

Συσχέτιση επιπέδων γGT με ινσουλινοαντίσταση σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα

Καπάνταης Ευθύμιος, Χαλά Ευτυχία

Τμήμα Διαβήτη – Παχυσαρκίας – Μεταβολισμού

Νοσοκομείο Metropolitan

Νέο Φάληρο, Αθήνα

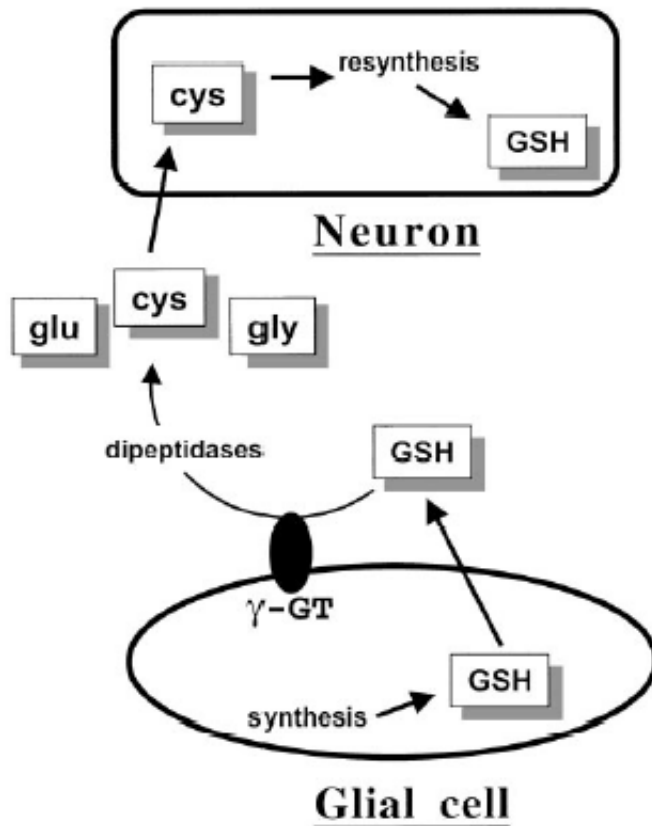
Εισαγωγή

Η γGT είναι ένα ένζυμο που ανευρίσκεται στα ηπατοκύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων σωληναρίων, των νεφρικών σωληναρίων, καθώς επίσης και στο πάγκρεας και στο έντερο.

Πρόκειται για μικροσωματικό ένζυμο του, οποιίου η δραστηριότητα μπορεί να επαχθεί από αρκετά φάρμακα.

Εισαγωγή

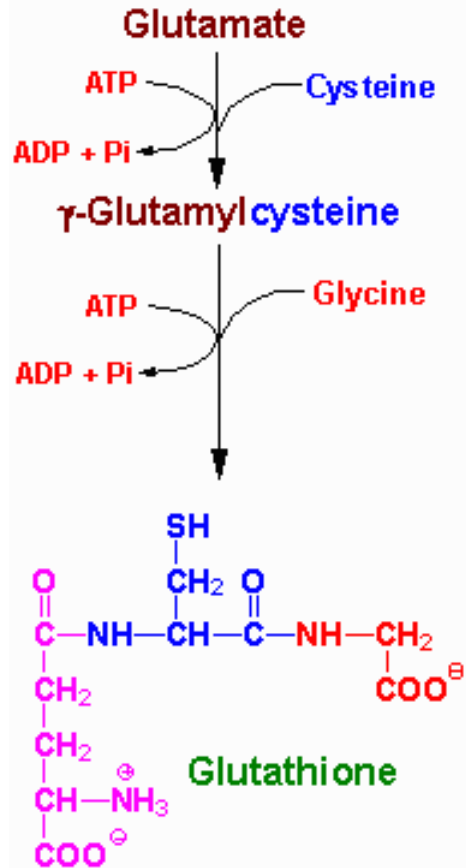
Neuroprotective action of extracellular cystein:



Ο πρωταρχικός ρόλος της κυτταρικής γ GT είναι ο μεταβολισμός της εξωκυττάριας ανηγμένης γλουταθειόνης.

Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η επαγωγή της δραστηριότητας της γ GT, μπορεί να σχετίζεται με τη γένεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Γλουταθειόνη



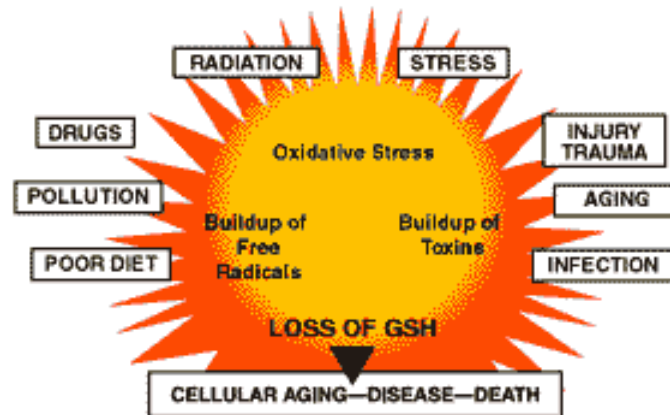
Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο, που αποτελείται από γλουταμικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη.

Μπορεί να υφίσταται είτε στη μονομερή της ανηγμένη μορφή είτε ως οξειδωμένη μορφή, η οποία είναι ένα διμερές που συγκρατείται με δυσουλφιδικό δεσμό μεταξύ των σουλφυδρυλίων της κυστεΐνης.

Γλουταθειόνη

Η γλουταθειόνη προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό stress. Αντιδρά με το υπεροξείδιο του υδρογόνου & τα οργανικά υπεροξείδια, δηλαδή τα βλαβερά προϊόντα της αερόβιας ζωής. Η δραστική μορφή της γλουταθειόνης είναι η ανηγμένη. Η αναλογία ανηγμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη, στα περισσότερα κύτταρα, είναι μεγαλύτερη από 500.

CONTRIBUTING FACTORS TO OXIDATIVE STRESS



Glutathione is the body's Key antioxidant



Ερμηνεία υψηλών επιπέδων γGT

- Ηπατικά νοσήματα



- Φάρμακα



- Μη ηπατικά νοσήματα, σχετιζόμενα με οξειδωτικό stress

Χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Νεφρική ανεπάρκεια
Μετά από OEM

- Διατροφικοί παράγοντες

Αντίστροφη συσχέτιση με την πρόσληψη φρούτων

Θετική συσχέτιση με την κατανάλωση κρέατος

Αντίστροφη συσχέτιση με καφεΐνη

Ιδιαιτερότητα πολυφαινολών κρασιού, ιδίως κόκκινου



γGT και ινσουλινοαντίσταση

Τελευταία, μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων γGT ορού με καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και γενικότερα το Μεταβολικό Σύνδρομο.

Σκοπός της μελέτης

Δεδομένων των ευρημάτων επιδημιολογικών μελετών που έχουν δείξει συσχέτιση των επιπέδων γGT με την ινσουλινοαντίσταση και το μεταβολικό σύνδρομο σε γενικό πληθυσμό, σκοπός της μελέτης μας ήταν η αναζήτηση τέτοιας σχέσης στην ιδιαίτερη ομάδα των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων.

Υλικό - Μέθοδοι

Μελετήθηκαν αναδρομικά 257 άνδρες και 513 γυναίκες, ασθενείς του Τμήματος Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού που προσήλθαν με στόχο την απώλεια βάρους.

Χαρακτηριστικά εξεταζομένων: Φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία

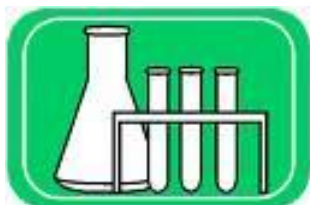
Άσκηση <math>< 30\text{min/d}</math>

Αλκοόλ $\leq 30\text{g/d}$ για άνδρες
και $\leq 20\text{g/d}$ για γυναίκες

Καλή ηπατική λειτουργία
Συνήθης κατανάλωση καφεΐνης



Εργαστηριακές μετρήσεις:



Γλυκόζη νηστείας
HbA1c,
Ινσουλίνη
SGOT, SGPT, γGT
Φερριτίνη

Ανθρωπομετρικά:



Βάρος - Ύψος (για υπολογισμό ΔΜΣ)
Περίμετρος Μέσης

Υλικό - Μέθοδοι

Οι εξεταζόμενοι κατατάχθηκαν σε “διαβητικούς” και “μη διαβητικούς” με βάση την ύπαρξη διαβήτη από τη λήψη του ιστορικού & HbA1c (<6,2%), γλυκόζη νηστείας (<110 mg/dl).



Από το σάκχαρο και την ινσουλίνη νηστείας υπολογίστηκαν οι δείκτες ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR) & ινσουλινοευαισθησίας (QUICKI) με βάση τους ακόλουθους τύπους:

$$\text{HOMA-IR} = I_0 \times \text{Gluc}_0 / 22.5$$



$$\text{QUICKI} = 1 / [\log I_0 + \log \text{Gluc}_0]$$

Ακολούθως διερευνήθηκε η σχέση της γGT με τους δείκτες αυτούς, καθώς και με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.

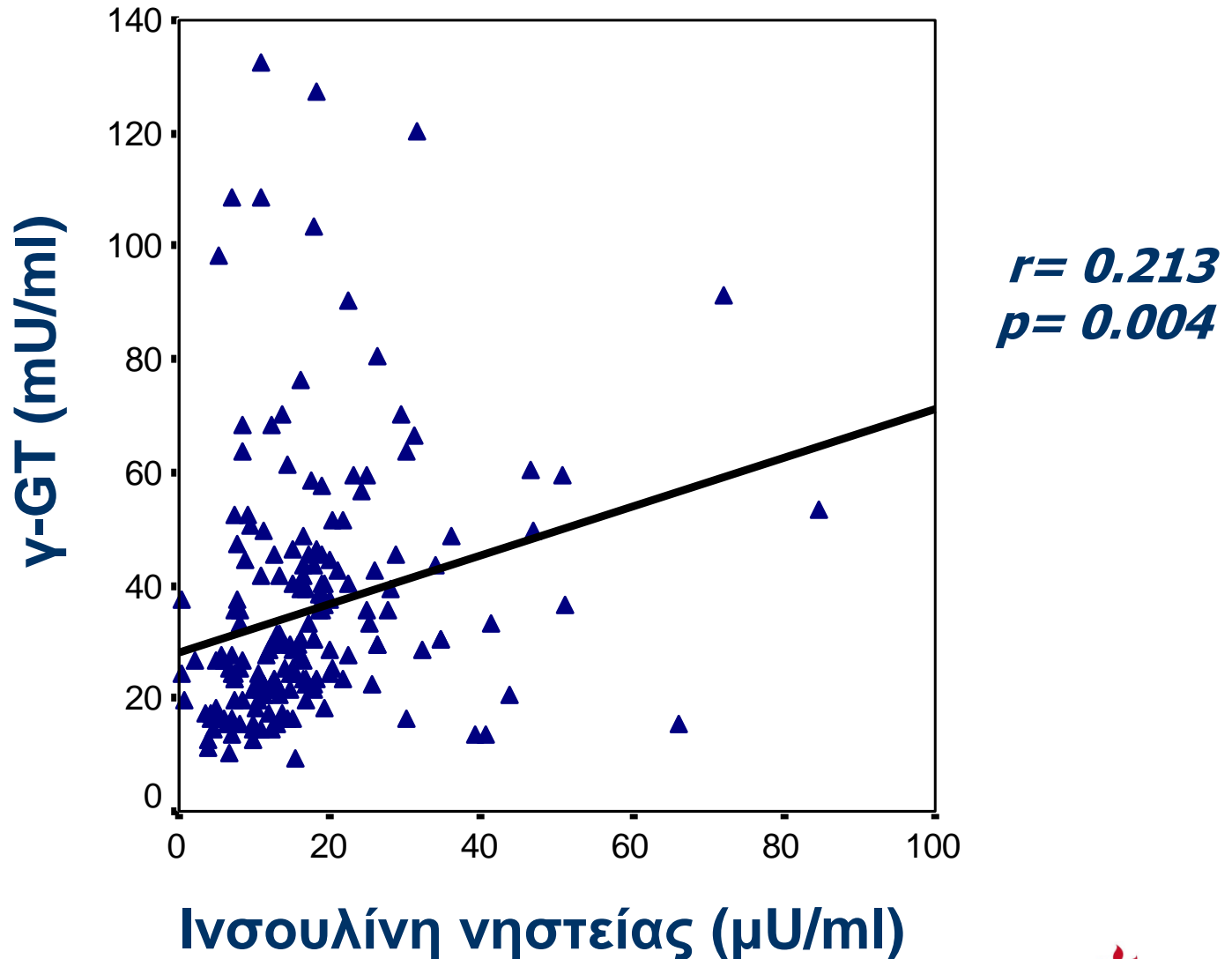
Εξεταζόμενοι

	 Άνδρες (257)	 Γυναίκες (513)
Ηλικία (έτη)	45.5±13.3	41.9 ±13.9
ΔΜΣ (Kg/m ²)	35.6 ±6.4	34.9 ±6.6
Διαβήτης: Ναι	105	93
Διαβήτης: Όχι	152	420

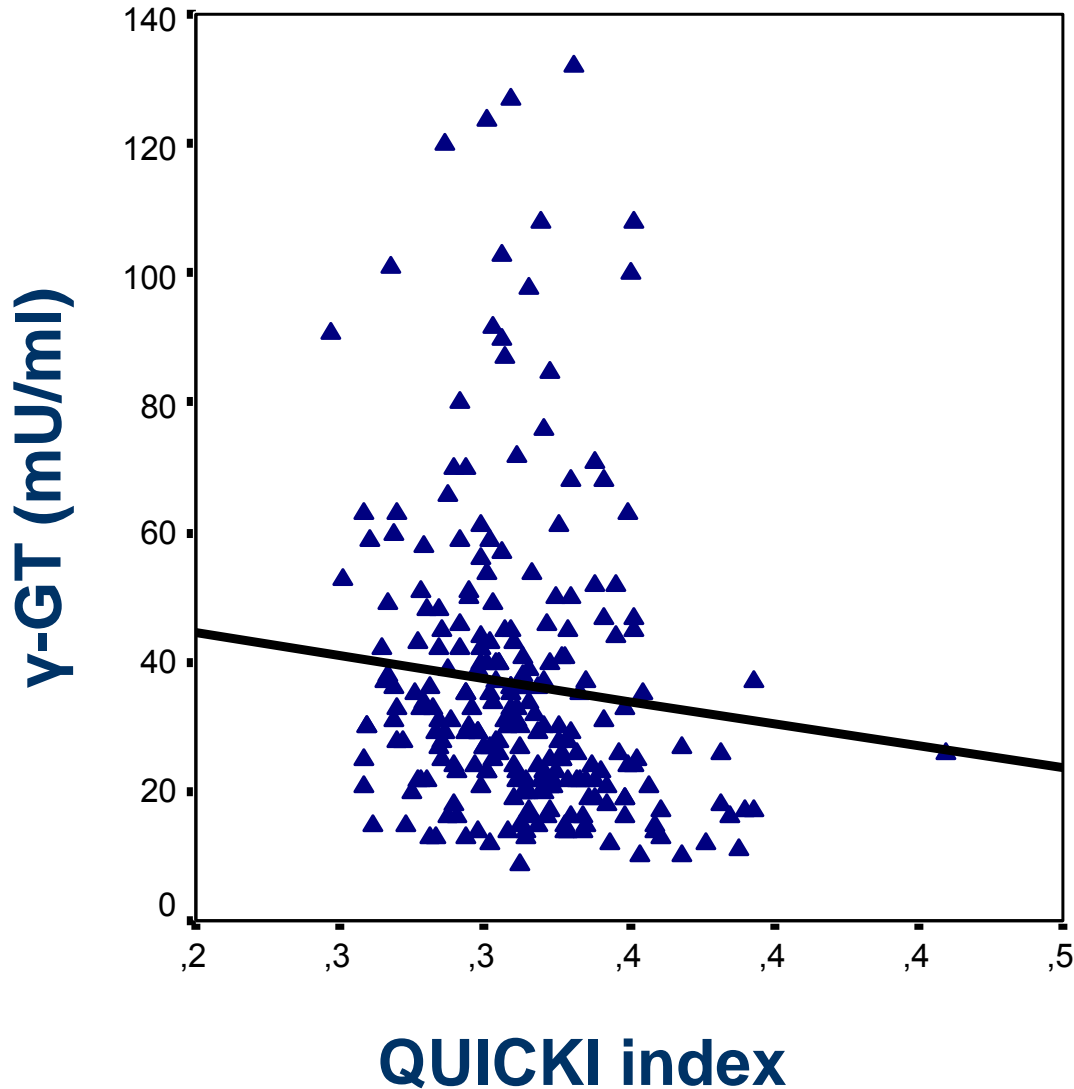
Αποτελέσματα

	 Άνδρες	 Γυναίκες	
Ινσουλίνη	17.4±12.2	13.5 ±9.2	p=0.000
HOMA-IR	5.2 ±4.1	3.5 ±2.7	p=0.000
QUICKI	0.32 ±0.05	0.33 ±0.03	p=0.000
SGPT	38.2 ±22.4	25.3 ±14.4	p=0.000
γ-GT	36.3 ±22.7	22.4 ±15.1	p=0.000

Αποτελέσματα: άνδρες



Αποτελέσματα: άνδρες



Αποτελέσματα: άνδρες

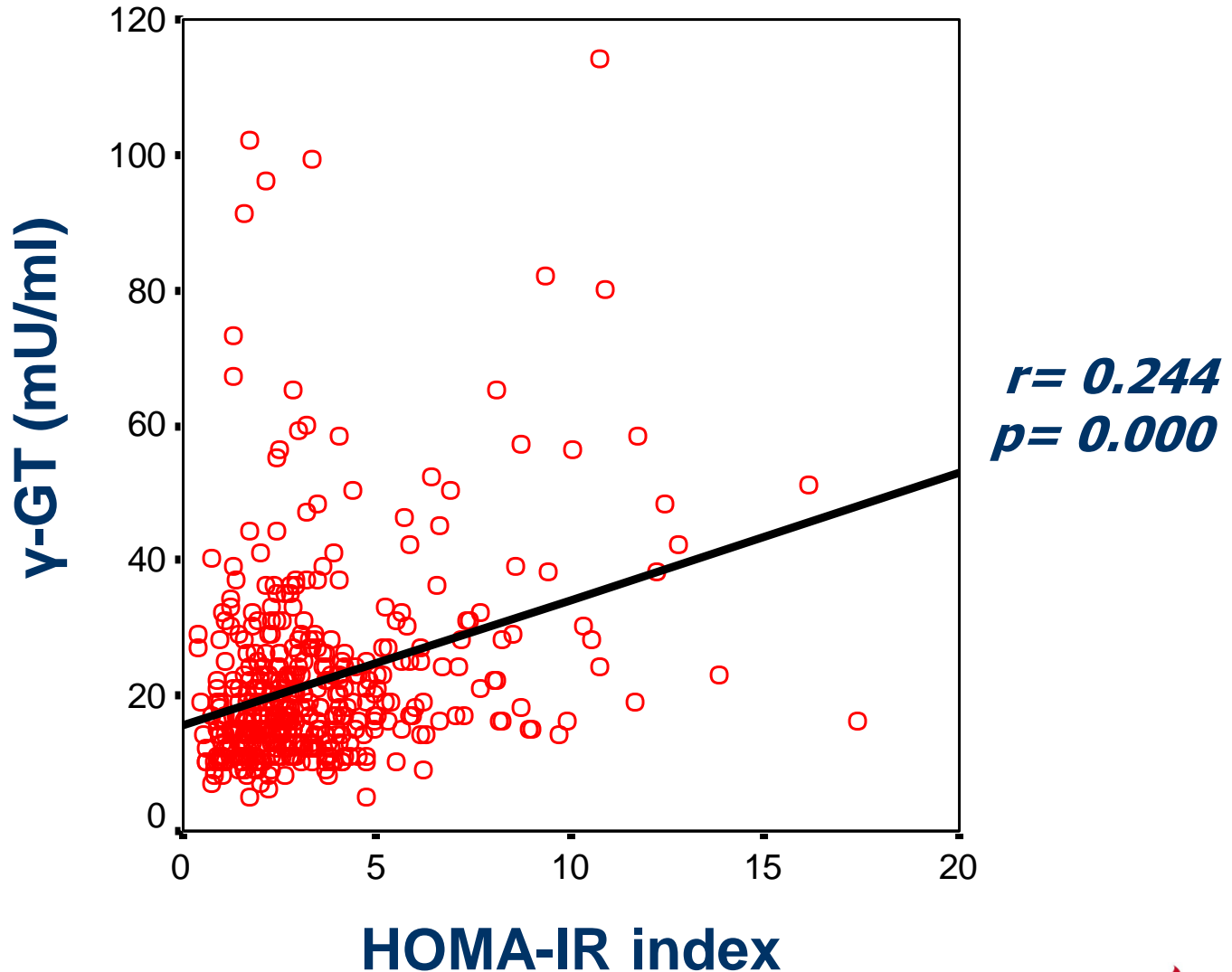


Πολυπαραγοντική ανάλυση με εξαρτημένη μεταβλητή:
 γ GT

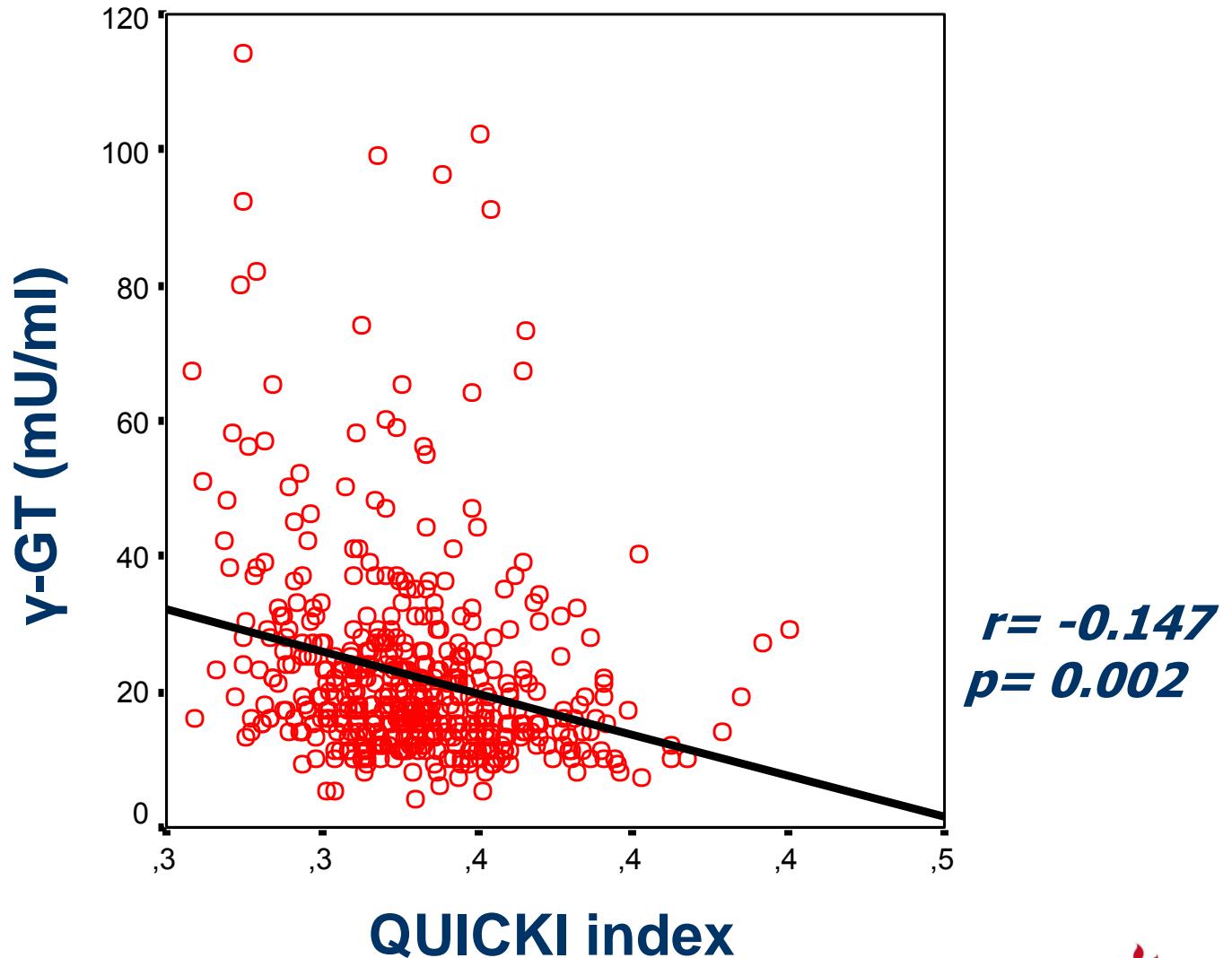
Ανεξάρτητη μεταβλητή	Beta	p
Ηλικία	-0.029	0.687
ΔΜΣ	-0.015	0.856
Φερριτίνη	0.047	0.516
Σακχ. Διαβήτης	0.017	0.815
Ινσουλίνη Νηστείας	0.232	0.002

$R=0.232$, $R^2=0.054$, $F=10.287$, $p=0.002$

Αποτελέσματα: γυναίκες



Αποτελέσματα: γυναίκες



Αποτελέσματα: γυναίκες



Πολυπαραγοντική ανάλυση με εξαρτημένη μεταβλητή:
γGT

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Beta	p
Ηλικία	-0.075	0.141
ΔΜΣ	-0.016	0.735
Φερριτίνη	0.224	0.000
Σακχ. Διαβήτης	-0.097	0.044
HOMA-IR	0.265	0.000

R=0.425, R²=0.181, F=32.393, p= 0.000

Συμπέρασμα

Στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που εξ'ορισμού έχουν υψηλή ινσουλινοαντίσταση, επιβεβαιώνεται η θετική συσχέτιση της γGT με την ινσουλινοαντίσταση, ανεξάρτητα από ηλικία, ΔΜΣ και παρουσία ή μη διαβήτη.

Συζήτηση

Οξειδωτικό stress \rightleftharpoons Ινσουλινοαντίσταση

Γενετικοί παράγοντες

Ινσουλινοαντίσταση

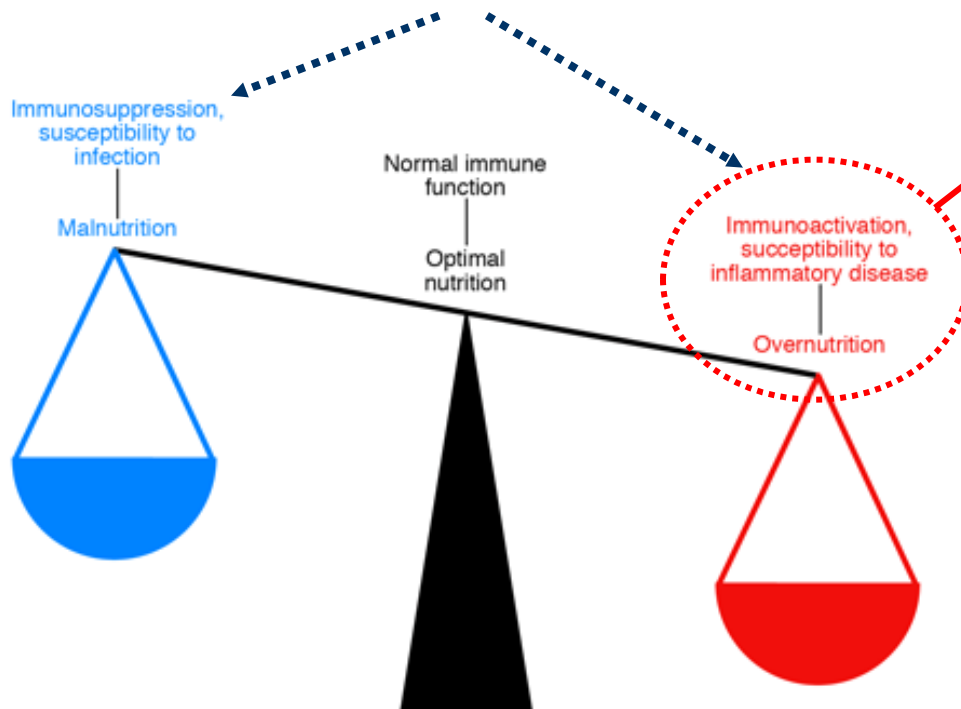
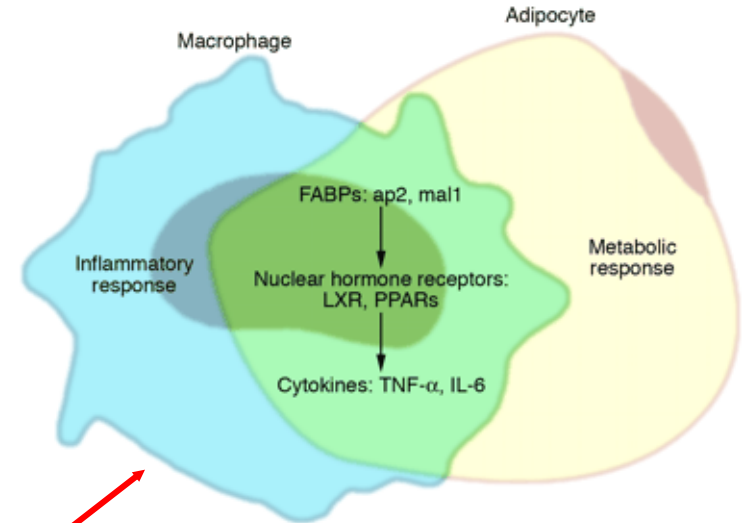
?

Επίκτητοι παράγοντες
(Παχυσαρκία, καθιστική ζωή,
κύηση, ορμόνες, υπεργλυκαιμία,
ελεύθερα λιπαρά οξέα)

Οξειδωτικό
stress

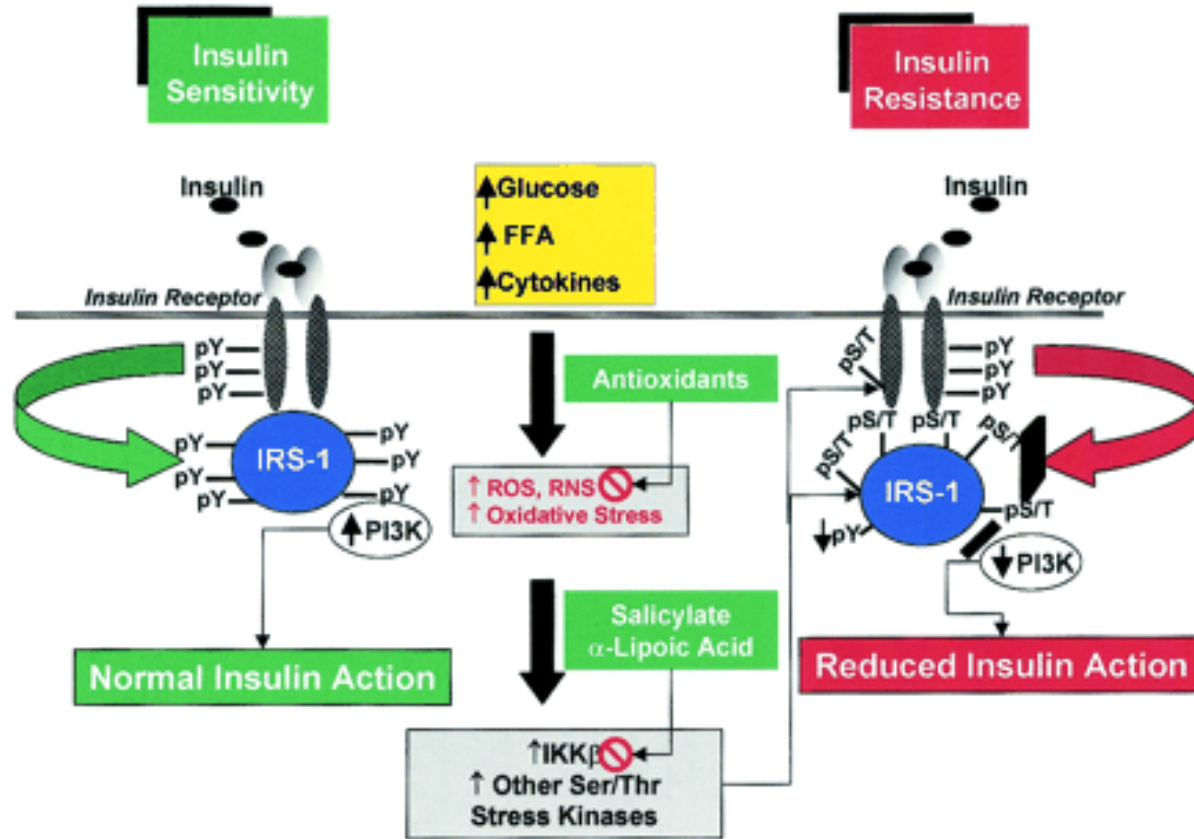
Συζήτηση

Σύνδεση μεταβολισμού και ανοσολογικών απαντήσεων:
Και η υπερφαγία και ο υποσιτισμός έχουν συνέπειες στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος



Διασταύρωση μεταβολικών και ανοσολογικών απαντήσεων σε λιποκύτταρα και μακροφάγα μέσω κοινών μηχανισμών

Συζήτηση



In vitro οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και το οξειδωτικό stress ενεργοποιούν δρόμους κινάσης σερίνης με στόχο τον υποδοχέα της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα της μείωση της φωσφορυλίωσης αυτού σε τυροσίνη, απαραίτητη προϋπόθεση για τη δράση της ινσουλίνης.

Συζήτηση

Ανασκοπώντας τα δεδομένα είναι σαφές ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και σε ινσουλινοαντίσταση.

Εντούτοις, και σε **απουσία** παχυσαρκίας, η έγχυση κυτοκινών σε πειραματόζωα μπορεί να οδηγήσει σε ινσουλινοαντίσταση.

Εξάλλου, ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα είναι σε αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη.

Συζήτηση

Η ακριβής σχέση μεταξύ κυτταρικής γGT και γGT ορού δεν είναι γνωστή, εντούτοις επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι **η γGT του ορού**, ακόμη και εντός φυσιολογικών ορίων, μπορεί να είναι ένας **πρώιμος και ευαίσθητος δείκτης οξειδωτικού stress.**

Συζήτηση

Η ανεύρεση στη μελέτη μας συσχέτισης της γGT με την ινσουλινοαντίσταση, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και την παρουσία σακχ. διαβήτη, ενισχύει την πρόταση ότι η γGT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ινσουλινοαντίστασης και οξειδωτικού stress.

Συζήτηση

Με βάση τις πληροφορίες αυτές...

... κρίνεται πλέον σκόπιμη η βασική μέτρηση και η διαχρονική παρακολούθηση των επιπέδων της γGT σε υπέρβαρα & παχύσαρκα άτομα και όχι μόνο, ως δείκτη *ινσουλινοαντίστασης* και *οξειδωτικού stress*.

Πρόκειται για μια οικονομική και “εύκολη” στην κλινική πράξη εξέταση η οποία πρέπει στη συνείδηση των ιατρών να πάψει να υφίσταται ως αποκλειστικός δείκτης ηπατικών νοσημάτων και κατάχρησης αλκοόλ.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία (α)

Katri Puukka et al. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity.

Am J Clin Nutr 2006; 83: 1351-4.

Colicchio P et al. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy.

Ann Nutr Metab 2005; 49: 289-95.

Daeppen JB et al. Influence of age and body mass index on gamma-glutamyltransferase activity: a 15-year follow up evaluation in a community sample.

Alcohol Clin Exp Res 1998; 22: 941-4.

Duk-Hee Lee et al. γ -Glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study.

Clinical Chemistry 2003; 49: 1358-66.

Duk-Hee Lee et al. Association between serum γ -glutamyltransferase and dietary factors: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study.

Am J Clin Nutr 2004; 79: 600-5.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία (β)

Simona Bo et al. Associations between γ -glutamyltransferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for oxidative stress.

World J Gastroenterol 2005; 11: 7109-17.

Kathryn E et al. Inflammation, stress and diabetes.

The Journal of Clinical Investigation 2005; 115: 1111-8.

Joseph L. Evans et al. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes.

Endocrine Reviews 2002; 23(5): 599-622.

Pickup J et al. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes.

Diabetes Care 2004; 27(3): 813-20.

Joseph L. Evans et al. Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -cell dysfunction?

Diabetes 2005; 52: 1-13.