

Ενημερωτικά άρθρα

Ο ρόλος του σπλαγγχνικού λίπους στην αιτιοπαθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου. Σύγχρονες αντιλήψεις

Περίληψη

Β. Λιμενόπουλος

Η παχυσαρκία κεντρικού τύπου, που αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ινσουλινοαντίσταση τόσο των παχυσάρκων, όσο και των διαβητικών τύπου II. Η σπλαγγχνική παχυσαρκία φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα νευροενδοκρινικής διαταραχής που προέρχεται από αντίδραση σε μη ελεγχόμενες καταστάσεις stress. Σύμφωνα με κάποιες απόψεις^{1,2}, η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να θεωρηθεί σαν μηχανισμός άμυνας για την αποτροπή της περαιτέρω αύξησης βάρους του ατόμου. Σ' αυτή την περίπτωση, η δυσανεξία στην γλυκόζη, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, οι βασικές δηλαδή διαταραχές που παρατηρούνται στο Μεταβολικό Σύνδρομο και αποδίδονται στην ινσουλινοαντίσταση και υπερινσουλιναίμια, θα πρέπει να θεωρηθούν σαν ανεπιθύμητες εκδηλώσεις αυτού του μηχανισμού άμυνας^{1,3}.

Το 1988 ο Gerald Reaven, περιγράφοντας για πρώτη φορά τα βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου⁴, τόνισε τον κεντρικό ρόλο της ινσουλινοαντίστασης στην αιτιοπαθογένειά του. Ο συνδυασμός ινσουλινοαντίστασης-υπερινσουλιναίμιας θεωρήθηκε υπεύθυνος για την εμφάνιση των διαταραχών που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο. Σύντομα, στα βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού ή πολυμεταβολικού συνδρόμου προστέθηκε η παχυσαρκία κεντρικού τύπου⁵.

Η συσσώρευση σπλαγγχνικού λίπους, πέραν του ότι αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου, φαίνεται ότι σχετίζεται με την παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης και των εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου⁶. Η ίδια η σπλαγγχνική παχυσαρκία φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών νευροενδοκρινικών διαταραχών που αποδίδονται σε αντιδράσεις stress έναντι περιβαλλοντικών καταστάσεων που δεν μπορούν να ελεγχθούν από το άτομο. Αυτή η αντίδραση ονομάζεται και καταθλιπτική ή αντίδραση απελπισίας⁷. Αν η άποψη αυτή επιβεβαιωθεί, τότε ερμηνεύεται η συσχέτιση του stress, ιδιαίτερα εκείνου που προκαλεί αίσθημα απελπισίας ή ήττας και νοσημάτων που χαρακτηρίζουν τον δυτικό τρόπο ζωής, δηλαδή της παχυσαρκίας, της υπέρτασης του διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας και

Α' Παθολογική Κλινική
του ΑΠΘ,
Διαβητολογικό Κέντρο,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Χρονικά, έδειξαν ότι η Ελληνική νομοθεσία που αφορά την έκδοση και διατήρηση επαγγελματικής στεφανιαίας νόσου, ταυτόχρονα με εκδηλώσεις που ήδη έχουν συσχετισθεί με το άγχος, όπως νοσήματα του πεπτικού, κατάθλιψη⁸, κτλ.

Stress και σπλαγχνικό λίπος

Η σπλαγχνική κατανομή του λίπους θεωρείται αποτέλεσμα επιδράσεων ενδοκρινικών διαταραχών, που προκαλούνται από την διέγερση ενός υπερευαίσθητου υποθάλαμο-ύποφυσιακού-επινεφριδικού (ΥΥΕ) άξονα⁸. Η CRH (Corticotropin Releasing Hormone) είναι πολυπεπτίδιο που εκκρίνεται στον υποθάλαμο και ρυθμίζει τον ΥΥΕ άξονα. Η CRH εκκρίνεται σε αυξημένες ποσότητες σε καταστάσεις stress τις οποίες το άτομο αδυνατεί να αντιμετωπίσει⁹. Το χαμηλό οικονομικό επίπεδο, η ανεργία, η απώλεια εργασίας λόγω απόλυσης, η απώλεια, με την έννοια του θανάτου, ενός αγαπημένου προσώπου, αποτελούν έντονους «στρεσογόνους» παράγοντες. Το stress, το άγχος και η κατάθλιψη διεγείρουν του ΥΥΕ άξονα. Μελέτες για τις επιδράσεις του stress σε επίπεδο ορμονών, έχουν γίνει και σε πθήκους⁸. Η κοινωνική ιεραρχία μιας αποικίας πθήκων διαταράχθηκε σκοπίμως και πθήκοι που τοποθετήθηκαν μονίμως στον πυθμένα της κοινωνικής ιεραρχίας, ανέπτυξαν αντίδραση απελπισίας στο stress.

Σε επίπεδο υποθαλάμου, η CRH αναστέλλει την έκκριση τόσο της GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) όσο και της GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)^{10,11}. Συνεπεία των ανωτέρω επιδράσεων, μειώνονται τα επίπεδα τόσο της αυξητικής ορμόνης όσο και των στεροειδών του φύλου. Η CRH ακόμη, σε επίπεδο υπόφυσης διεγείρει την έκκριση της ACTH (Adrenocorticotropin Hormone) που έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια¹² και πιθανώς επινεφριδικών ανδρογόνων στις γυναίκες. Η κορτιζόλη που αυξάνει την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του λιπώδους ιστού¹³, ανταγωνίζεται σε αυτή την δράση από την αυξητική ορμόνη και τα στεροειδή του φύλου. Ο συνδυασμός των αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης και χαμηλών επιπέδων αυξητικής ορμόνης και στεροειδών του φύλου ευνοεί την συγκέντρωση λίπους στα λιποκύτταρα.

Η σπλαγχνική συσσώρευση λίπους ευνοείται ακόμη από την υψηλή αιματική ροή και την μεγάλη πυκνότητα λιποκυττάρων στα σπλάγχνα κα-

θώς και από τον μεγάλο αριθμό υποδοχέων των στεροειδών, στα σπλαγχνικά λιποκύτταρα⁸.

Το σπλαγχνικό λίπος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε λιπολυτικά ερεθίσματα^{6,7} λόγω της πλούσιας νεύρωσής του από ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σαν συνέπεια των λιπολυτικών ερεθισμάτων έχουμε αύξηση της ποσότητας των ελευθέρων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) που κατευθύνονται προς την συστηματική κυκλοφορία μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας.

Μεταβολικές επιδράσεις των αυξημένων ΕΛΟ

Τα αυξημένα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων θεωρούνται υπεύθυνα για μια σειρά μεταβολικών επιδράσεων που αφορούν τόσο το ήπαρ και τον μυϊκό ιστό, (τα κύρια δηλαδή όργανα στα οποία εκφράζεται η δράση της ινσουλίνης), όσο και τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

α) Στο ήπαρ, τα ΕΛΟ προκαλούν εσωτερική μετατόπιση των υποδοχέων της ινσουλίνης με αποτέλεσμα μείωση του καταβολισμού της ινσουλίνης που κατευθύνεται από το πάγκρεας προς το ήπαρ μέσω της πυλαίας^{14,15}. Υπολογίζεται ότι επί σπλαγχνικής παχυσαρκίας επιτελείται μόνο το 1/5 της φυσιολογικής κάθαρσης της ινσουλίνης στο ήπαρ. Σε υγιή άτομα φυσιολογικού βάρους η ινσουλίνη που απομακρύνεται από το ήπαρ κατά την διάρκεια της πρώτης διόδου, ανέρχεται στο 40-70% της ινσουλίνης που εκκρίνεται στο σύστημα της πυλαίας¹⁴.

Σαν αποτέλεσμα, έχουμε υπερινσουλιναμία^{14,15} στην συστηματική κυκλοφορία, που με την σειρά της είναι δυνατόν να προκαλέσει ινσουλινοαντίσταση λόγω της μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της ινσουλίνης (down regulation).

β) Τα αυξημένα επίπεδα ΕΛΟ προκαλούν μείωση της κατανάλωσης γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό που χρησιμοποιεί σαν καύσιμο υλικό λίπος¹⁶. Η γλυκόζη και τα μακράς αλύσης ΕΛΟ αποτελούν το καλύτερα γνωστό παράδειγμα υποστρωμάτων που ανταγωνίζονται αμοιβαία για να χρησιμοποιηθούν σαν καύσιμα από ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς. Σε συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης ή ινσουλινοαντίστασης αυξάνεται η διαθεσιμότητα των ΕΛΟ που δεν χρειάζονται ινσουλίνη για να εισέλθουν στα μυϊκά κύτταρα. Αντίθετα, σε συνθήκες ινσουλινοευαισθησίας των ιστών με φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης, τα ΕΛΟ του πλάσματος είναι μειωμένα, ενώ και

η είσοδος της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα, είναι απρόσκοπτη. Το φαινόμενο του ανταγωνισμού ΕΛΟ-γλυκόζης, επιτείνεται από την μεταβολή του οξειδοαναγωγικού δυναμικού που συμβαίνει ενδοκυττάρια από την καύση των ΕΛΟ και είναι γνωστό σαν κύκλος του Randle (ή κύκλος γλυκόζης-λιπαρών οξέων). Η καύση των λιπαρών οξέων στα μυϊκά κύτταρα, έχει σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων ακετυλο-Coa, ATP και NADH^{17,18}. Η μείωση του NAD, που καταναλώνεται κατά την οξειδωση των λιπαρών οξέων, προκαλεί αναστολή της λειτουργίας του κύκλου του Krebs και συσσώρευση κιτρικού οξέος που αναστέλλει την δράση της φωσφοφορουκτοκινάσης. Η συσσώρευση του ακετυλο-Coa αναστέλλει την δράση της PDH (πυρουβικής δεϋδρογενάσης). Ακόμη δρα ανασταλτικά και στην δράση της συνθετάσης του γλυκογόνου. Τέλος η αυξημένη συγκέντρωση της 6-φωσφορικής φρουκτόζης προκαλεί με την σειρά της αύξηση της συγκέντρωσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης που αναστέλλει την δράση της 6-γλυκοκινάσης. Σαν συνέπεια έχουμε αύξηση της ελεύθερης γλυκόζης μέσα στο μυϊκό κύτταρο και μείωση της μεταφοράς γλυκόζης από την κυκλοφορία προς το κύτταρο. Τελικό αποτέλεσμα είναι η ινσουλινοαντίσταση, δηλαδή η μείωση της με παρέμβαση ινσουλίνης διάθεσης γλυκόζης, τόσο όσον αφορά την οξειδωτική χρησιμοποίηση (κύκλος του Krebs), όσο και την μη οξειδωτική διάθεση (κύρια αναστολή σύνθεσης γλυκογόνου).

γ) Στο ήπαρ επίσης, η αυξημένη παραγωγή ATP από την καύση των ΕΛΟ, στρέφει το πυροσταφυλικό και το γαλακτικό οξύ προς την κατεύθυνση της νεογλυκογένεσης μέσω ενεργοποίησης των ενζύμων πυροσταφυλική καρβοξυλάση και φωσφο-ενόλο-πυρουβική καρβοξυκινάση¹⁹. Σαν αποτέλεσμα έχουμε αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης δηλαδή ηπατική ινσουλινοαντίσταση ή μη φυσιολογική καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης από την ινσουλίνη.

Οι ανωτέρω επιδράσεις των ΕΛΟ, τείνουν να αυξήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος²⁰, δηλαδή να δημιουργήσουν δυσανεξία στην γλυκόζη. Η τελευταία, θα εμοανισθεί όταν αρχίσουν να μειώνονται οι λειτουργικές εφεδρείες των β-κυττάρων του παγκρέατος.

δ) Αντίθετα από την βραχυχρόνια επίδραση των ΕΛΟ στα β-κύτταρα του παγκρέατος που ασκεί ευνοϊκή επίδραση στην από την γλυκόζη προκαλούμενη έκκριση ινσουλίνης, η χρόνια αύξηση των ΕΛΟ έχει τοξική επίδραση στα β-κύτταρα

του παγκρέατος^{21,22}, συμμετέχοντας έτσι στην πρόκληση δυσανεξίας στην γλυκόζη και με αυτό τον τρόπο. Έκθεση παγκρεατικών νησιδίων in vitro σε ΕΛΟ για 6-24 ώρες, μείωσε σημαντικά την από την γλυκόζη προκαλούμενη έκκριση και βιοσύνθεση ινσουλίνης, μέσω επιδράσεων του κύκλου γλυκόζης-λιπαρών οξέων²². Επηρεάζεται δηλαδή ο μεταβολισμός της γλυκόζης στα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα μείωση της από την γλυκόζη προκαλούμενης έκκρισης ινσουλίνης²¹.

Συνεπώς, η σπλαγγνική παχυσαρκία, θα μπορούσε μέσω των ΕΛΟ να επηρεάσει όλες τις παραμέτρους που έχουν σχέση με την φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης (εκκριτική ικανότητα β-κυττάρων του παγκρέατος, ηπατική παραγωγή γλυκόζης, διάθεση γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό), και να ερμηνεύσει τις διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης που παρατηρούνται στα παχύσαρκα άτομα. Όσον αφορά τους διαβητικούς τύπου II, εκεί η αύξηση των ΕΛΟ φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου που παρατηρείται παράλληλα με την αύξησή τους, όταν μειώνονται τα επίπεδα ινσουλίνης. Η επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, αποδίδεται σε αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (στους διαβητικούς η συνοδός υπεργλυκαιμία^{23,24} και η παρουσία αυξημένων ποσοτήτων γλυκονογενετικών προδρόμων, προάγει ιδιαίτερα αυτό τον μηχανισμό).

ε) Τα αυξημένα επίπεδα ΕΛΟ εκτός από την εκδήλωση πρώιμων χαρακτηριστικών δυσανεξίας της γλυκόζης σε παχύσαρκα άτομα και την συμμετοχή στην επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς, θεωρούνται υπεύθυνα για την δημιουργία δυσλιπιδαιμίας^{25,26}. Το ήπαρ συνθέτει αυξημένη ποσότητα VLDL που μεταβολίζονται εκλεκτικά από τον μυϊκό ιστό λόγω μειωμένης δραστηριότητας της LPL του λιπώδους ιστού.

Η ινσουλινοαντίσταση σαν προσαρμοστικός μηχανισμός

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι απόψεις που παρουσιάζουν την ινσουλινοαντίσταση σαν μηχανισμό, με τον οποίο ο οργανισμός προσπαθεί να αποτρέψει την περαιτέρω αύξηση βάρους. Υπέρ της τελευταίας άποψης συνηγορούν τα ευρήματα μελετών που επιβεβαιώνουν ότι άτομα με μεγαλύτερη ινσουλινοευαισθησία είναι περισσότερο επιρρεπή για αύξηση του σωματικού βάρους.

ρους, ενώ άτομα με ινσουλινοαντίσταση, αντιστέκονται στην αύξησή του². Για να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ινσουλινοαντίσταση αποτρέπει την αύξηση του βάρους, θα πρέπει να αναφερθούν κάποια δεδομένα που έχουν σχέση με τους παράγοντες που ευνοούν την αύξησή του. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, τα άτομα που παρουσιάζουν προδιάθεση για παχυσαρκία εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα για οξειδωση των λιπαρών οξέων^{27,28}. Τα τελευταία συνεπώς, όταν προσλαμβάνονται σε ποσότητες που ξεπερνούν την δυνατότητα μεταβολισμού τους, εναποθηκεύονται υπό μορφή λίπους. Η ικανότητα των ατόμων να μεταβολίσουν το λίπος, μπορεί να ελεγχθεί έμμεσα με μεθόδους έμμεσης θερμιδομετρίας²⁹, από τον προσδιορισμό του λόγου του παραγομένου CO₂ προς καταναλισκόμενο O₂. (Αναπνευστικό πηλίκο, Respiratory Quotient). Όταν ο οργανισμός καταναλώνει αποκλειστικά γλυκόζη, το πηλίκο είναι 1, ενώ όταν καταναλώνει και λιπαρά οξέα, το πηλίκο μειώνεται. Το αναπνευστικό πηλίκο είναι μεγαλύτερο στα άτομα που είναι επιρρεπή σε αύξηση του βάρους^{1,28}. Η αδυναμία μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, συνοδεύεται από μείωση του εν ηρεμία μεταβολικού ρυθμού (Resting Metabolic Rate), που αποτελεί το 50-80%³⁰ των καταναλισκόμενων θερμίδων ημερησίως. Τα άτομα που είναι επιρρεπή σε αύξηση βάρους, εμφανίζουν μειωμένο εν ηρεμία μεταβολικό ρυθμό³¹ (Πίν. 1), που αποδίδεται σε μείωση της επίδρασης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην λειτουργία της θερμογένεσης³⁰. Οι μηχανισμοί της κατανάλωσης ενέργειας ενεργοποιούνται από διέγερση β-αδρενεργικών υποδοχέων³². Θεραπεία δύο εβδομάδων με προπρανολόλη, οδήγησε σε σημαντικό θετικό ισοζύγιο λίπους³³, δηλαδή σε συσσώρευση σωματικού λίπους συμβατή με μείωση της κατανάλωσης ενέργειας υπό συνθήκες ελεγχόμενης ενεργειακής πρόσληψης. Αντίθετα,

υπήρξε αρνητικό ισοζύγιο λίπους με τον β-αδρενεργικό διεγέρτη, τερμπουταλίνη. Η αύξηση της καύσης των λιπαρών οξέων στην μηχανή του μυϊκού ιστού, προϋποθέτει αύξηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων του πλάσματος. Τα τελευταία προέρχονται από λιπόλυση.

Η λιπόλυση θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της ινσουλινοαντίστασης, δεδομένου ότι στα σπλαγγχικά λιποκύτταρα εμφανίζεται μειωμένη η αντιλιπολυτική επίδραση της ινσουλίνης³⁴. Ακόμη, θα μπορούσε να οφείλεται σε λιπόλυση που προέρχεται από διέγερση των β υποδοχέων του συμπαθητικού που ευρίσκονται στα λιποκύτταρα. Τα τελευταία, είναι περισσότερο ευαίσθητα στις επιδράσεις των κατεχολαμινών από τα λιποκύτταρα του υποδορίου λίπους³⁵⁻³⁷.

Σύμφωνα με τον Eckel¹, η ινσουλινοαντίσταση προκαλεί αύξηση των ΕΛΟ, που μεταβολιζόμενα επιλεκτικά, από τον μυϊκό ιστό, αντί της γλυκόζης, προκαλούν αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Ο τελευταίος αυξάνεται και από την κατανάλωση ενέργειας για σύνθεση γλυκόζης στο ήπαρ, σύμφωνα με τα προαναφερθέντα (στους διαβητικούς). Τα ΕΛΟ αυξάνουν και την ηπατική παραγωγή VLDL σύμφωνα με τα ανωτέρω. Τα ΕΛΟ μεταβολίζονται επιλεκτικά στον μυϊκό ιστό, καθώς υπάρχει μείωση της δραστηριότητας της LPL του λιπώδους ιστού. (Αντίθετη είναι η επίδραση της ινσουλινοαντίστασης στην LPL των σκελετικών μυών). Σύμφωνα με αυτή την άποψη, η αύξηση του βασικού μεταβολισμού που προκαλείται από την αύξηση των καύσεων των λιπαρών οξέων, πετυχαίνει την αποτροπή της περαιτέρω αύξησης του βάρους, με επιπτώσεις όμως στον γλυκαιμικό έλεγχο και το λιπιδαιμικό profile αφού η ηπατική παραγωγή VLDL είναι μεγαλύτερη από την δυνατότητα του μυϊκού ιστού να χρησιμοποιήσει την περίσσεια του λίπους. Η αύξηση των ΕΛΟ που οδηγεί σε αύξηση της οξειδωσής τους, δεν είναι αποτέλεσμα μόνο περιφερικών συνεπειών της ινσουλινοαντίστασης στο λιπώδες κύτταρο. Προκαλείται και από την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Σύμφωνα με αυτή την άποψη η υπερινσουλιναίμια, που είναι αποτέλεσμα της ινσουλινοαντίστασης, διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνοντας την θερμογένεση που προκαλείται από το συμπαθητικό, στοχεύοντας στην αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας³⁷. Το άτομο προστατεύεται έτσι από την τάση για αύξηση του σωματικού βάρους, με τίμημα όμως την δημιουργία υπέρτασης όταν συνυπάρχει κατάλληλο γενε-

Πίνακας 1. Παράγοντες που ευνοούν την αύξηση του Σωματικού Βάρους

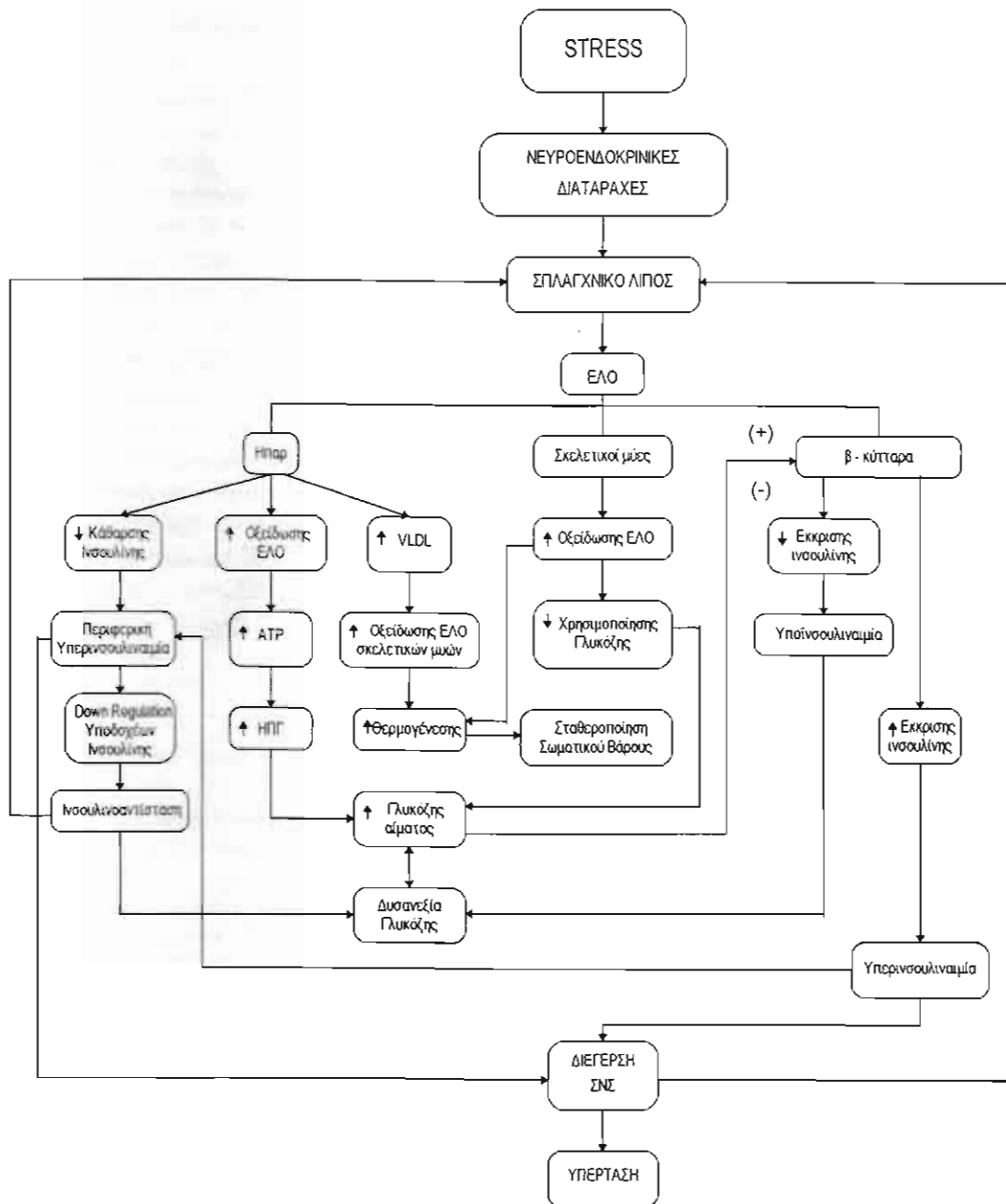
1. Αυξημένο αναπνευστικό πηλίκο (Respiratory Quotient)
2. Μειωμένος εν ηρεμία μεταβολικός ρυθμός (Resting Metabolic Rate)
3. Αυξημένη ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης (όπως αυτή προσδιορίζεται με το υπερινσουλιναίμιο ευγλυκαιμικό clamp)

τικό υπόστρωμα³ (Σχ. 1).

Η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού από την υπερινσουλιαιμία, αποδίδεται σε επιδράσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης στον υποθάλαμο³. Κατά την μεταγευματική περίοδο που θεωρείται κατάσταση ινσουλινοαντίστασης, η αύξηση της γλυκόζης πλάσματος και η ακόμη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος, διεγείρει την από την ινσουλίνη προκαλούμενη πρόσληψη και μεταβολισμό της γλυ-

κόζης από ινσουλινοεαίσθητα κύτταρα της έσω κοιλιακής περιοχής του υποθαλάμου. Η αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης μειώνει την δραστηριότητα ανασταλτικών νευρικών οδών απελευθερώνοντας έτσι από την ανασταλτική τους δράση την δραστηριότητα κέντρων του εγκεφαλικού στελέχους και αυξάνοντας την κεντρική συμπαθητική δραστηριότητα.

Η συσχέτιση επιπέδων ινσουλίνης, δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήμα-



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση των πιθανών αλληλεπιδράσεων stress, νευροενδοκρινικών διαταραχών, σπλαγγχνικού λίπους και μεταβολικών διαταραχών. (ΕΛΟ = Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα, ΗΠΓ = Ηπατική Παραγωγή Γλυκόζης, ΣΝΣ = Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα.

τος και Υπέρτασης πιστοποιήθηκε στην Normative Aging Study³⁸, στην οποία διαπιστώθηκε θετική αλληλεπίδραση μεταξύ υπέρτασης αφ' ενός και της ινσουλίνης πλάσματος (επίπεδα 2 ωρών μετά λήψη 75 gr γλυκόζης) και της νορεπινεφρίνης των ούρων αφ' ετέρου. Επιπλέον ενδείξεις για την υπό την επίδραση της ινσουλίνης διέγερση του ΣΝΣ προέρχονται από πειράματα με σωματοστατίνη. Αυτή η ορμόνη που αναστέλλει την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης, μειώνει την συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης του πλάσματος³⁹ και μειώνει την αρτηριακή πίεση, σε άτομα με υπερινσουλιναιμία⁴⁰.

Η ινσουλinoαντίσταση δηλαδή και η υπερινσουλιναιμία που είναι συνέπειες της παχυσαρκίας, επιτυγχάνουν με περιφερικές και κεντρικές επιδράσεις να αυξήσουν την μεταβολική δραστηριότητα ενός ατόμου, βελτιώνοντας την ικανότητά του για οξειδωση των λιπαρών οξέων και αποτρέποντας την τάση για αύξηση του σωματικού βάρους. Το τίμημα αυτής της προσαρμογής είναι η δυσανεξία στην γλυκόζη, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, οι βασικές δηλαδή διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου. Η εκδήλωση των δύο πρώτων χαρακτηριστικών προϋποθέτει ίσως και την γενετική επιβάρυνση του ατόμου με μειονεκτική λειτουργική ανταπόκριση των β-κυττάρων του παγκρέατος και κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα που προδιαθέτει σε ανάπτυξη υπέρτασης.

Η απώλεια σωματικού βάρους, αποκαθιστά την ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης και τις συνοδές μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από την ύπαρξη ινσουλinoαντίστασης και/ή υπερινσουλιναιμίας. Ταυτόχρονα όμως, μειώνεται εκ νέου η ικανότητα οξειδωσης των λιπαρών οξέων, ικανότητα που είχε αποκτηθεί με τις περιφερικές και κεντρικές επιδράσεις της ινσουλinoαντίστασης/υπερινσουλιναιμίας (με το ακριβό αντίτιμο του μεταβολικού συνδρόμου). Συνέπεια είναι, η μείωση των καταναλισκομένων από το άτομο θερμίδων, που το καθιστά εκ νέου επιρρεπές στην αύξηση βάρους, για να αρχίσει πάλι ένας νέος κύκλος παχυσαρκίας-ινσουλinoαντίστασης κλπ.

Τα ανωτέρω, ερμηνεύουν το μεγάλο ποσοστό αποτυχίας των προγραμμάτων που στοχεύουν στην απώλεια βάρους⁴¹ και την δυσχέρεια μακροχρόνιας διατήρησης της απώλειας βάρους που έχει βραχυπρόθεσμα επιτευχθεί. Μέχρις ότου επιτευχθεί επιτυχής φαρμακευτική παρέμβαση με την χρήση φαρμάκων που διεγείρουν εκλεκτικά

την λιπολυτική δραστηριότητα του συμπαθητικού χωρίς συστηματικές ανεπιθύμητες επιδράσεις (π.χ. εκλεκτική διέγερση β_3 υποδοχέων)^{42,43}, οι ολιγοθερμιδικές δίαιτες με περιορισμό του λίπους και ταυτόχρονη άσκηση⁴⁴, φαίνεται να είναι τα πλέον αξιόπιστα όπλα στην προσπάθεια για την επίτευξη και διατήρηση κανονικού βάρους σώματος.

Summary

Limenopoulos B. The role of splachnic fat on the aetiopathogenesis of metabolic syndrome. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 2: 105-112.

Central obesity is a basic characteristic of metabolic syndrome, although it was not included in the original description of this syndrome. It seems to play an important role in insulin resistance of obese as well as of type II diabetics. Splachnic adiposity might be the result of a neuroendocrine disturbance that is the outcome of a reaction to uncontrollable stressful situations. According to some aspects, insulin resistance might be considered as a defence mechanism for the prevention of weight gain. In this case, glucose intolerance, hypertension and dyslipidaemia, the main disturbance, of the metabolic syndrome that are attributed to insulin resistance and/or hyperinzulinaemia, should be considered as undesirable manifestations of this defence mechanism.

Βιβλιογραφία

1. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992; 340: 1452-1453.
2. Swinburn BA, et al. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians 1991; *J Clin Invest* 88: 168-173.
3. Reaven G, Lithel H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system 1996; 374: 374-381.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
5. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Ann Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
6. Björntorp P. Metabolic implication of body fat distribution. *Diabetes Care*. 1991; 14: 1132-1143.
7. Björntorp P. Neuroendocrine disturbances in visceral obesity. Obesity in Europe 1993: Proceedings of the 5th European Congress on Obesity I. Ditschuneit, H. 1994: 297-299.

8. Björntorp P. Endocrine Abnormalities of Obesity. *Metabolism* 1995; Vol 44, No 9, Suppl 3 (September): 21-23.
9. Herry JP, Stephens PM. Stress, health and the social environment. A sociobiological approach to medicine. Springfield, NY 1977.
10. Chrousos G, Gold P. The concept of stress and stress disorders. *JAMA* 1992; 267: 1244-1252.
11. Olsen D, Ferin M. Corticotropin releasing hormone inhibits gonadotropin secretion in ovary-ectomized Rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 262-267.
12. Björntorp P. Visceral Obesity. A Civilization Syndrome. *Obes Res* 1993; 1: 206-222.
13. Ottosson M, Reduffe-Scrive M, Björntorp P. Effects of Glucocorticoids on human adipose tissue. *Int J Obesity* 1989; 13 (suppl 1): 197.
14. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Strive MF, Klisebah AH. Splachmic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. 1987; *J Clin Invest* 78: 1648-1657.
15. Svedberg J, Strömblad G, Wirth A, Smith U, Björntorp P. Fatty acids in portal vein of the rat regulate hepatic insulin clearance. 1991; *J Clin Invest* 88: 2054-2058.
16. Bonadonna RC, LC, Group K, K, Zych M, Shank and R.R. Deffronzo. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am J Physiol* 1990; 259 (Endocrinol. Metab 22): E736-E750.
17. Randle PJ, Garland FB, Hales CN, Newsholm EA. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; i: 785-789.
18. Randle PJ, Newsholm EA, Garland FB. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate and of alloxan diabetes and starvation on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93: 652-665.
19. Foley JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992; 15: 773-781.
20. Golay A, Swislocki ALM, Chen YDI, Reaven GM. Relationships between plasma free fatty acid concentration, endogenous glucose production and fasting hyperglycaemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals. *Metabolism*. 1987; 36: 692-696.
21. Sako Y, Grill VE. A 48 hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology*. 1990; 127: 1580-1589.
22. Zhou YP, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994; 93: 870-876.
23. Baron AD, Schaffner L, Shrage P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 274-83.
24. Reaven GM, Chen Y-DI, Golay A, Swislocki AI, Jaspan JB. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in non-obese and obese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 106-10.
25. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974; 57: 551-560.
26. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism*. 1981; 30: 165-171.
27. Tremblay A. Differences in fat balance underlying obesity. *International Journal of Obesity* 1995; (Suppl 7): 10-11.
28. Zuarlo F, Lillioja S, Esposito-Del puente A, et al. Low ratio of fat to carbohydrate oxidation a predictor of weight gain: Study 24-RQ. *Am J Physiol* 1990; 259: E650-E657.
29. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988; 37: 287-301.
30. Ravussin E. Low resting metabolic rate as a risk factor for weight gain: role of the sympathetic nervous system. *International Journal of Obesity* 1995; 19: (Suppl 7): 8-9.
31. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318: 467-472.
32. Macdonald IA. Advances in our understanding of the role of the sympathetic nervous system in obesity. *International Journal of Obesity* 1995; 19 (Suppl 7): S2-S7.
33. Acheson KJ, Ravussin E, Schoeller DA, Christin L, Bourquin L, Baertschi P, Danforth Jr E, Jequier E. Two-week stimulation or blockade of the sympathetic nervous system in man: influence of body weight, body composition and twenty four energy expenditure. *Metabolism* 1988; 37: 91-98.
34. Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol. Metab* 1992; 75: 15-20.
35. Marin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, Holm G, Sjöström L, Björntorp P. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992; 41: 1242-1248.
36. Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism* 1984; 38: 453-458.
37. Landsberg L, Young JB. The role of the sympathoadrenal system in modulating energy expenditure. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 475-499.
38. Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Weiss ST. The influence of obesity, insulin and sympathetic

- nervous system activity on blood pressure. *Clin Resp* 1993; 41: 168A (Abstract).
39. *Supiano MA, Hoggkian RV, Marrow LA, et al.* Hypertension and insulin resistance: role of sympathetic nervous system activity. *Am J Physiol* 1992; 263: E935-942.
40. *Carretta R, Fabris B, Fischetti F, et al.* Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinaemic hypertensive patients during somatostatin infusion. *J Hyperts Suppl* 1989; 7: S196-S197.
41. *Heine Robert J.* Can weight control reduce the risk of diabetes? *Obesity in Europe 1993, Proceedings of the 5th European Congress on Obesity Ditschuneit H* 1994: 515-520.
42. *Astrup A.* The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity. *International Journal of Obesity* 1995; 19(Suppl 7): S24-S28.
43. *Scheen JA, Lefebvre JP.* Which oral drugs for the obese diabetic patients? *Obesity in Europe 1993, Proceedings of the 5th European Congress on Obesity Ditschuneit H* 1994: 521-528.
44. *Saris W.* Effects of energy restriction and exercise on the sympathetic nervous system. *International Journal of Obesity* 1995; 19 (Suppl 7): S17-S23.