

Ενδοκυττάριο ασβέστιο, πρωτεΐνες οξειάς φάσης και κυτταροκίνες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ι.Φ. Στεργίου
Α. Αδαμίδου

Περίληψη

Η μεγάλη αύξηση του αριθμού των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 καθιστά έντονη την ανάγκη για διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Δύο από τις βασικότερες θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την αιτιολόγηση του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη και κατ' επέκταση του διαβήτη τύπου 2 είναι η «ιοντική υπόθεση» και η υπόθεση της «ύπαρξης χρόνιας φλεγμονής». Η πρώτη εστιάζεται στη μεταβολή της φυσιολογικής συγκέντρωσης ιόντων (κυρίως του ενδοκυττάριου ασβεστίου) στο εσωτερικό των β-κυττάρων του παγκρέατος (και όχι μόνο σε αυτά) ως πιθανό υπόβαθρο της ινσουλινοαντίστασης. Η δεύτερη υποστηρίζει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι το αποτέλεσμα μιας ευρύτερης ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί σε μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση μέσω προαγουσών τη φλεγμονή κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξειάς φάσης.

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται με γρήγορους ρυθμούς και προβλέπεται να συνεχίσει να αυξάνεται, ιδιαίτερα στις υπό ανάπτυξη χώρες της Ασίας, της Αφρικής και της λατινικής Αμερικής¹. Η πρόωγη ανίχνευση του σακχαρώδη διαβήτη και η έγκαιρη έναρξη αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών του. Εξάλλου η εφαρμογή υγιεινοδιατροφικών μέτρων έχει δείχθει ότι είναι αποτελεσματικό μέτρο στην πρόληψη εμφάνισης του διαβήτη σε άτομα με τη σχετική προδιάθεση. Επομένως, η ανεύρεση δεικτών που θα είναι χρήσιμοι στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον.

Άτομα με κληρονομικό υπόβαθρο και φυσικά άριστο υλικό για τη διενέργεια μελετών αποτελούν οι 1^{ου} βαθμού συγγενείς διαβητικών. Η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι 70-90%, ενώ σε παιδιά και με τους δύο γονείς πάσχοντες φτάνει το 40%².

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα άτομα που εμφανίζουν τελικά ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν «μεταβολικές ενδείξεις» πολλά χρόνια πριν από την κλινική διάγνωσή του, ακόμη και πριν την ανίχνευση παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη. Οι «ενδείξεις» αυτές συνίστανται σε ινσουλινοαντίσταση στα περιφερικά όργανα-στόχους (κυρίως σκελετικούς μύες, λιπώδη ιστό και ήπαρ), επακόλουθη αρχική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και κάποια στιγμή μη επαρκή πλέον αντιρρόπηση από τα β-κύτταρα της αυξημένης ανάγκης για ινσουλίνη²⁻⁴.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να είναι γενετικά καθορισμένη ή

Α' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική
Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

επίκτητη λόγω παχυσαρκίας και καθιστικής ζωής. Δύο από τις βασικότερες θεωρίες που έχουν αναπτυχθεί για την παθογένεια του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη, μέρος του οποίου αποτελεί και ο διαβήτης τύπου 2, είναι οι εξής:

i) Η λεγόμενη «ιοντική υπόθεση»⁵, που υποστηρίζει ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ενδοκυττάρων ιόντων και κυρίως αύξηση του Ca^{2+} . Πιθανόν αυτό να συμβαίνει και στα άτομα με κληρονομική προδιάθεση για ΣΔ τύπου 2. Οι μεταβολές αυτές αντανακλούν, αλλά και πιθανόν να ευθύνονται για τη μη κανονική λειτουργία των κυττάρων, είτε πρόκειται για τα β-κύτταρα του παγκρέατος είτε για κύτταρα στόχους της ινσουλίνης. Η ενδογενής απελευθέρωση Ca από το ενδοπλασματικό δίκτυο, η εξωγενής είσοδός του στο κύτταρο και η δέσμευσή του σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης εμπλέκονται σε πολλά σημεία, τόσο στη διαδικασία ρύθμισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, όσο και στη ρύθμιση της δράσης της ορμόνης στους περιφερικούς ιστούς, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης.

ii) Η δεύτερη υπόθεση (διατυπώθηκε αρχικά περίπου στα 1998) βασίζεται σε παρατηρήσεις ότι ήπιου βαθμού φλεγμονή και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2. Έτσι τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ανεύρεση κυκλοφορούντων δεικτών φλεγμονής, όπως πρωτεϊνών οξειάς φάσης (υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη-hsCRP6, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1-PAI-1⁷⁻⁸) και κυτταροκινών μεσολαβητών της αντίδρασης οξειάς φάσης π.χ. ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και παράγοντας νέκρωσης του όγκου τύπου α (TNF-α)⁶ που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν πιθανώς ως αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2¹⁰.

Τελευταία, εκφράζονται αμφισβητήσεις σχετικά με την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου ως ενιαίας νοσολογικής οντότητας¹¹⁻¹³ με κοινή παθογένεια σε όλες τις συνιστώσες της. Ως προς την αντίσταση στην ινσουλίνη πάντως, υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν κάθε μια από τις δύο θεωρίες.

- Υπέρ της πρώτης θεωρίας (ιοντική υπόθεση) συντείνει το γεγονός ότι έλεγχος του ενδοκυττάρου Ca (Ca_i) με πειραματικούς χηλικούς παράγοντες δέσμευσής του μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁴.

- Σχετικά με τη δεύτερη θεωρία (ύπαρξης χρόνιας φλεγμονής) υπάρχουν ενδείξεις ότι πολλά αντιδιαβητικά (κυρίως οι γλιταζόνες) ή μη αντιδιαβητικά φάρμακα (π.χ στατίνες, AMEA, AT-1, ασιρίνη), τα οποία ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση, βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνουν τους φλεγμονώδεις δείκτες στους ασθενείς με ΣΔ 2^{10,15}.

Συνοπτική ανάλυση του ρόλου του ενδοκυττάρου Ca στον μηχανισμό έκκρισης ινσουλίνης και ρύθμισης της ομοιόστασης της γλυκόζης

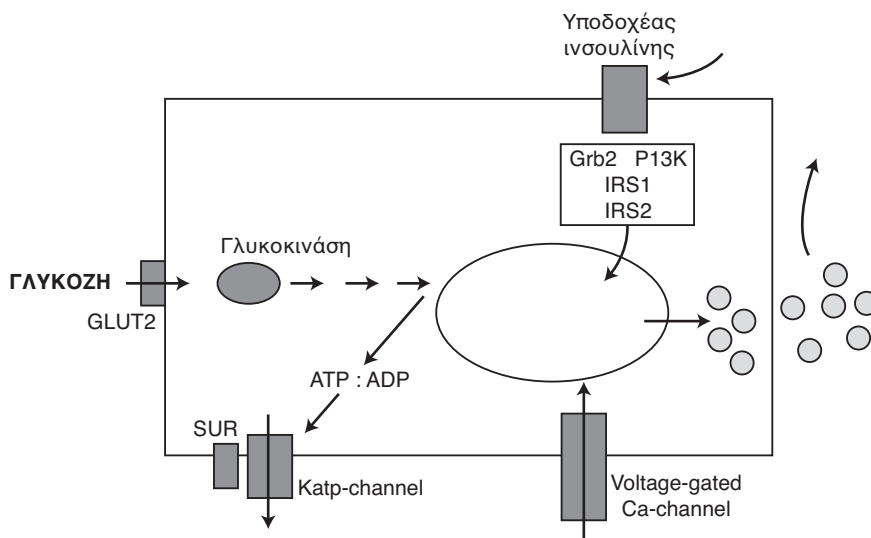
Η φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος ως απάντηση στις αυξημένες εξωκυττάρια συγκεντρώσεις της γλυκόζης ξεκινά με την αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, που οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου με διάφορους τρόπους και τελικά σε εξωκύτωση των αποθηκευμένων κοκκίων που περιέχουν ινσουλίνη. Η απελευθέρωση της ορμόνης είναι παλμική και γίνεται σε δυο φάσεις, όπως έχουν δείξει πειράματα σε απομονωμένα νησίδια του παγκρέατος *in vitro*:

A) Η πρώτη φάση είναι ταχεία (εντός λεπτού) και εξαρτάται πιθανότατα από τα επίπεδα του ήδη υπάρχοντος ενδοκυττάρου Ca του ενδοπλασματικού δικτύου και τα συσσωρευμένα κυστιδία ινσουλίνης πλησίον της κυτταρικής μεμβράνης.

B) Η δεύτερη φάση χαρακτηρίζεται από μια σταδιακή ήπια αύξηση της απελευθέρωσης ινσουλίνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και εξαρτάται από την είσοδο στο κυτταρόπλασμα εξωκυττάρου Ca μέσω γλυκοζεξεαρτώμενου μηχανισμού¹⁶.

Η κανονική λειτουργία του μηχανισμού έκκρισης της ινσουλίνης απαιτεί ορισμένες προϋποθέσεις, όπως είναι η ορθή λειτουργία των διαφόρων ιοντικών διαύλων και αντλιών στη μεμβράνη και στο σαροπλασματικό δίκτυο, η σωστή οξείδωση της γλυκόζης, η πλήρης λειτουργία των διαφόρων πρωτεϊνικών κινασών, η ύπαρξη υποδοχέων ινσουλίνης από το ίδιο το β-κύτταρο και ακόμη μια άρτια διακυτταρική επικοινωνία (σύνδεσμοι μέσω της πρωτεΐνης σύνδεσης connexin 36-Cx 36)^{17,18} των κυττάρων εντός του ιδίου νησιδίου για συγχρονισμένη ενδοκρινική-εκκριτική λειτουργία.

Ένας από τους πιθανούς, βάσει της βιβλιογραφίας, μηχανισμούς έκκρισης-ρύθμισης της ορμόνης είναι ο εξής:



Σχ. 1. Οδός ενεργοποίησης του υποδοχέα της ινσουλίνης στο β-κύτταρο. Στο σχήμα η ινσουλίνη προκαλεί θετική ανατροφοδότηση στην ίδια την έκκρισή της παρουσία γλυκόζης. Η εκκρινόμενη ινσουλίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα της πάνω στη μεμβράνη των β-κυττάρων, ο οποίος μέσω διαφόρων σημάτων αρχίζει ένα διαδοχικό καταρράκτη διεργασιών που μεσολαβείται από τις πρωτεΐνες υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS). Η φωσφορυλίωση της κινάσης της τυροσίνης του IRS-1 έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης της αντλίας ασβεστίου που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου (SERCA), η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του και συνεπώς έκκριση ινσουλίνης. SUR: υποδοχέας της σουλφονουρίας, Katp: δίαυλος K⁺ ευαίσθητος στο ATP, PIK3: κινάση της φωσφατιδιλινοσιτόλης 3, Grb2: δεσμευόμενος με την πρωτεΐνη 2 υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα.

Η οξειδωση της γλυκόζης από το β-κύτταρο είναι απαραίτητη για την έκκριση της ινσουλίνης, με τη γλυκοκινάση που ρυθμίζει τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης (το 1^ο βήμα της γλυκόλυσης) να θεωρείται σήμερα ότι αποτελεί τον «αισθητήρα» της γλυκόζης για το β-κύτταρο. Η γλυκόλυση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του κλάσματος ATP/ADP που οδηγεί διαδοχικά σε κλείσιμο των ευαίσθητων στο ATP διαύλων K⁺, σε αποπόλωση της μεμβράνης του κυττάρου και είσοδο στο εσωτερικό του εξωκυττάρων ιόντων Ca²⁺. Η αύξηση του ενδοκυττάρου Ca ενεργοποιεί τα τελευταία στάδια της απελευθέρωσης της ινσουλίνης, στα οποία φαίνεται ότι εμπλέκονται διάφορες πρωτεϊνικές κινάσες όπως αυτές που εξαρτώνται από το Ca και την καλμοδουλίνη, καθώς και η πρωτεϊνική κινάση C.

Επιπλέον, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι το ίδιο το β-κύτταρο διαθέτει τουλάχιστον ένα υποδοχέα ινσουλίνης, μέσω του οποίου η ορμόνη προκαλεί μια θετική αυτοκρινή ανατροφοδότηση στην έκκρισή της. Αυτή η δράση εξαρτάται από την ομοιοστάση του ενδοκυττάρου Ca που επιτυγχάνεται μέσω της αντλίας του στο ενδοπλασματικό δίκτυο (sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase)¹⁹.

Συνοπτικά τα παραπάνω αποδίδονται στο

σχήμα 1.

Με παρόμοιο τρόπο (δηλ. με ταχεία αύξηση του Ca) πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται η δράση της ινσουλίνης και σε άλλους ιστούς-όργανα στόχους, όπως είναι οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός.

Η ύπαρξη δυσλειτουργιών σε κάποιους από τους μηχανισμούς αυτούς, που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα-ενεργοποίηση των κυττάρων²⁰, αποτελεί πιθανόν το υπόβαθρο της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, της ανεπαρκούς έκκρισης της ορμόνης²¹ και της μη φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης που τελικά οδηγεί σε παθολογικό μεταβολισμό της και εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Με δεδομένο ότι το ενδοκυττάριο Ca εμπλέκεται στους περισσότερους από τους αναφερόμενους μηχανισμούς, η ανεύρεση παθολογικών τιμών του μπορεί να αποτελέσει σημαντικό δείκτη τόσο της νόσου όσο και της πιθανής προδιάθεσης σε αυτή.

Αντίδραση οξείας φάσης – φλεγμονή – ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

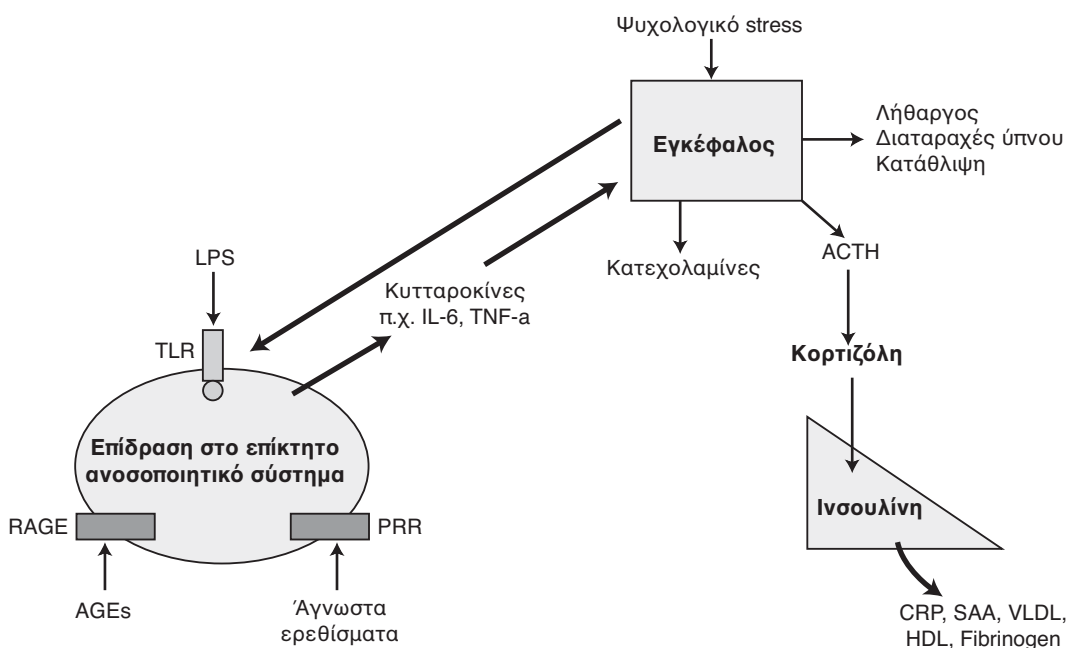
Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι μια αντίδραση οξείας φάσης προκαλούμενη από τις κυτ-

ταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή, όπως είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου τύπου-α (TNF-α), (αποκαλούμενη και χαμηλού βαθμού φλεγμονή) οδηγεί σε ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και εμπλέκεται στενά στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2. Οι ίδιοι αυτοί μηχανισμοί πιθανόν ενοχοποιούνται και για τις διαβητικές επιπλοκές και μεταβολικές διαταραχές, όπως η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρωση²². Αύξηση των κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή (TNF-α, IL-6)^{(10),(23)} και των πρωτεϊνών οξειάς φάσης υποστηρίζεται ότι μπορεί να αποτελέσουν πρώιμους δείκτες εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο μηχανισμός αύξησής τους φαίνεται να είναι κοινός τόσο για τον ΣΔ2 όσο και την αθηροσκλήρωση που συνήθως αναπτύσσονται παράλληλα. Επίσης, άλλες εκδηλώσεις του ΣΔ2, όπως η εύκολη κόπωση, οι διαταραχές του ύπνου και η κατάθλιψη πιθανώς να οφείλονται στην κυκλοφορία αυξημένων επιπέδων τέτοιων κυτταροκινών¹⁰.

Το πώς όλα τα παραπάνω συνδέονται με την ανάπτυξη ΣΔ2 δεν έχει διευκρινιστεί. Πιστεύεται

ότι προϊόντα προχωρημένης τελικής γλυκοζυλίωσης²⁴ (advanced glycation end products – AGEs – που παράγονται σε περιπτώσεις παθολογικού μεταβολισμού των υδατανθράκων) δεσμεύονται σε υποδοχείς κυττάρων-φρουρών του ανοσοποιητικού συστήματος (receptors of advanced glycation end products – RAGEs – πάνω σε «ενεργοποιημένα» μακροφάγα, Τ και Β λεμφοκύτταρα, αλλά και λεία μυϊκά, ενδοθηλιακά ή λιπώδη κύτταρα).

Εν συνεχεία ενεργοποιούνται ενδοκυττάρια μονοπάτια με τελική απάντηση την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, οι οποίες είναι και οι κύριοι μεσολαβητές της αντίδρασης οξειάς φάσης. Τα ενδοκυττάρια αυτά μονοπάτια έχουν αρχίσει να αποκωδικοποιούνται σε μοριακό επίπεδο την τελευταία πενταετία και περιλαμβάνουν μηχανισμούς θετικής ανατροφοδότησης, μέσω κυρίως παραγόντων μεταγραφής, όπως π.χ. η ενεργοποιός πρωτεΐνη 1 (activating protein – AP 1), ο πυρηνικός παράγοντας κB (nuclear factor κB-NF κB) και τα ένζυμα κλειδιά τους (JNK, IKK)^{25,26}. Περιττώω ανάλυση των μοριακών μηχανισμών ξε-



Σχ. 2. Κύτταρα-φρουροί, όπως είναι τα μακροφάγα, ανιχνεύουν πιθανές περιβαλλοντικές «απειλές» από φλεγμονές, χημικές ουσίες, τροφές και μέσω εξειδικευμένων αναγνωριστικών υποδοχέων (PRRs) ενεργοποιούν ενδοκυττάρια οδούς απελευθερώνοντας κυτταροκίνες προάγουσες τη φλεγμονή (IL-6, TNF-α). Γνωστοί PRRs είναι π.χ. διαμεμβρανικοί υποδοχείς (TLR-4) που αναγνωρίζουν λιποπολυσακχαρίδια από Gram (-) βακτήρια (LPS) και τον υποδοχέα των AGEs. Οι κυτταροκίνες δρουν στο ήπαρ, οδηγώντας στην παραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, και στον εγκέφαλο με παραγωγή ACTH (και συνεπώς κορτιζόλης από τα επινεφρίδια), ενώ ενεργοποιούν και το αυτόνομο συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) με απελευθέρωση κατεχολαμινών. Το ψυχολογικό stress μπορεί επίσης να προκαλέσει μια αντίδραση οξειάς φάσης (μέσω ενεργοποίησης του ΑΝΣ και των αδρενεργικών υποδοχέων στα μακροφάγα.) [Pickup JC¹⁰].

φεύγει από τον σκοπό του παρόντος άρθρου.

Απόδειξη ύπαρξης της συγκεκριμένης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης του ανθρώπινου οργανισμού αποτελεί η παραγωγή διαφόρων πρωτεϊνικής βάσης βιοχημικών μορίων που παράγονται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, από το ήπαρ. Τέτοια μόρια είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP^{27,28}), ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1), το ινωδογόνο και το αμυλοειδές του ορρού τύπου A.

Τμήμα των οδών αποτελεί και η δέσμευση του TNF-α σε υποδοχείς κυτταρικών επιφανειών που μεσολαβούν για την άσκηση της βιολογικής του δράσης. Τέτοια συμπλέγματα μετά από πρωτεολυτική διάσπασή τους από τις επιφάνειες των κυττάρων²⁹ συνιστούν το ανιχνευόμενο διαλυτό κλάσμα του υποδοχέα TNF-α στο πλάσμα (sTNFR)³⁰ και αποτελούν δείκτη ενεργοποίησης του συστήματος TNF, ενώ η έκφρασή τους πιθανώς αντανακλά κάποιιο αντίστοιχο γενετικό υπόβαθρο³¹ που διαφέρει μεταξύ ατόμων με ή χωρίς προδιάθεση στην εκδήλωση αντίστασης στην ινσουλίνη, και κατ'επέκταση με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Σχηματικά τα παραπάνω αποδίδονται στο σχήμα 2.

Απαιτείται βέβαια περαιτέρω έρευνα για να ελεγχθεί η ύπαρξη και να επιβεβαιωθούν ή να διαψευστούν οι δύο θεωρίες που αναφέρθηκαν (των μεταβολών στις συγκεντρώσεις των ενδοκυττάρων ιόντων και των παραμέτρων της χαμηλού βαθμού φλεγμονής) και να διευκρινιστεί ο ρόλος τους στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης πρέπει να διευκρινιστεί κατά πόσο αυτές αποτελούν πρωτοπαθή διαταραχή ή οφείλονται δευτεροπαθώς στην υπεργλυκαιμία, παχυσαρξία, αθηροσκληρωση ή άλλες εκδηλώσεις της νόσου.

Η αποσαφήνιση αυτού του ερωτήματος προϋποθέτει τη διενέργεια μελετών σε υγιείς 1^{ου} βαθμού συγγενείς ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και σε προσφάτως διαγνωσμένους διαβητικούς, ώστε να εξαλειφθούν οι επιδράσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και της ινσουλινοθεραπείας πάνω στο ανοσοποιητικό και νευροενδοκρινικό σύστημα, επιτρέποντας την εξαγωγή πιο ασφαλών συμπερασμάτων για την επίδραση του γενετικού υποβάθρου πάνω στον φαινότυπο. Τέτοιες μελέτες θα είναι ιδανικές για την εξακρίβωση των μηχανισμών της αντίστασης στην ινσουλίνη και επιβάλλεται να συνεχιστούν και στο μέλλον.

Abstract

Stergiou IF, Adamidou A. Intracellular Ca, acute phase proteins and cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 2007; 3: 180-185.

The great increase in the number of type 2 diabetic patients makes more intense the need to unravel the pathogenesis of the disease. Two of the basic theories that have been proposed in order to explain the insulin resistance syndrome and therefore type 2 diabetes mellitus are the "ionic hypothesis" and the "low grade inflammation hypothesis". The first one focuses in the alteration of the normal concentration of ions (mainly the increase of intracellular calcium) inside the pancreatic b-cells (and maybe in other tissues) as the possible background of insulin resistance. The second theory supports that type 2 diabetes is the further result of a general activation of the immune system, which leads to a chronic inflammatory reaction through the mediation of cytokines and acute phase proteins.

Βιβλιογραφία

1. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ. Harrison's Principles of internal medicine 16th Edition Volume II; New York: Mc Graw-Hill 2004; 2157-8.
2. Osei K, Gaillard T, Rhinesmith S, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 Diabetes in Pre-Diabetic African Americans. Diabetes Care 2004; 27: 1439-46.
3. Arslanian SA, Saad R, Bacha F, Gungor N. Family history of type 2 Diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. Diabetes Care 2005; 28: 127-31.
4. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 1999; 104: 787-94.
5. Resnick LM. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes: a unifying theme. Journal of the American Society of Nephrology 1992; Volume 3: supplement 1.
6. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifal N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes 2004; 53: 693-700.
7. Gurlek A, Bayraktar M, Kirazl S. Increased Plasminogen Activator Inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2000; 23: 88-92.
8. Festa A, Agostino RJr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute phase proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 1131-7.
9. Hanley AJ, Festa A, Agostino RJr, Wagenknecht LE, Savage

- PJ, Tracy RP, Saad MF, Haffner SM.* Metabolic and inflammation clusters and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1773-81.
10. *Pickup JC.* Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 813-23
 11. *Gale EA.* The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 1679-83.
 12. *Καζαμήτσος ΔΘ.* Υπερινοσουλιναιμία και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα; *Ελλ. Διαβ. Χρον.* 1993; 6: 99-103.
 13. *Karamitsos DT.* The metabolic syndrome is really an artificial concept. *Hell. Diabetol.Chron* 2006; 19, 3: 171-176.
 14. *Jang et al.* Controlling intracellular calcium levels may offer a new dual approach to hypertension and diabetes. *Metabolism* 53; (3): 269-72.
 15. *Freemark M.* Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J. Clin. Endocrin and Metab.* 2003; 88(1): 3-13.
 16. *Wollheim CA, Kikuchi M, Renold AE, Sharp GW.* The roles of intracellular and extracellular Ca²⁺ in glucose stimulated biphasic insulin release by rat islets. *J. Clin Invest* 1978.
 17. *Ravier MA, Guldenagel M, Charollais A, Gjinovci A, Caille D, Sohl G, Wollheim CB, Willecke K, Henquin JC, Meda P.* Loss of Connexin 36 Channels alters b-cell coupling, islet synchronization of glucose-induced Ca²⁺ and insulin oscillations and basal insulin release. *Diabetes* 2005; 54: 1798-807.
 18. *Cao D, Lin G, Westphale EM, Beyer EC, Steinberg TC.* Mechanisms for the coordination of intracellular calcium signaling in insulin secreting cells. *J. Cell Science* 1997; 110: 497-504.
 19. *Borge PD, Moibi J, Greene SR, Trucco M, Young RE, Gao Z, Wolf BA.* B-cell stimulus-secretion coupling: Hormonal and Pharmacological modulators. Insulin receptor signalling and Sarco/Endoplasmic reticulum Calcium ATPase in β-cells. *Diabetes* 2002; 51: S427-33.
 20. *Ashcroft F, Rorsman P.* Type 2 diabetes mellitus: not quite exciting enough? *Human Molecular Genetics* 2004; Vol.13: R21-R31.
 21. *Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissen M, Isomaa B, Forsen B, Homstrom N, Saloranta C, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T.* Predictors of and longitudinal changes in Insulin Sensitivity and Secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 166-74.
 22. *Schulze M, Rimm M, Shai I, Rifai N, Hu FB.* Relationship between Adiponectin and glucemic control, blood lipids and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1680-7.
 23. *Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffman K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF.* Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 812-7.
 24. *Tan KC, Chow WC, Tam S, Bucala, Betteridge J.* Association between acute phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 223-8.
 25. *Tataranni PA, Ortega E.* Does an adipokine – induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917-25.
 26. *Shoelson SE, Jongsoo L, Goldfine AB.* Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. invest* 2006; 116: 1793-801.
 27. *Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Sattar N:* C-Reactive Protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-600.
 28. *Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N.* Elevated C-Reactive Protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; 26: 2754-7.
 29. *Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Penarroja G, Broch M, Perez A, Richart C, Engel P, Ricart Wt.* Shedding of TNF-α receptors, blood pressure and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E952-9.
 30. *Fernandez-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, Richart C.* Plasma levels of the soluble fraction of Tumor Necrosis Receptor2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998: 47.
 31. *Hamid YH, Urhammer SA, Jensen DP, Glumner C, Johnsen KB, Jorgensen T, Hansen T, Pedersen O.* Variation in the Interleukin-6 Receptor gene associates with type 2 diabetes in Danish Whites. *Diabetes* 2004; 53: 3342-5.

Λέξεις κλειδιά:

Δείκτες χρόνιας φλεγμονής

Ινσουλινοαντίσταση

Key words:

Chronic inflammation markers

Insulin resistance