Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1991; 260: R328-R334.
 60. *Fekete C, Sarkar S, Rand WM, et al.* Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis: comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002; 143: 3846-53.
 61. *Widdowson PS, Upton R, Henderson L, Buckingham R, Wilson S, Williams G.* Reciprocal regional changes in brain NPY receptor density during dietary restriction and dietary-induced obesity in the rat. *Brain Res* 1997; 774: 1-10.
 62. *Kushi A, Sasai H, Koizumi H, Takeda N, Yokoyama M, Nakamura M.* Obesity and mild hyperinsulinemia found in neuropeptide Y-Y1 receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15659-15664.
 63. *Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG.* Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
 64. *Kishi T, Elmquist JK.* Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 132-46.
 65. *Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, et al.* Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 2000; 859: 404-9.
 66. *Milewicz A, Mikulski E, Bidzinska B.* Plasma insulin, cholecystokinin, galanin, neuropeptide Y and leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2): S152-S153.
 67. *Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al.* Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
 68. *Satoh C, Satoh F, Takahashi K, et al.* Elevated plasma immunoreactive neuropeptide Y concentrations and its increased urinary excretion in patients with advanced diabetic nephropathy. *Endocr J* 1999; 46: 139-46.
 69. *Campbell CD, Lyon HN, Nemesi, et al.* Association studies of BMI and type 2 diabetes in the neuropeptide Y pathway. A possible role for NPY2R as a candidate gene for type 2 diabetes in men. *Diabetes* 2007; 56: 1460-7.
 70. *Nordman S, Ding B, Ostenson CG, et al.* Leu7Pro polymorphism in the neuropeptide Y (NPY) gene is associated with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Swedish men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 282-7.
 71. *Ukkola O, Kesaniemi YA.* Leu7Pro polymorphism of PreproNPY associated with an increased risk for type II diabetes in middle-aged subjects. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1102-5.
 72. *Niskanen L, Voutilainen-Kaunisto R, Terasvirta M, et al.*

- Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the neuropeptide Y gene is associated with retinopathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 235-6.
73. *Niskanen L, Karvonen MK, Valve R, et al.* Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the neuropeptide Y gene is associated with enhanced carotid atherosclerosis in the elderly patient with type 2 diabetes and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2266-9.
74. *Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, et al.* Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122-5.
75. *Baura GD, Foster DM, Porte D, et al.* Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest* 1993; 92: 1824-30.
76. *Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, et al.* Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 2002; 8: 179-83.
77. *Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D.* Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503-5.
78. *Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al.* Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
79. *Kos K, Harte AL, James S, et al.* Secretion of neuropeptide Y in human adipose tissue and its role in maintenance of adipose tissue mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1335-40.
80. *Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen S, Yki-Jarvinen H.* Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-6.
81. *Katsiki N, Mikhailidis DP, Gotzamani-Psarrakou A, Didangelos T, Yovos JG, Karamitsos DT.* Effects of improving glycemic control with insulin on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. Submitted to *Diab Obes Metab*
82. *Katsiki N, Mikhailidis DP, Gotzamani-Psarrakou A, Yovos JG, Karamitsos DT.* Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus. Submitted to *Expert Opin Therap Targets*.

Λέξεις-κλειδιά:

Λεπτίνη
Νευροπεπτίδιο Y
Ινσουλινοθεραπεία
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Key-words:

Leptin
Neuropeptide Y
Insulin therapy
Type 2 diabetes mellitus