

## Οινόπνευμα και σακχαρώδης διαβήτης

Α.-Μ. Βασιλείου

### Περίληψη

Η κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης (αιθανόλης) αποτελεί, για πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών, αναπόσπαστο κομμάτι των διατροφικών τους συνηθειών. Ο μεταβολισμός της αιθανόλης από το ήπαρ μπορεί να επηρεάσει άλλες, σημαντικές μεταβολικές λειτουργίες του ηπατοκυττάρου, και ιδιαίτερα τον μεταβολισμό των λιπών και υδατανθράκων. Επιπλέον, η αιθανόλη επιδρά στη λειτουργικότητα και την αιμάτωση του πεπτικού συστήματος. Επειδή είναι ουσία με έντονη φαρμακολογική δράση, πολλές μελέτες έχουν γίνει για τη σχέση της με τον σακχαρώδη διαβήτη. Φαίνεται ότι επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την ανοχή γλυκόζης, αλλά και την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη. Οι ευνοϊκές της δράσεις εμφανίζονται κατά κανόνα σε μέτρια κατανάλωση, ενώ η αυξημένη πρόσληψη έχει δυσμενείς επιπτώσεις. Αυτό ισχύει και για την επίδρασή της στα λιπίδια και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των διαβητικών ασθενών. Σε αλόγιστη χρήση υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος πρόκλησης υπογλυκαιμίας, αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα ή διαβητικής αλκοολικής κετοξέωσης. Σαφείς οδηγίες ως προς τον τρόπο κατανάλωσης και την ποσότητα του οινοπνεύματος είναι ο καλύτερος τρόπος να εξασφαλίσει ο ασθενής τα οφέλη της λήψης αιθανόλης, χωρίς να υποστεί τις συνέπειες.

Από αρχαιοτάτων χρόνων οι άνθρωποι ανακάλυψαν μεθόδους παραγωγής οινοπνευματωδών ποτών (κρασιού, ζύθου κ.ά.), και η κατανάλωσή τους αποτελεί έκτοτε αναπόσπαστο μέρος των διατροφικών συνηθειών στις περισσότερες κοινωνίες.

### Μεταβολισμός της αιθανόλης

Η περιεκτικότητα σε οινόπνευμα (αιθυλική αλκοόλη) ποικίλλει ανάλογα με το καταναλισκόμενο ποτό, αλλά ο μεταβολισμός του οινοπνεύματος στον ανθρώπινο οργανισμό διέπεται από ορισμένες βασικές αρχές:

Κατ' αρχάς, η ταχύτητα κατανομής της αιθανόλης στους ιστούς εξαρτάται από την περιεκτικότητα του ιστού σε  $H_2O$ , την αιματική ροή καθώς και τη μάζα του ιστού. Επιπλέον, η αιθανόλη είναι αδιάλυτη σε λίπη και έλαια αλλά —όπως ακριβώς και το νερό— διαπερνά με ευκολία τις κυτταρικές μεμβράνες. Τέλος, η συγκέντρωσή της στους ιστούς ισορροπεί ταχύτερα απ' ό,τι στο πλάσμα. Άλλωστε, δεν υπάρχει στο πλάσμα πρωτεΐνη που να δεσμεύει την αιθανόλη.

Όμως, και το ποσοστό της προσλαμβανόμενης αιθανόλης, το οποίο τελικά απορροφάται από τον οργανισμό, εξαρτάται από έναν ικανό αριθμό τροποποιητικών παραγόντων: Σημαντικό ρόλο παίζουν η συγκέντρωση της αιθανόλης, η αιματική ροή στη θέση της πρόληψης και οι

Παθολογική Κλινική  
Νοσ/μείο “Άγιος Παύλος”  
Θεσσαλονίκη

ερεθιστικές ιδιότητες του οινοπνεύματος. Η απορρόφηση θα εξαρτηθεί επίσης από το είδος του καταναλισκόμενου ποτού (μια και –όπως αναφέρθηκε– η περιεκτικότητα σε οινόπνευμα παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανά κατηγορία), τον ρυθμό με τον οποίο αυτό καταναλώνεται, καθώς και την ταυτόχρονη ή μη λήψη τροφής (η οποία επιβραδύνει την απορρόφηση). Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι μέρος της από το στόμα προσλαμβανόμενης αιθανόλης δεν περνά στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά οξειδώνεται στο στομάχι από ισομορφές της ADH (αλκοολικής δεϋδρογονάσης) («Φαινόμενο πρώτης διόδου»). Αυτή η πρώτη δίοδος δύναται να τροποποιήσει την τοξικότητα της αιθανόλης, αφού η αποτελεσματικότητά της ADH επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της αιθανόλης.

Από το οινόπνευμα που απορροφάται, ποσοστό <10% αποβάλλεται με την αναπνοή, τον ιδρώτα και τα ούρα. Το υπόλοιπο απομακρύνεται με την οξείδωση, η οποία πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ, ενώ ο ρυθμός με τον οποίο μεταβολίζεται δεν φαίνεται να υπόκειται σε σημαντικούς μηχανισμούς ορμονικής ρύθμισης. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι η αιθανόλη δεν μπορεί να αποθηκευτεί στον οργανισμό, γι' αυτό και μεταβολίζεται κατ' απόλυτη προτεραιότητα. Τα

συστήματα που συμμετέχουν στην αποικοδόμηση της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ είναι τρία:

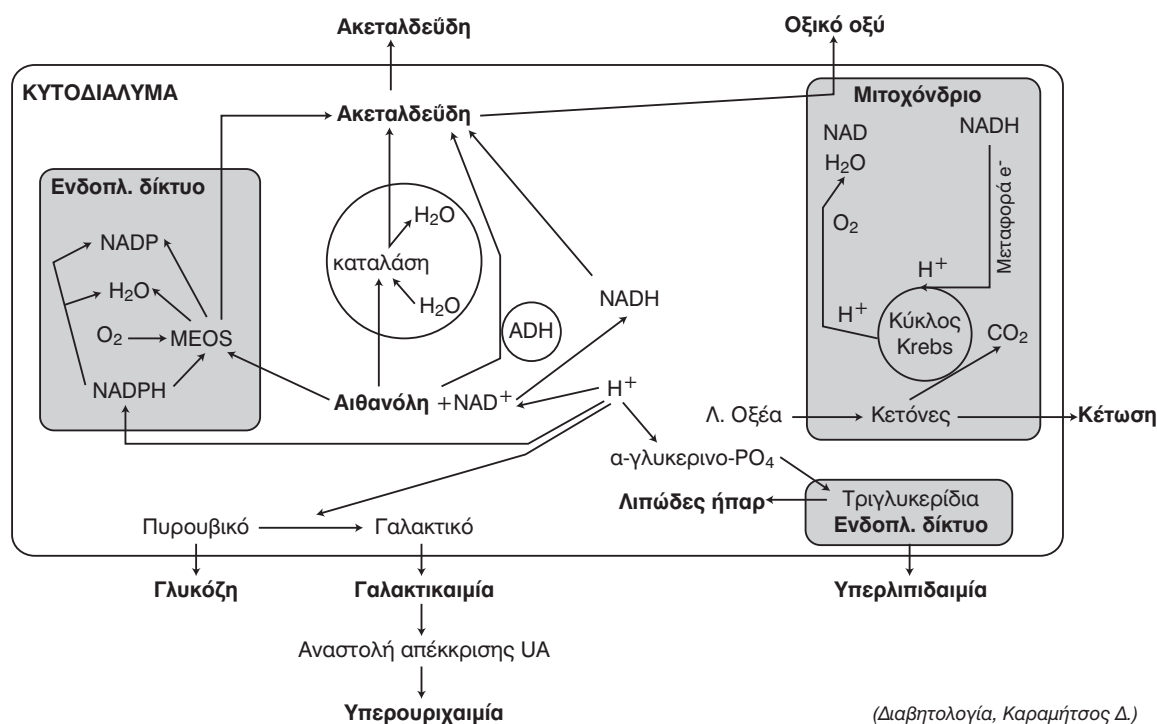
A) Το σύστημα της αλκοολικής δεϋδρογονάσης (ADH, είναι η κυριότερη οδός μεταβολισμού της αιθανόλης και οδηγεί στην μετατροπή της σε ακεταλδεΐδη).

B) Το σύστημα της οξείδωσης στα μικροσωμάτια (MEOS, συμμετέχει κι αυτό σημαντικά στην αποικοδόμηση της αιθανόλης, με την επίδραση οξειδωτικών ενζύμων) και τέλος

Γ) Το σύστημα της καταλάσης, που οδηγεί στον σχηματισμό H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (η συμμετοχή του στον μεταβολισμό της αιθανόλης θεωρείται ήσσονος σημασίας).

Όσον αφορά στον ρυθμό αποβολής της αιθυλικής αλκοόλης από τον οργανισμό, και αυτό το σκέλος μεταβάλλεται υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, η φυλή, οι βιολογικοί ρυθμοί του ατόμου, η πρόσληψη τροφής και το είδος αυτής, η άσκηση, η τακτική χρήση οινοπνεύματος καθώς και η ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων<sup>1</sup>.

Όπως φαίνεται και από το σχήμα 1<sup>2</sup>, οι αντιδράσεις της αλκοολικής και της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (ADH και LDH) ανάγουν το νικοτιναμιδοαδενινοδινουκλεοτίδιο (NAD<sup>+</sup>) σε NADH. Συνεπώς, ο μεταβολισμός της αιθανόλης μεταβάλ-



(Διαβητολογία, Καραμήτσος Δ.)

Σχ. 1. Σχηματική απεικόνιση της οξείδωσης της αιθανόλης στο ηπατοκύτταρο.

λει το οξειδοαναγωγικό δυναμικό του ηπατοκυττάρου, ελαττώνοντας τον λόγο  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ , γεγονός το οποίο έχει τεράστιες επιπτώσεις σε άλλες μεταβολικές οδούς του ήπατος που απαιτούν  $\text{NAD}^+$ . Συγκεκριμένα, σημαντικές αντιδράσεις που αναστέλλονται εξαιτίας αυτής της ελάττωσης του λόγου  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  είναι: η γλυκόλυση, ο κύκλος του κιτρικού οξέος (ευνοείται η κετογένεση), η δράση της πυρουβικής δεϋδρογονάσης, η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η γλυκονογένεση<sup>3,4</sup>.

### Επιδράσεις της αιθανόλης

Κατ' αρχάς, η αιθανόλη επιδρά άμεσα στα μικροσωμάτια και η επίδραση αυτή εξαρτάται από το είδος της λήψης (αν δηλαδή είναι οξεία ή χρόνια). Η οξεία λήψη έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της μικροσωματικής απομάκρυνσης των φαρμάκων, ενώ, αντίθετα, η χρόνια κατανάλωση οινοπνεύματος επάγει το ισοέξυμο του κυτοχρώματος P-450 ΠΕ1 με αποτέλεσμα την ταχύτερη απομάκρυνσή τους.

Στο πεπτικό σύστημα, η επίδραση του οινοπνεύματος προκαλεί ελάττωση της κινητικότητας του στομάχου και αναστολή της έκκρισης της χολής, ενώ αντίθετα διεγείρει την παγκρεατική έκκριση<sup>2</sup>. Αυτή η επίδραση στην παγκρεατική λειτουργία είναι και ο λόγος που το οινόπνευμα αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο οξείας παγκρεατίτιδας και είναι – με μεγάλη διαφορά από τις υπόλοιπες (71% των περιπτώσεων) – η κυριότερη αιτία χρόνιας παγκρεατίτιδας<sup>5</sup>. Ακόμα, η αιθανόλη αυξάνει την κινητικότητα του λεπτού εντέρου, ελαττώνει την απορρόφηση ορισμένων ουσιών, όπως είναι η Vit. A, αμινοξέα κ.ά., προκαλεί αναστολή της ενεργητικής μεταφοράς της D-γλυκόζης και των L-αμινοξέων και οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης του λίπους. Επιπλέον, όταν οι συγκεντρώσεις της είναι υψηλές, προκαλεί βλάβη του εντερικού επιθηλίου, η οποία με τη σειρά της συνεπάγεται αύξηση της παθητικής μεταφοράς διαφόρων ουσιών. Τέλος, ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση στα σπλαγχνικά αγγεία<sup>2</sup>.

### Αιθανόλη και ευαισθησία στην ινσουλίνη

Εφόσον η αιθυλική αλκοόλη είναι μια ουσία με φαρμακολογικές δράσεις, ήταν ευνόητο η επίδρασή της στην ινσουλινοευαισθησία να αποτελέσει αντικείμενο μελέτης.

Από τις μελέτες που αφορούν την επίδραση

της οξείας συστηματικής χορήγησης αιθανόλης, οι περισσότερες δείχνουν αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>6</sup>. Κατά τη διενέργεια ΗΙΕC (υπερινσουλιναϊμικού – ευγλυκαιμικού clamp) το μεγαλύτερο μέρος της γλυκόζης προσλαμβάνεται στους περιφερικούς ιστούς. Σε αυτούς, λοιπόν, τους ιστούς και κατά κύριο λόγο στους σκελετικούς μυς, φαίνεται να εντοπίζεται η προκαλούμενη από την αιθανόλη ινσουλινοαντίσταση<sup>7,8,9</sup>. Η σχετική αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται να παρουσιάζει θετική γραμμική συσχέτιση με τα επίπεδα αιθανόλης στο αίμα μετά από οξεία συστηματική χορήγηση, η σχέση όμως αυτή πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή, εφόσον προκύπτει από δεδομένα πολλών μελετών, δύο από τις οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει δόσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα<sup>10,11</sup>. Όταν η επίδραση της οξείας λήψης οινοπνεύματος στην ινσουλινοευαισθησία μελετήθηκε με από του στόματος ή ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT και IVGTT), τα ευρήματα που προέκυψαν ήταν αντικρουόμενα<sup>6</sup>. Αυτό ήταν αποτέλεσμα των διαφορετικών δεικτών εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης που χρησιμοποιήθηκαν στις εν λόγω μελέτες καθώς και των σημαντικών διαφορών στις συγκεντρώσεις αιθανόλης που μελετήθηκαν. Στις περιπτώσεις που η οξεία χορήγηση έγινε τοπικά, δεν φάνηκε να προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>9</sup>, ενώ όταν η οξεία λήψη αφορούσε άτομα με ΣΔ τύπου 2 συγκρινόμενα με μη διαβητικά άτομα, η προκαλούμενη ινσουλινοαντίσταση φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στους μη διαβητικούς<sup>9,12</sup>.

Πολλές ουσίες έχουν μελετηθεί ως πιθανοί μεσολαβητές της πρόκλησης ινσουλινοαντίστασης. Ο ρόλος ορισμένων εξ αυτών έχει αποσαφηνισθεί, ενώ για άλλες τα δεδομένα δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα.

Το οξικό οξύ και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) δεν φαίνεται να συμμετέχουν<sup>13,14,9</sup>, ενώ το γαλακτικό οξύ ενδέχεται να εμπλέκεται στην πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη μόνο όταν οι συγκεντρώσεις του είναι υψηλές<sup>15,16,9</sup>. Τα τριγλυκερίδια, των οποίων τα επίπεδα αυξάνουν με τη λήψη οινοπνεύματος, δρουν ως παράγοντας πρόκλησης ινσουλινοαντίστασης<sup>17,8,9</sup>. Η επινεφρίνη δεν φαίνεται να επιδρά, γιατί παρουσιάζει μόνο μικρή και βραχείας διάρκειας αύξηση, ενώ πιθανή είναι η μεσολαβητική δράση της νορεπινεφρίνης (τα επίπεδά της αυξάνονται λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήμα-

τος)<sup>11</sup>. Αμετάβλητα, επίσης, παραμένουν τα επίπεδα της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης και της κορτιζόλης επί οξείας λήψης οινόπνευματος<sup>8,11</sup>. Η 2,3 βουτανεδιόλη και η 1,2 προπανεδιόλη είναι ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού της αιθανόλης. Επηρεάζουν την ινσουλινοαντίσταση στα ποντίκια, η δράση τους αυτή όμως δεν αποδείχθηκε στον άνθρωπο<sup>18,19</sup>. Δεν παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση των μεταφορέων GLUT-4 από τη λήψη αιθανόλης<sup>20</sup>. Ενδέχεται να υπάρχει διαταραχή στη σύνδεση της ινσουλίνης με τους ιστούς, η οποία όμως να διαφέρει ανάλογα με το είδος του ιστού<sup>9,11</sup>. Η ακεταλδεϋδη δεν δρα άμεσα στην περιφέρεια. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της όμως στην ηπατική φλέβα πιθανώς να επιδρούν στο ήπαρ κατά τρόπο ώστε να προκαλείται τοπική ινσουλινοαντίσταση<sup>21,6,11</sup>.

Στα τέλη της προηγούμενης δεκαετίας έγινε για πρώτη φορά λόγος για την ύπαρξη μιας ουσίας, η οποία ονομάζεται HISS (Hepatic Insulin Sensitizing Substance). Η ουσία αυτή εκκρίνεται από το ήπαρ, ως απάντηση σε ένα ευοδωτικό σήμα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος που ξεκινά από τον εγκέφαλο και προκαλείται από την πρόσληψη τροφής. Η HISS ευοδώνει σημαντικά τη δράση της ινσουλίνης στους σκελετικούς μύες, όμως η δράση αυτή εξασθενεί όταν το γεύμα συνοδεύεται από λήψη αιθανόλης. Είναι δε αξιοσημείωτο ότι, σε υψηλές συγκεντρώσεις αιθανόλης, η δράση της HISS σχεδόν καταργείται<sup>22</sup>.

Τέλος, η ίδια η αιθανόλη ελαττώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, γιατί εξαντλεί τα αποθέματα γλουταθειόνης, τα οποία είναι απαραίτητα για τη δράση της HISS.<sup>6</sup>

Όλα τα προαναφερθέντα είναι αποτελέσματα μελετών πάνω στην οξεία λήψη οινόπνευματος. Αντικείμενο έρευνας αποτέλεσε όμως και η επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης στην ινσουλινοευσαιμία, αλλά τα ευρήματα που προέκυψαν ήταν αντικρουόμενα. Η ποικιλομορφία των αποτελεσμάτων φαίνεται να οφείλεται στις διαφορές των μελετηθέντων πληθυσμών ως προς τη δόση της αιθανόλης και τη χρονική διάρκεια κατανάλωσης ή αποχής. Παρ' όλα αυτά όμως, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (καμπύλη σχέση σχήματος J-ή U)<sup>6</sup>.

Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί ως προς τον τρόπο με τον οποίο η αιθανόλη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη: Μέσω αύξησης των επιπέδων της αδιπονεκτίνης<sup>23,24</sup>, ή ασκώντας

δράση όμοια με των σουλφονουλουριών<sup>25</sup>. Ακόμα, πιθανολογείται δράση της αιθανόλης στις αντιρροπιστικές ορμόνες ή επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης που οδηγεί σε ελάττωση της γλυκονεογένεσης<sup>26</sup>. Η χρόνια μέτρια κατανάλωση (30g/day) οδηγεί σε αύξηση των ηπατικών αποθεμάτων γλουταθειόνης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τη δράση της HISS και, κατ' αυτόν τον τρόπο, ελαττώνει την ινσουλινοαντίσταση<sup>27</sup>. Αντίθετα, οι υψηλές δόσεις αιθανόλης εξαντλούν τα αποθέματα γλουταθειόνης, επιφέροντας το αντίθετο αποτέλεσμα.

### Αιθανόλη και ανοχή γλυκόζης

Όταν μελετήθηκε η ταυτόχρονη λήψη αιθανόλης και τροφής, βρέθηκε ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρουσίαζαν μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης όμοια με την ομάδα ελέγχου που έλαβε με την τροφή νερό αντί αιθανόλης, ενώ στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 ορισμένοι μεν ερευνητές παρατήρησαν ελάχιστη αύξηση της προκαλούμενης από το γεύμα έκκρισης ινσουλίνης, άλλοι δε καμία διαφορά ως προς την έκκριση ινσουλίνης και την ανοχή γλυκόζης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>28,29</sup>. Στους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς οι ανάγκες σε ινσουλίνη παρέμειναν αμετάβλητες, ενώ στους μη ινσουλινοθεραπευόμενους παρατηρήθηκε μικρού βαθμού ελάττωση της ανοχής γλυκόζης. Ενδιαφέρουσα ήταν και η παρατήρηση ότι οι μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης (στα 60 και 90 min) ήταν μικρότερες όταν –αντί για άλλη μορφή οινόπνευματος– χορηγήθηκε με το γεύμα κόκκινο κρασί και τανικό οξύ<sup>30</sup>. Μεγάλη διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε όταν η οξεία λήψη αιθανόλης δεν συνοδεύεται από λήψη τροφής: Στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 επήλθε ελάττωση των επιπέδων σακχάρου, παρατηρήθηκαν περισσότερες ή πιο παρατεταμένες υπογλυκαιμίες, ενώ αμβλύθηκε και η νυχτερινή απάντηση της αυξητικής ορμόνης<sup>31</sup>. Επί διαβήτη τύπου 2, η ανάνηψη από υπογλυκαιμία δεν επηρεάστηκε, ελαττώθηκε όμως η απάντηση της γλυκαγόνης (ενώ η δράση των υπολοίπων ορμονών παρέμεινε φυσιολογική)<sup>32,33</sup>.

Τα συμπεράσματα των ερευνών που έγιναν πάνω στην επίδραση της χρόνιας λήψης αιθανόλης παρουσίασαν μια τελείως διαφορετική εικόνα: Βρέθηκε ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση τόσο με την ινσουλίνη νηστείας όσο και μετά από φόρτιση με γλυκόζη, σε πρόσληψη μέτριας ποσότητας

αιθανόλης. Επιπλέον, φαίνεται ότι σε ήπια έως μέτρια κατανάλωση αυξάνεται η μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη δέσμευση της γλυκόζης. Είναι προφανές ότι το αποτέλεσμα της δράσης της αιθανόλης επί της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη ποσότητα αλλά και τη διάρκεια του χρόνου στην οποία αυτή καταναλώνεται<sup>34,35</sup>.

### Αιθανόλη και επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη

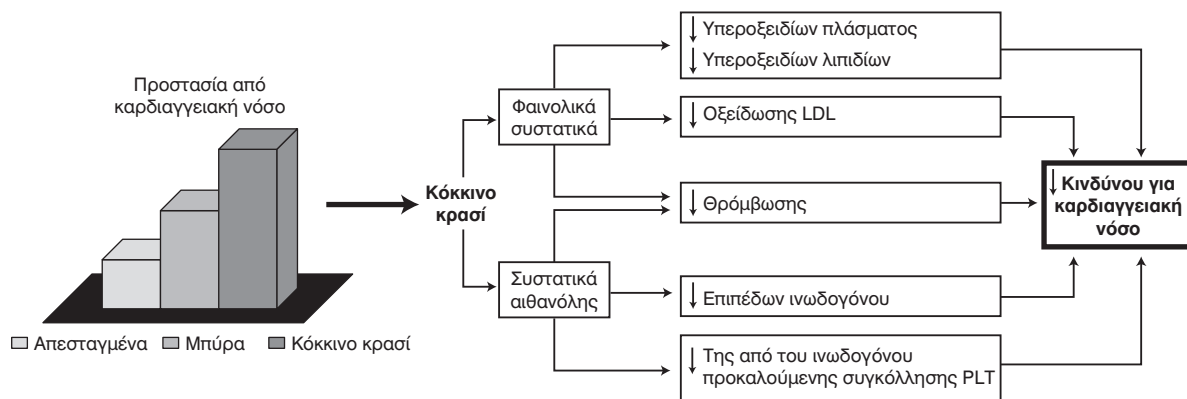
Ένα σημαντικό ερώτημα που αφορά στις δράσεις της αιθανόλης είναι το κατά πόσον αυτή δύναται να επηρεάσει την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη. Μετά από πολυάριθμες μελέτες, φαίνεται ότι πραγματικά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους: σε άτομα με χρόνια, μετρίου βαθμού κατανάλωση οινοπνεύματος, οι περισσότερες μελέτες κατέδειξαν ελάττωση της επίπτωσης. Η σχέση αυτή παρουσιάζει κατανομή τύπου J ή U, δηλαδή τα άτομα που έπιναν συχνά και λίγο είχαν χαμηλότερη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη από εκείνα που έπιναν πολύ ή εκείνα που δεν καταναλάωναν καθόλου οινοπνεύμα<sup>36,37,38</sup>. Στο ανασκοπικό άρθρο των Carlsson et al, το οποίο δημοσιεύθηκε το 2005, γίνεται μια μετα-ανάλυση 17 επιδημιολογικών μελετών που αφορούν τη σχέση αιθανόλης και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Στα άτομα με μέτρια καθημερινή κατανάλωση οινοπνεύματος (η οποία ορίστηκε ως 5-30 g αιθανόλης/ημέρα), 15 από τις παραπάνω μελέτες κατέδειξαν σαφή ελάττωση του σχετικού κινδύνου για διαβήτη, ενώ στις υπόλοιπες δύο δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μεταβολή του σχετικού κινδύνου σε σχέση με όσους δεν έπιναν καθόλου ή καταναλάωναν <5 g αιθανόλης/ημέρα.

Αντίθετα, στις περισσότερες από τις επιδημιολογικές αυτές μελέτες, όσοι καταναλάωναν –κατά μέσο όρο– ποσότητα αιθανόλης μεγαλύτερη από 30 g/ημέρα παρουσίαζαν σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου για εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη<sup>39</sup>.

### Αιθανόλη και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Είναι πλέον γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, γεγονός που αντανακλά τη μεγάλη επιβάρυνση που έχουν οι διαβητικοί ασθενείς όσον αφορά στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με τις διαταραχές που εμφανίζονται στους διαβητικούς ασθενείς όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ και την πηκτικότητα του αίματος, την αυξημένη συχνότητα συνοδών νοσημάτων (αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία) και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την ενδοθηλιακή λειτουργία και προάγουν την αθηροσκλήρωση<sup>40</sup>.

Εφόσον και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη καταναλώνουν αιθανόλη στην καθημερινή τους ζωή, τίθεται το ερώτημα αν αυτή επηρεάζει – και σε ποιο βαθμό – τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρουσιάζουν. Από τα δεδομένα των ως τώρα διενεργηθεισών μελετών συνάγεται ότι η επίδραση του οινοπνεύματος στον καρδιαγγειακό κίνδυνο επί διαβητικών ατόμων είναι δοσοεξαρτώμενη<sup>41,42</sup>: Σε ήπια έως μέτρια κατανάλωση (δηλαδή 1-3 ποτά ημερησίως) παρατηρήθηκε 34%-55% ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και 55%-79% ελάττωση του κινδύνου για θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο. Αυτή η σημαντική ευεργετική δράση όμως αίρεται με την αύξηση της ποσότητας: Η χρόνια μεγάλη κατανάλωση αιθα-



Σχ. 2. Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης της αιθανόλης στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

νόλης από διαβητικούς ασθενείς οδηγεί σε διπλασιασμό έως και τριπλασιασμό της επίπτωσης αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς (σε σχέση με όσους ανέφεραν μέτρια ημερήσια κατανάλωση).

Είναι επίσης σημαντικό ότι δεν δρουν όλα τα οينوπνευματώδη ποτά εξίσου ευεργετικά στο καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι γνωστό ότι το μεγαλύτερο όφελος προέρχεται από την κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Αυτό οφείλεται στην επιπλέον ευεργετική δράση των φαινολικών συστατικών που αυτό περιέχει, και τα οποία απουσιάζουν από τα άλλα οينوπνευματώδη (Σχ. 2)<sup>43</sup>.

### Αιθανόλη και λοιπές διαβητικές επιπλοκές

Όσον αφορά στην επίδραση του οينوπνεύματος στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οι απόψεις διίστανται: Ο Young και συν. αναφέρει αυξημένη επίπτωση αμφιβληστροειδοπάθειας σε μεγάλη κατανάλωση αιθανόλης, ενώ ο Moss και συν. δεν βρήκε καμία στατιστικώς σημαντική συσχέτιση. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι στη δεύτερη μελέτη συμπεριελήφθησαν πολύ περισσότεροι ασθενείς, στους οποίους η διάγνωση και περαιτέρω παρακολούθηση της αμφιβληστροειδοπάθειας έγινε με στερεοσκοπική φωτογράφιση του βυθού, ενώ στην πρώτη μελέτη το δείγμα ήταν πολύ μικρότερο και η διάγνωση τέθηκε με απλή βυθοσκόπηση<sup>44,45</sup>.

Τέλος, αντικείμενο ενδιαφέροντος αποτελεί και η πολυνευροπάθεια, η οποία συνιστά και συνήθη επιπλοκή του αλκοολισμού. Δυστυχώς όμως, δεν υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός καλά σχεδιασμένων μελετών που να εκτιμούν την επίδραση της αιθανόλης στη διαβητική νευροπάθεια<sup>43</sup>.

### Αιθανόλη και λιπίδια

Στα διαβητικά άτομα εμφανίζονται διαταραχές των λιπιδίων, τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές. Οι συχνότερες είναι: 1) Αυξημένα επίπεδα VLDL, 2) Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (λόγω της υπερπαραγωγής των VLDL), 3) Αυξημένα (ή και φυσιολογικά) επίπεδα LDL-χοληστερόλης (με σχηματισμό μικρών, πυκνών, πλούσιων σε τριγλυκερίδια LDL, οι οποίες είναι εξαιρετικά αθηρωματογόνες) και 4) Μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης<sup>46</sup>.

Η πρόσληψη αιθανόλης επιδρά, μεταξύ άλλων, και στο λιπιδαιμικό προφίλ των διαβητικών ασθενών: Παρουσιάζει θετική γραμμική συσχέτι-

ση με τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης και αρνητική γραμμική συσχέτιση με τις τιμές της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Όσον αφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, η σχέση τους με την πρόληψη αιθανόλης είναι καμπύλη σχήματος J (δηλαδή, οι χαμηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε διαβητικούς με μέτρια κατανάλωση οينوπνεύματος, ενώ ήταν υψηλότερες σε αυτούς που δεν έπιναν καθόλου ή κατανάλωναν ποσότητες αιθανόλης άνω του μετρίου)<sup>47</sup>.

Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι, παρά την ευνοϊκή επίδραση που φαίνεται να ασκεί η λήψη αιθανόλης στα λιπίδια, έχει παρατηρηθεί ότι 10 g/ημέρα αιθανόλης αυξάνουν την οξειδωμένη LDL κατά 2,4 U/L, γεγονός που μπορεί να επιτείνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης<sup>48</sup>.

Η δράση της αιθανόλης στα λιπίδια φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη: Η μέτρια κατανάλωση οينوπνεύματος επιτείνει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα αφ' ενός μεν την αύξηση της περιφερικής διάσπασης της VLDL και την επακόλουθη ελάττωση των τριγλυκεριδίων, αφ' ετέρου δε τη συνολικό άνοδο των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, λόγω αυξημένης σύνθεσής της από τα προϊόντα του καταβολισμού των VLDL στον λιπώδη ιστό<sup>49</sup>. Επιπλέον, η μέτρια πρόσληψη αιθανόλης ελαττώνει τη δράση της ηπατικής λιπάσης των τριγλυκεριδίων, επιφέροντας έτσι μείωση της απομάκρυνσης της HDL από την κυκλοφορία<sup>50</sup>. Οπωσδήποτε, μέρος της ευεργετικής αυτής δράσης στην HDL χοληστερόλη οφείλεται στην ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη που, όπως προαναφέρθηκε, προκαλείται από τη μέτρια κατανάλωση αιθανόλης. Το ποσοστό όμως της παρατηρούμενης συσχέτισης μεταξύ αιθανόλης και HDL-C, που μπορεί να αποδοθεί στην οδό αυτή, δεν ξεπερνά το 10%. Τέλος, το οινόπνευμα σε μέτριες δόσεις αυξάνει την παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης-A<sub>1</sub> στο ήπαρ<sup>51</sup>. Στην περίπτωση όμως που η ημερήσια κατανάλωση οينوπνεύματος είναι μεγάλη, επέρχεται διαταραχή του μεταβολισμού των ΕΛΟ και αύξηση της ηπατικής παραγωγής VLDL, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων<sup>48</sup>.

Τα παραπάνω αφορούν την επίδραση της χρόνιας λήψης αιθανόλης. Η αιθανόλη όμως παρουσιάζει και οξεία επίδραση στους διαβητικούς ασθενείς, αυξάνοντας μεταγευματικώς τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων<sup>52</sup>. Επί εδάφους ήδη υπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας, η περαιτέρω αύξηση των τριγλυκερι-

δίων είναι δυνατόν να έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση επιπλοκών (π.χ., οξείας παγκρεατίτιδας) με πιθανή συνέπεια την επιδείνωση της παγκρεατικής λειτουργίας και του σακχαρώδους διαβήτη<sup>2</sup>.

### Υπογλυκαιμία από αιθανόλη

Πολύ συχνά, η κατανάλωση οινοπνεύματος μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση υπογλυκαιμίας. Το συνηθέστερο αίτιο είναι η διαταραχή που προκαλείται στο οξειδοαναγωγικό δυναμικό του ηπατοκυττάρου και συγκεκριμένα στη σχέση NADH/NAD<sup>+</sup>, ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού της αιθανόλης. Αυτή έχει ως συνέπεια την αναστολή του κύκλου του κιτρικού οξέος καθώς και της β-οξειδωσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ). Αναστέλλεται επίσης η γλυκονογένεση, λόγω της αύξησης του λόγου NADH/NAD<sup>+</sup> και του λόγου γαλακτικού/πυρουβικού. Επιπλέον, διαταράσσεται και η γλυκογονόλυση και ο τρόπος που θα εκδηλωθούν τα αποτελέσματα αυτής της διαταραχής εξαρτάται από τα υπάρχοντα αποθέματα γλυκογόνου: Όταν αυτά είναι φυσιολογικά, παρατηρείται μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης κατά 12% περίπου, όταν όμως υπάρχει εξάντληση των αποθεμάτων (π.χ., δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες, παράλειψη ενός ή περισσότερων γευμάτων κ.λπ.), τότε εκδηλώνεται υπογλυκαιμία.

Άλλη μορφή υπογλυκαιμίας που δύναται να εμφανιστεί και επί κατανάλωσης αιθανόλης είναι η αντιδραστική (reactive): Ένα πλούσιο σε υδατάνθρακες γεύμα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική απάντηση της ινσουλίνης στο αυξημένο φορτίο γλυκόζης, με αποτέλεσμα την εκδήλωση υπογλυκαιμίας 2-3 ώρες μετά το γεύμα.

Τέλος, έχει αναφερθεί συνεργική δράση της αιθανόλης με την αντιδιαβητική αγωγή (κυρίως με σουλφονουλορίες) και αφορά συχνότερα ηλικιωμένους ασθενείς<sup>42</sup>.

### Διαβητική αλκοολική κετοξέωση

Πρόκειται για μια μορφή διαβητικής κετοξέωσης που οφείλεται σε κατάχρηση αιθανόλης σε συνδυασμό με ελλιπή πρόσληψη τροφής καθώς και εμέτους, που έχουν ως αποτέλεσμα μεγάλη αύξηση της κετογένεσης. Συγκεκριμένα, αυξάνεται κατά πολύ η παραγωγή β-υδροξυβουτυρικού και ακετοξικού οξέος, με δυσανάλογα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του πρώτου έναντι του δεύτερου. Αυτό το γεγονός έχει μεγάλη σημασία για τη διάγνωση της κετοξέωσης, γιατί οι συνή-

θεις δοκιμαστικές ταινίες ανίχνευσης κετονικών σωμάτων δεν αντιδρούν στο β-υδροξυβουτυρικό οξύ, με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται ο βαθμός της κέτωσης. Επιπλέον, στη διαβητική αλκοολική κετοξέωση παρατηρούνται υψηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης, γλουκαγόνης, κορτιζόλης και ΕΛΟ, χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, ενώ οι τιμές γλυκόζης μπορεί να είναι ελαττωμένες ή και φυσιολογικές.

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως (N/S και D/W 5%). Η χορήγηση ινσουλίνης ενδείκνυται μόνο εφόσον η γλυκόζη υπερβαίνει τα 300 mg/dl, ενώ διττανθρακικά χορηγούνται μόνο αν το pH είναι μικρότερο από 7,1<sup>2</sup>.

### Κατευθυντήριες οδηγίες

Τόσο η ADA (American Diabetes Association), όσο και άλλες εταιρίες έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στη διατροφή των διαβητικών ασθενών και διέπουν –μεταξύ άλλων– και την κατανάλωση αιθανόλης.

Σύμφωνα με την ADA, η ημερήσια κατανάλωση οινοπνεύματος επιτρέπεται να είναι το ανώτερο ένα ποτό για τις ενήλικες γυναίκες και δύο για τους ενήλικους άνδρες. Συνετό δε είναι να συνοδεύεται από λήψη τροφής, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας<sup>53</sup>.

Επίσης, σύμφωνα με την Καναδική Διαβητολογική Εταιρεία, θα πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνεύματος από τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, όταν υπάρχει κύηση ή επιδιώκεται αυτή, επί θηλασμού, επί ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού αλκοολισμού, όταν πρόκειται να οδηγηθούν ή να πραγματοποιήσουν άλλες δραστηριότητες που απαιτούν εγρήγορση ή επιδεξιότητα και όταν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή<sup>54</sup>.

Ο θεράπων ιατρός, όταν δίνει στον ασθενή τις οδηγίες που αυτός οφείλει να ακολουθεί σχετικά με τη διατροφή του, δεν πρέπει να αγνοεί τη σημασία της λήψης αιθανόλης. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στη χώρα μας, όπου φαίνεται ότι η κατανάλωση –ιδιαίτερα στους άνδρες– αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας<sup>55</sup>. Ο ασθενής πρέπει να κατανοήσει τους περιορισμούς που του επιβάλλει η νόσος του και να προσαρμοστεί ανάλογα. Παραδείγματος χάριν, πρέπει να γνωρίζει ότι ένα ποτό ισοδυναμεί με 360 ml μπύρας (και όχι με μια φιάλη του μισού λίτρου!) ή με 150 ml κρασιού ή με 45 ml άλλου πυκνού οινοπνευματώδους («δύο δάχτυλα»). Επίσης, πρέπει να τονιστεί η σημασία της πρόληψης της υπογλυκαιμίας (με τακτικά γεύματα, λήψη τροφής μαζί με το

ποτό, μετρήσεις γλυκόζης πριν την κατάκλιση κ.ά.), καθώς και οι τρόποι αντιμετώπισής της από τον ίδιο ή το περιβάλλον του<sup>54</sup>.

Με τη σωστή ενημέρωση ο διαβητικός ασθενής θα είναι σε θέση να σταθμίσει τα οφέλη από τη λογική κατανάλωση αλκοόλης έναντι των επιπτώσεων από την κατάχρηση αυτής. Με αυτόν τον τρόπο θα έχει τη δυνατότητα να χαλαρώσει και να απολαύσει ένα ποτό, μόνος ή με παρέα – κάτι που αποτελεί άλλωστε μια από τις μικρές χαρές της ζωής.

## Abstract

**Vasiliou A.-M. Ethanol and diabetes mellitus. *Hel-len Diabetol Chron* 2007; 4: 333-342.**

Ethanol consumption is, for many patients, a common dietary habit. Ethanol metabolism in the liver may affect other important metabolic functions of the liver cell, especially fat and carbohydrate metabolism. Furthermore, ethanol can cause changes in the overall gastrointestinal system function and blood flow. Because of its significant pharmacological actions, much research has been done on its connection with Diabetes mellitus. It seems to affect insulin sensitivity, glucose tolerance, as well as the incidence of diabetes: Moderate intake generally causes favorable effects, whereas high doses of ethanol may have deleterious results. The same has been found to be true concerning the effect of ethanol consumption on blood lipids and cardiovascular risk in diabetic patients. Its improper use might also lead to hypoglycemia, interaction with other drugs or diabetic alcoholic ketoacidosis. Patients should be given explicit directions regarding alcohol intake, which will enable them to reap its benefits without suffering dire consequences.

## Βιβλιογραφία

1. *Anonymous*. Ethanol metabolism. Research Society on Alcoholism. Lectures.
2. *Καραμήτσος Δ*. Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. *Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκη*. 2000: 105-109.
3. *Williamson JR, Jakob A, Refino C*. Control of the removal of reducing equivalents from the cytosol in perfused rat liver. *J Biol Chem*. 1971; 246: 7632-41.
4. *Veech RL, Guynn R, Veloso D*. The time-course of the effects of ethanol on the redox and phosphorylation states of rat liver. *Biochem J*. 1972; 127: 387-97.
5. *Chung Owyang*. Pancreatitis. In: Cecil. Textbook of Medicine. 22nd Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 879.
6. *Ting JW, Lutt WW*. The effect of acute, chronic, and prenatal ethanol exposure on insulin sensitivity. *Pharmacol Ther*. 2006; 111: 346-73.
7. *DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R*. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237: E214-23.
8. *Yki-Järvinen H, Nikkila EA*. Ethanol decreases glucose utilization in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61: 941-5.
9. *Avogaro A, Valerio A, Miola M. et al*. Ethanol impairs insulin-mediated glucose uptake by an indirect mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 2285-90.
10. *Avogaro A, Fontana P, Valerio A, et al*. Alcohol impairs insulin sensitivity in normal subjects. *Diabetes Res*. 1987; 5: 23-7.
11. *Shelmet JJ, Reichard GA, Skutches CL, Hoeldtke RD, Owen OE, Boden G*. Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1988; 81: 1137-45.
12. *Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Hansen C, Hermansen K*. The acute impact of ethanol on glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid responses and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 1996; 76: 669-75.
13. *Lundquist F, Tygstrup N, Winkler K, Mellempgaard K, Munck-Petersen S*. Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *J Clin Invest*. 1962; 41: 955-61.
14. *Yki-Järvinen H, Koivisto VA, Ylikahri R, Taskinen MR*. Acute effects of ethanol and acetate on glucose kinetics in normal subjects. *Am J Physiol* 254, E175-180.
15. *Vettor R, Lombardi AM, Fabris R, Pagano C, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, et al*. Lactate infusion in anesthetized rats produces insulin resistance in heart and skeletal muscles. *Metabolism* 1997; 46: 684-90.
16. *Ferrannini E, Natali A, Brandi LS, Bonadonna R, De Kreutzenberg SV, DelPrato S, Santoro D*. Metabolic and thermogenic effects of lactate infusion in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: E504-12.
17. *Mishra L, Le NA, Brown WV, Mezey E*. Effect of acute intravenous alcohol on plasma lipoproteins in man. *Metabolism* 1991; 40: 1128-30.
18. *Lomeo F, Khokher MA, Dandona P*. Ethanol and its novel metabolites inhibit insulin action on adipocytes. *Diabetes* 1988 ; 37: 912-5.
19. *Casazza JP, Ishii H, Veech RL*. The measurement of 2,3-butanediol and 1,2-propanediol in "flushing" and "non-flushing" Japanese. *Alcohol* 1985; 2: 401-4.
20. *Yu B, Schroeder A, Nagy LE*. Ethanol stimulates glucose uptake and translocation of GLUT-4 in H9c2 myotubes via a Ca(2+)-dependent mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1358-65.
21. *Nuutinen HU, Salaspuro MP, Valle M, Lindros KO*. Blood acetaldehyde concentration gradient between hepatic and antecubital venous blood in ethanol-intoxicated alcoholics and controls. *Eur J Clin Invest*. 1984; 14: 306-11.
22. *Lutt WW*. A new paradigm for diabetes and obesity: the



- hepatic insulin sensitizing substance (HISS) hypothesis. *J Pharmacol Sci.* 2004; 95: 9-17.
23. *Sierksma A, Patel H, Ouchi N, et al.* Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2004; 27: 184-9.
  24. *Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM.* Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest.* 1994; 94: 1543-9.
  25. *Cordain L, Melby CL, Hamamoto AE, et al.* Influence of moderate chronic wine consumption on insulin sensitivity and other correlates of syndrome X in moderately obese women. *Metabolism.* 2000; 49: 1473-8.
  26. *Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI.* Alcohol consumption and insulin resistance in young adults. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: 297-301.
  27. *Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR.* Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287: 2559-62.
  28. *Koivisto VA, Tulokas S, Toivonen M, Haapa E, Pelkonen R.* Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1993; 16: 1612-4.
  29. *Καραμήτσος Δ, Δαμανίδου Δ, Χαροσούλης Φ, Κύρου Α, Βυζαντιάδης Α, Μεταξάς Π.* Η οξεία επίδραση της αιθανόλης στην ανοχή γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς που παίρνουν γλιβενκλαμίδη. *Ιατρικά Χρονικά* 1980; 6:4-9.
  30. *Gin H, Morlat P, Ragnaud JM, Aubertin J.* Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1992; 15: 546-8.
  31. *Lange J, Arends J, Willms B.* Alcohol-induced hypoglycemia in type I diabetic patients [Article in German]. *Med Klin (Munich).* 1991; 86: 551-4.
  32. *Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA.* The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1888-93.
  33. *Rasmussen BM, Orskov L, Schmitz O, Hermansen K.* Alcohol and glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in type 2 diabetic subjects. *Metabolism.* 2001; 50: 451-7.
  34. *Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Selby JV.* Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation.* 1993; 88(5 Pt 1):2190-7.
  35. *Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M, Bonora E.* Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study) *BMJ.* 1996; 313(7064): 1040-4.
  36. *de Veegt F, Dekker JM, Groeneveld WJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ.* Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 57: 53-60.
  37. *Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG.* Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ.* 1995; 310 (6979): 560-4.
  38. *Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, Alberti KG.* Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56: 542-8.
  39. *Carlsson S, Hammar N, Grill V.* Alcohol consumption and type 2 diabetes Meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. *Diabetologia.* 2005; 48: 1051-4.
  40. *Donahue RP, Orchard TJ.* Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diab Care* 1992; 15:1141-1155.
  41. *Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN.* Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140(3): 211-9.
  42. *van de Wiel A.* Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20: 263-7.
  43. *Wollin SD, Jones PJ.* Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2001; 131: 1401-4.
  44. *Young RJ, McCulloch DK, Prescott RJ, Clarke BF.* Alcohol: another risk factor for diabetic retinopathy? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288(6423): 1035-7.
  45. *Moss SE, Klein R, Klein BE.* The association of alcohol consumption with the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1994; 101: 1962-8.
  46. *Καραμήτσος Δ.* Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. *Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκη.* 2000: 417.
  47. *Kato I, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Arima H, Iwamoto H, Shinohara N, Nakayama K, Fujishima M.* Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population: the Hisayama Study. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 196-204.
  48. *Schroder H, Marrugat J, Foto M, Weinbrenner T, Covas MI.* Alcohol consumption is directly associated with circulating oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40: 1474-81.
  49. *Steiner G.* Hypertriglyceridemia and carbohydrate intolerance: interrelations and therapeutic implications. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 27G-30G.
  50. *Camargo CA Jr, Williams PT, Vranizan KM, et al.* The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins A-I and A-II: a controlled study. *JAMA* 1985; 253: 2854-57.
  51. *Semencovich CF, Wims M, Noe L, et al.* Insulin regula-

tion of lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes is mediated at posttranscriptional and posttranslational levels. *J Biol Chem* 1989; 64: 1147-52.

52. Καραμήτσος Δ. Η οξεία επίδραση της αιθανόλης στην ανοχή γλυκόζης, την έκκριση ινσουλίνης και τη μεταγευματική υπερχοληστερόλαια. Διδακτορική διατριβή. Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, 1978.
53. *American Diabetes Association*. Evidence-Based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related compli-

cations. *Diabetes Care*. Volume 25. Supplement 1. January 2002.

54. *Canadian Diabetes Association*. Guidelines. (From the CDA web-page).
55. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, Toutouzas PK, Stefanadis C. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the "ATTICA" Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Αιθανόλη  
Μεταβολισμός Αιθανόλης  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Ευαισθησία στην ινσουλίνη  
Ανοχή στην ινσουλίνη  
Λιπίδια αίματος  
Καρδιαγγειακός κίνδυνος

**Key-words:**

Ethanol  
Ethanol metabolism  
Diabetes mellitus  
Insulin sensitivity  
Glucose tolerance  
Blood lipids  
Cardiovascular risk