

## Διαταραχή των λιπών του αίματος στον σακχαρώδη διαβήτη

### Περίληψη

Μ. Αλεβίζος

Η αθηροσκλήρωση είναι συχνό εύρημα στον σακχαρώδη διαβήτη, και εμφανίζεται και στους δύο τύπους διαβήτη. Μία από τις πιθανές αιτίες πρόκλησής της θεωρείται η υπερλιπιδαιμία, που είναι συχνότερη στον ΝΙDD. Η συνηθέστερη ανωμαλία είναι η αύξηση των VLDL. Παρατηρούνται επίσης υψηλές LDL και χαμηλές HDL. Οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, που βρίσκονται σε καλή ρύθμιση, έχουν συνήθως φυσιολογικά λιπίδια αίματος. Σε αρρυθμίστους διαβητικούς, η ινσουλίνη αποκαθιστά την προκληθείσα υπερλιπιδαιμία. Η διαίτα και τα υπολιπιδαιμικά δισκία είναι χρήσιμα θεραπευτικά μέσα, κυρίως στους ΝΙDD. Η ακριβής σχέση της διαταραχής των λιπών του αίματος με την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

### Διαταραχή των λιπών του αίματος στον σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από μία χρόνια διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, που πολύ συχνά συνοδεύεται επίσης από διαταραχή του μεταβολισμού των πρωτεϊνών και των λιπών. Η υπερλιπιδαιμία που παρατηρείται σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό διαβητικών είναι πιθανώς μια από τις αιτίες της αυξημένης αθηροσκλήρωσης που συνοδεύει τους διαβητικούς ασθενείς<sup>1</sup>.

### Διαβήτης και αθηροσκλήρωση

Από πολλές δεκαετίες είναι γνωστό ότι ο διαβήτης συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό αθηροσκλήρωσης<sup>2-5</sup>. Παρατηρείται και στις δύο ομάδες διαβήτη (ινσουλινοεξαρτώμενους και μη) και προσβάλλει τόσο τα στεφανιαία όσο και τα περιφερικά αγγεία. Προσβάλλονται και τα δύο φύλα, αλλά οι γυναίκες σε μεγαλύτερη αναλογία από τους άνδρες σε σχέση προς τα μη διαβητικά άτομα<sup>6-9</sup>. Μάλιστα σ' αυτές μπορεί να εμφανιστεί έμφραγμα και πριν την εμμηνόπαυση, που είναι σπάνιο στις υγιείς. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι τα εμφράγματα στους διαβητικούς έχουν βαρύτερη πρόγνωση από τους άλλους ασθενείς.

Αν και δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς η αιτιολογία της αυ-

ξημένης αθηροσκλήρυνσης, στους διαβητικούς, παράγοντες που θεωρούνται επιβαρυντικοί για την εμφάνιση της νόσου είναι η παχυσαρκία, η νεφρική βλάβη, η υπέρταση, η αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η υπερλιπιδαιμία κλπ.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο διαβήτης συνοδεύεται συχνά από διαταραχή του μεταβολισμού των λιπών. Πριν όμως αναφερθούμε σ' αυτές, καλό θα ήταν να περιγράψουμε εν συντομία τον μεταβολισμό των λιπών στα φυσιολογικά άτομα.

### Μεταβολισμός λιπών

Τα λίπη που κυκλοφορούν στο αίμα ανήκουν κυρίως σε 4 ομάδες: τα τριγλυκερίδια, τη χοληστερίνη, τα φωσφολιπίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Επειδή είναι υδρόφοβα, οι τρεις πρώτες ομάδες για να διευκολύνουν την κυκλοφορία τους στο αίμα συνδέονται με λευκώματα που ονομάζονται αποπρωτεΐνες. Η σύνδεση των αποπρωτεϊνών με τα λίπη δημιουργεί τις λιποπρωτεΐνες. Η επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών περιέχει τις πρωτεΐνες, το υδρόφιλο τμήμα των φωσφολιπιδίων και στα ενδιάμεσα διαστήματα ελεύθερη χοληστερίνη, ενώ το εσωτερικό που είναι υδρόφοβο, τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερίνης. Υπάρχουν διάφορες ομάδες αποπρωτεϊνών Α, Β, C, D και G που υποδιαιρούνται σε υποομάδες.

Τα λίπη που προσλαμβάνονται από τις τροφές περιέχουν ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids - FFA), τριγλυκερίδια, χοληστερίνη και φωσφολιπίδια. Με τη βοήθεια ενζύμων και της χολής απορροφώνται από το έντερο, στο βλεννογόνο του οποίου από τα προϊόντα απορρόφησης σχηματίζονται τα χυλομικρά.

### Χυλομικρά

Τα χυλομικρά αποτελούνται συνήθως κατά 90% από τριγλυκερίδια, 5% χοληστερίνη, 3% φωσφολιπίδια και 2% αποπρωτεΐνες. Η σύστασή τους δεν είναι πάντοτε σταθερή αλλά εξαρτάται από το περιεχόμενο των λιπών της τροφής. Οι αρχικές μικροπρωτεΐνες των χυλομικρών είναι οι ΑΙ, ΑΙV και Β48. Τα χυλομικρά δια της λέμφου κυκλοφορούν στο αίμα, όπου φωσφολιπίδια και αποπρωτεΐνη ΑΙ (Αpo ΑΙ) μεταβιβάζονται στις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες από τις οποίες παίρνουν αποπρωτεΐνη C<sup>10</sup>. Καθώς κυκλοφορούν στο αίμα τα χυλομικρά, υφίστανται την επίδραση ενός ενζύμου που βρίσκεται στο τοίχωμα των αγγείων, της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), που διασπά τα τριγλυκερίδια σε μονο-γλυκερίδια και

ελεύθερα λιπαρά οξέα<sup>11</sup>. Τα προϊόντα διάσπασης των τριγλυκεριδίων και η γλυκερίνη προσλαμβάνονται από τους μύς, όπου χρησιμοποιούνται ως καύσιμη ύλη και από τον λιπώδη ιστό όπου μετατρέπονται και πάλι σε τριγλυκερίδια και εναποθηκεύονται.

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) είναι ένζυμο ευαίσθητο στη δράση της ινσουλίνης, αν και υπάρχουν διαφορές ανάλογα με την προέλευση του ενζύμου, δηλαδή εάν προέρχεται από τον λιπώδη ιστό ή τους μύς. Η ινσουλίνη επιδρά κυρίως στην LPL του λιπώδους ιστού<sup>12</sup>.

Τα χυλομικρά διασπώνται πολύ γρήγορα και μετά λίγες ώρες νηστείας δεν ανιχνεύονται στο αίμα, αφού η ημιπερίοδος ζωής τους είναι μόνο 10-15 λεπτά. Καθώς τα τριγλυκερίδια συνεχώς υδρολύονται και αποχωρούν από τα χυλομικρά, το μόριο των τελευταίων μικραίνει. Ένα τμήμα του σχηματίζει τις ενδιάμεσες μορφές (chylomicron remnant), που παραλαμβάνονται από το ήπαρ μετά την προσθήκη ΑpoE, ενώ ένα άλλο μετατρέπεται σε υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL).

### Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)

Την τροφοδοσία των ιστών με λιπαρά οξέα στα διαστήματα νηστείας αναλαμβάνουν οι VLDL. Παράγονται στο ήπαρ και αποτελούνται συνήθως από τριγλυκερίδια σε ποσοστό 60%, χοληστερίνη 12%, φωσφολιπίδια 18% και πρωτεΐνη 10%. Η αρχική λιποπρωτεΐνη είναι η Β100<sup>13</sup>.

Στο αίμα οι VLDL παραλαμβάνουν πρωτεΐνη C πιθανώς από τις HDL και με την επίδραση της LPL υφίστανται υδρόλυση των τριγλυκεριδίων τους σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα που προσλαμβάνονται από τους ιστούς. Με την απώλεια του μεγαλύτερου μέρους των τριγλυκεριδίων τους οι VLDL μετατρέπονται σε ενδιάμεσες μορφές (IDL) που ή παραλαμβάνονται από το ήπαρ (χάρη στην προσθήκη αποπρωτεΐνης E)<sup>14</sup> ή μετατρέπονται σε χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL). Πιθανώς ένα τμήμα τους σχηματίζει επίσης HDL.

### Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)

Οι LDL χρησιμεύουν για την τροφοδοσία των ιστών και του ήπατος με χοληστερίνη. Η πρόσληψή τους από τα κύτταρα γίνεται χάρη στους υποδοχείς των LDL που υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων<sup>15</sup>.

Με την είσοδο των LDL στα κύτταρα και τη

δημιουργία μιας κριτικής συγκέντρωσης χοληστερίνης, τίθεται σε λειτουργία παλίνδρομος μηχανισμός που ελαττώνει τόσο την περαιτέρω είσοδο LDL όσο και την παραγωγή χοληστερίνης από τα ίδια τα κύτταρα. Ένα μικρό ποσοστό LDL απομακρύνεται από το πλάσμα με τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων κλπ.

Σε περιπτώσεις οικογενούς μείωσης των LDL υποδοχέων στα κύτταρα παρατηρείται αύξηση της LDL χοληστερίνης του πλάσματος με αποτέλεσμα μεγάλη αθηροσκλήρυνση των αγγείων<sup>15</sup>. Η απομάκρυνση της χοληστερίνης από το αίμα επιτελείται τότε σε μεγάλο ποσοστό από τα μακροφάγα κλπ.

#### Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτείνες (HDL)

Οι HDL έχουν ποικίλη σύνθεση καθώς αυτή μεταβάλλεται συνεχώς στο αίμα και σκοτεινότερο μεταβολισμό από τις άλλες λιποπρωτείνες<sup>16</sup>. Είναι προϊόντα μεταβολισμού των χυλομικρών και VLDL, αλλά πιθανώς παράγονται επίσης στο ήπαρ και το έντερο. Αποτελούνται από χοληστερίνη 20%, τριγλυκερίδια 5%, φωσφολιπίδια 25% και πρωτεΐνες 50%. Οι κυριότερες αποπρωτείνες των HDL είναι οι AI και AII. Επίσης βρίσκονται σε μικρότερα ποσοστά ApoC, ApoE και ApoD.

Ο μεταβολισμός των HDL δεν είναι πολύ διευκρινισμένος. Οι νεοπαραχθείσες HDL προσλαμβάνουν ελεύθερη χοληστερίνη από τις άλλες λιποπρωτείνες καθώς και από την επιφάνεια κατεστραμμένων ή και φυσιολογικών κυττάρων. Παραμένει άγνωστο εάν προσλαμβάνουν χοληστερίνη και από τις αθηρωματώδεις πλάκες. Με την είσοδο της χοληστερίνης, η οποία πριν εισέλθει εστεροποιείται στο αίμα, οι HDL μεγαλώνουν και γίνονται σφαιρικές (HDL<sub>2</sub>). Καθώς συνεχίζεται η διάσπαση των HDL<sub>2</sub> μετατρέπονται σε HDL<sub>3</sub>.

Την χοληστερίνη που προσλαμβάνουν οι HDL την αποδίδουν ξανά στις άλλες λιποπρωτείνες (εστεροποιημένη τώρα)<sup>17</sup> καθώς και στο ήπαρ<sup>18</sup> όπου, εκτός από την χοληστερίνη αποδίδου μερικώς και φωσφολιπίδια μετατρέπομενες και πάλι σε HDL<sub>3</sub>. Οι HDL κυκλοφορούν για μέρες στο αίμα και διασπώνται από το ήπαρ, τους νεφρούς και τους άλλους ιστούς.

Με τη δράση τους αυτή οι HDL προστατεύουν τον οργανισμό από την αθηροσκλήρυνση γιατί μεταφέρουν την χοληστερίνη από τους ιστούς στο ήπαρ. Έχει βρεθεί ότι το επίπεδο της HDL χοληστερίνης είναι αντιστρόφως ανάλογο

προς τον βαθμό της αθηροσκλήρυνσης<sup>19,21</sup>.

#### Επίπεδα λιποπρωτεϊνών στον διαβήτη

Η μελέτη των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος των διαβητικών ασθενών, παρά την πρόοδο που σημείωσε τα τελευταία χρόνια, δίνει πολλές φορές αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο λόγος είναι ότι η συλλογή των ασθενών δεν είναι πάντοτε η κατάλληλη και αφετέρου δεν εκτίμούνται πολλές φορές σωστά οι διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπών, όπως ο τύπος του διαβήτη, το φύλο, η παχυσαρκία, η ποσότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, οι διατροφικές συνήθειες κλπ.

Μεταβολισμός VLDL (πύλο χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνες)

Στατιστικώς η συχνότερη διαταραχή των λιπιδίων στον διαβήτη είναι η υπερτριγλυκεριδαμία<sup>22</sup>. Μπορεί να εμφανισθεί και στους δύο τύπους διαβήτη, πολύ περισσότερο όμως στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM).

Τα αίτια της αύξησης των τριγλυκεριδίων και οι παράγοντες που την επηρεάζουν δεν είναι απολύτως γνωστοί. Είναι δε μάλλον διαφορετικοί στους δύο τύπους διαβήτη.

VLDL στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (τύπος 2)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει αύξηση των VLDL τριγλυκεριδίων του πλάσματος στον NIDDM<sup>23,24</sup>. Η αύξηση παρατηρείται όχι μόνο πριν αλλά και μετά τη διάγνωση του διαβήτη όταν ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία. Αποδίδεται σε υπερπαραγωγή<sup>24,25</sup>, ή μειωμένο καταβολισμό<sup>26,27</sup> των VLDL. Πιθανώς λειτουργούν και οι δύο μηχανισμοί<sup>25</sup>. Η αιτιολογία της αυξημένης παραγωγής των VLDL δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς. Μια εξήγηση είναι ότι αυτή οφείλεται στην υπερπροσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) προς το ήπαρ<sup>28</sup>. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή τριγλυκεριδίων από την μετατροπή της γλυκόζης σε λιπαρά οξέα. Άλλοι όμως αμφισβητούν την τελευταία εξήγηση γιατί στις μελέτες τους δεν διαπίστωσαν συσχέτιση του ποσού τριγλυκεριδίων με το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος<sup>26</sup>.

Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης που παρατηρούνται, τουλάχιστον όταν οι NIDDM ασθενείς είναι νηστικοί, έδωσαν λαβή στο να θεωρηθούν

υπεύθυνα για την υπερπαραγωγή των VLDL. Σε αντίθεση με αυτή την υπόθεση έρχεται το γεγονός ότι θεραπεία με ινσουλίνη ελαττώνει την παραγωγή VLDL<sup>29-30</sup>. Βέβαια σ' αυτή την περίπτωση οι συνθήκες είναι τελείως διαφορετικές, επειδή η ποσότητα της ινσουλίνης είναι πολύ μεγαλύτερη και πιθανόν η δράση της να είναι διαφορετική.

Έχει διατυπωθεί ακόμη η άποψη ότι η αύξηση των VLDL δεν οφείλεται στην διαβητική κατάσταση αλλά στην παχυσαρκία που συχνά συνυπάρχει, γιατί μελέτη με παχύσαρκους διαβητικούς και υγιείς έδειξε το ίδιο επίπεδο λιπιδίων και στις δύο ομάδες, όπως το ίδιο επίπεδο αλλά μικρότερο παρατηρήθηκε και σε υγιείς και διαβητικούς κανονικού βάρους<sup>31</sup>. Άλλοι όμως ερευνητές δεν διαπίστωσαν παρόμοια συσχέτιση<sup>23,32</sup>.

Μειωμένος καταβολισμός των VLDL έχει βρεθεί σε αρκετές μελέτες<sup>23,24,33</sup>. Από πολλούς αποδίδεται στην ελαττωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Η LPL είναι ένζυμο που διασπά τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών και των VLDL. Πρακτικά όλη η ποσότητά του βρίσκεται στον λιπώδη ιστό και τους μύς σε ποσοστό περίπου 80 προς 20%. Η ινσουλίνη αυξάνει την δραστηριότητά της<sup>34</sup>, ενώ η έλλειψή της την μειώνει<sup>35</sup>. Η χορήγηση ηπαρίνης προκαλεί την έξοδο της LPL από τα κύτταρα και έτσι διευκολύνει την μέτρησή της<sup>36</sup>.

Στον NIDDM συχνά η δραστηριότητά της έχει βρεθεί μειωμένη και είναι ανάλογη με την ρύθμιση του διαβήτη<sup>37</sup>. Εντούτοις, εκτός του ότι έχει βρεθεί σε αρκετές περιπτώσεις φυσιολογική ή ανεξάρτητη προς την ρύθμιση<sup>38</sup>, ή τα επίπεδα της ινσουλίνης προ των γευμάτων<sup>39</sup>, η μείωσή της συνήθως δεν είναι τόσο μεγάλη που να δικαιολογεί ελαττωμένη υδρόλυση των τριγλυκεριδίων. Η παρατήρηση των Baron και συν ότι πλάσμα διαβητικών ζώων με υπερτριγλυκεριδαιμία από το οποίο αφαιρέθηκαν οι λιποπρωτεΐνες, όταν ενεθεί σε φυσιολογικά ζώα επιβραδύνει τον καταβολισμό των VLDL υποδηλώνει ότι πιθανόν και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν τον μεταβολισμό των VLDL<sup>40,41</sup>.

Η αύξηση των VLDL συνοδεύεται συνήθως και από μία ποιοτική μεταβολή τους. Η παραγωγή των τριγλυκεριδίων είναι μεγαλύτερη της αποπρωτεΐνης B, με αποτέλεσμα ο λόγος των τριγλυκεριδίων προς την ApoB ( $\frac{TG}{ApoB}$ ) να αυξάνει<sup>32</sup>.

Εκτός από την ApoB σε αύξηση των VLDL

παρατηρείται και αύξηση της ApoE<sup>41</sup>.

### VLDL σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς (IDDM)

Στους IDDM ασθενείς τα επίπεδα των VLDL διαφέρουν σημαντικά πριν και μετά τη θεραπεία με ινσουλίνη. Πριν από τη θεραπεία παρατηρείται μεγάλη αύξηση των τριγλυκεριδίων στο αίμα τόσο από την αύξηση των VLDL όσο και των χυλομικρών. Η αιτία της αύξησης είναι η αρκετά μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου LPL<sup>42</sup>, η οποία όπως αναφέρθηκε επηρεάζεται σημαντικά από την ινσουλίνη. Στην έλλειψη ινσουλίνης προστίθεται και η πιθανή αγασταλτική δράση που εξασκεί η υπεργλυκαιμία, που σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι σημαντική, στη δραστηριότητα του ενζύμου<sup>43</sup>. Εκτός από τη μείωση του ενζύμου υπάρχει και υπερπαραγωγή των VLDL από την υπερπροσφορά ελευθέρων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, αποτέλεσμα της αυξημένης λιπόλυσης από την έλλειψη της ινσουλίνης.

Μετά τη θεραπεία τα επίπεδα των VLDL συμβαδίζουν με τη ρύθμιση του διαβήτη<sup>44-46</sup>. Είναι υψηλά σε αρρυθμιστους διαβητικούς, ενώ είναι φυσιολογικά όταν η ρύθμιση είναι καλή. Η συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της γλυκαιμίας και του επιπέδου των VLDL είναι πολύ ισχυρότερη στον IDDM παρά στον NIDDM.

### LDL στον διαβήτη

Οι LDL επηρεάζονται στον διαβήτη σε πολύ μικρότερο ποσοστό από τις VLDL. Από τους δύο τύπους διαβήτη, διαταραχές εμφανίζονται συχνότερα στον τύπο 2, ενώ είναι μάλλον σπάνιες στον τύπο 1.

#### LDL στον διαβήτη τύπου 2

Οι διαβητικοί τύπου 2 έχουν συνήθως φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερίνης<sup>47</sup>. Αντίθετα, συχνότερα παρατηρείται αύξηση των LDL τριγλυκεριδίων<sup>48</sup>. Η αύξηση αυτή αντανάκλα την αυξημένη περιεκτικότητα τριγλυκεριδίων των VLDL αφού από αυτές προέρχονται οι LDL.

Αύξηση των LDL μπορεί να βρεθεί σε περιπτώσεις διαβήτη με κακή ρύθμιση<sup>49</sup>. Η αύξησή τους οφείλεται πιθανώς σε υπερπαραγωγή τους και/ή σε μειωμένη απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία.

Η υπερπαραγωγή των LDL είναι ίσως αποτέλεσμα της αύξησης των VLDL<sup>53</sup>. Ο μειωμένος καταβολισμός δεν είναι απολύτως γνωστό που

οφείλεται. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η αλλαγή στη σύνθεση των LDL, η αυξημένη γλυκοζυλίωση των LDL και η μειωμένη δραστηκότητα των LDL υποδοχέων από την ανεπάρκεια της ινσουλίνης.

Η μεταβολή στη σύνθεση των LDL, όπως αναφέρθηκε, αφορά τον εμπλουτισμό των LDL με τριγλυκερίδια, με αποτέλεσμα η περιεκτικότητά τους σε σχέση προς την χοληστερίνη να μεταβάλλεται. Αυτή η αλλαγή προκαλεί ίσως ελάττωση της σύνδεσης των LDL με τους υποδοχείς τους<sup>48</sup>. Για να γίνει όμως αυτό θα πρέπει το επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο αίμα να υπερβεί τα 500 mg%.

Οι LDL όπως η αιμοσφαιρίνη και άλλες πρωτεΐνες, υφίστανται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση<sup>50</sup>. Σε φυσιολογικά άτομα το ποσοστό των LDL που γλυκοζυλιώνονται είναι μικρότερο του 2%, ενώ στους διαβητικούς κυμαίνεται από 2-5%<sup>51</sup>. Έχει βρεθεί ότι με αυτό το ποσό γλυκοζυλίωσης ο καταβολισμός των LDL μειώνεται κατά 5-25%<sup>51</sup>. Άλλοι όμως ισχυρίζονται ότι στις συνήθεις περιπτώσεις διαβήτη η γλυκοζυλίωση δεν είναι τόσο μεγάλη που να προκαλεί διαταραχή του καταβολισμού των LDL<sup>52</sup>.

Η ινσουλίνη αυξάνει την δραστηκότητα των LDL<sup>54</sup> υποδοχέων, ενώ αντίθετα οι κατεχολαμίνες την ελαττώνουν<sup>54,55</sup>. Οι κατεχολαμίνες είναι γνωστό ότι αυξάνονται σε περιπτώσεις απορρυθμίσσης του διαβήτη<sup>56</sup> και σε συνάρτηση με πιθανή μείωση της ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσουν ελαττώση της σύνδεσης των LDL με τους υποδοχείς τους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την άθροιση τους στην κυκλοφορία.

#### LDL στον διαβήτη τύπου 1

Στον IDDM (τύπος 1) οι LDL βρίσκονται αυξημένες πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε άτομα υπό θεραπεία τα επίπεδά τους στο αίμα είναι συνήθως φυσιολογικά<sup>47</sup>. Αυξημένα μπορεί να βρεθούν όταν η ρύθμιση είναι κακή<sup>46,47</sup>. Οι μηχανισμοί της αύξησης είναι οι ίδιοι που ισχύουν και για τον διαβήτη τύπου 2.

Εκτός από την χοληστερίνη σε αύξηση των LDL παρατηρείται και αύξηση της ApoB ανεξάρτητα από τον τύπο του διαβήτη. Σε ορισμένες περιπτώσεις διαπιστώθηκε ότι η αύξησή της ήταν μεγαλύτερη αναλογικά της χοληστερίνης<sup>58</sup>, άλλες όμως μελέτες κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα<sup>59</sup>.

#### Ενδιάμεσες μορφές (IDL)

Οι IDL είναι προϊόντα καταβολισμού των VLDL και γι' αυτό τα επίπεδά τους στο αίμα σχετίζονται με αυτές<sup>60</sup>. Εμφανίζονται υψηλές συχνότερα στους NIDDM ασθενείς επειδή σ' αυτόν τον τύπο του διαβήτη παρατηρείται συνήθως αύξηση των VLDL.

#### HDL στον διαβήτη

Ο διαβήτης, εκτός από τις άλλες λιποπρωτεΐνες επηρεάζει και τις HDL. Αυτό το γεγονός έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή είναι γνωστό ότι οι HDL προστατεύουν τον οργανισμό από την αθηροσκλήρυνση<sup>19-21</sup>. Η επίδραση του διαβήτη εκδηλώνεται πιο συχνά στον NIDDM (τύπος 2) παρά στον IDDM.

#### HDL στον διαβήτη τύπου 2

Η HDL χοληστερίνη έχει βρεθεί μειωμένη σε πολλές περιπτώσεις NIDDM<sup>61,62,63</sup>. Η μείωση αυτή δεν φαίνεται να σχετίζεται με τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος<sup>61</sup> ή την τιμή της ινσουλίνης πριν τα γεύματα<sup>63</sup>. Αντίθετα, υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της τιμής των τριγλυκεριδίων (TG) και των HDL<sup>63,64</sup>.

Εκτός από την ποσοτική, παρατηρείται και ποιοτική μεταβολή στις HDL. Έχει βρεθεί ότι το ποσό των τριγλυκεριδίων μπορεί να είναι αυξημένο στο μόριο των HDL<sup>64,65</sup>, και είναι αποτέλεσμα της υπερτριγλυκεριδαιμίας του αίματος. Επίσης σε άλλες περιπτώσεις οι HDL είναι εμπλουτισμένες με ελεύθερη χοληστερίνη και όχι εστεροποιημένη. Οι HDL, όπως άλλωστε και οι άλλες λιποπρωτεΐνες υφίστανται γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών τους. Ενώ όμως οι γλυκοζυλιωμένες LDL εμφανίζουν μειωμένο καταβολισμό, αντίθετα οι HDL μεταβολίζονται ταχύτερα, με αποτέλεσμα την ελάττωση του επιπέδου τους στο αίμα<sup>66</sup>.

Η αιτιολογία της χαμηλής HDL χοληστερίνης δεν είναι γνωστή. Ο αυξημένος καταβολισμός των γλυκοζυλιωμένων HDL είναι μια πιθανή αιτία, αλλά αποκλειστική όχι η μοναδική.

#### HDL στον IDDM

Αντίθετα από τον διαβήτη τύπου 2, στον τύπο 1 το ποσό της HDL χοληστερίνης εξαρτάται πολύ από την ρύθμιση του διαβήτη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας ή με κακή ρύθμιση, παρατηρείται μείωση της HDL χοληστερίνης<sup>67</sup>, ενώ

με καλή ή μέτρια ρύθμιση, με τη χορήγηση ινσουλίνης, τα επίπεδα είναι φυσιολογικά ή αυξημένα<sup>68,69</sup>.

## Η επίδραση της θεραπείας στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών των διαβητικών ασθενών

### Δίαιτα

Η διαίτα παίζει σπουδαίο ρόλο στην βελτίωση της υπερλιπιδαιμίας στο διαβήτη. Χορήγηση υποθερμιδικής διαίτας σε παχύσαρκους ασθενείς προκάλεσε ελάττωση τόσο των τριγλυκεριδίων όσο και της χοληστερίνης των VLDL και LDL<sup>31</sup>. Παχύσαρκα άτομα μη διαβητικά που χρησίμευσαν ως μάρτυρες παρουσίασαν παρόμοια πτώση. Η ελάττωση οφείλεται μάλλον στη μειωμένη ποσότητα λίπους της τροφής και στη μειωμένη παραγωγή χοληστερίνης από το έντερο<sup>70</sup>, αποτέλεσμα του μικρού ποσού θερμίδων που φθάνει σ' αυτό, παρά στην ρύθμιση του διαβήτη, γιατί η πτώση ήταν όμοια και στις δύο ομάδες. Εκτός όμως από την LDL χοληστερίνη μειώθηκε επίσης και η HDL χοληστερίνη.

Δίαιτα πτωχή σε χοληστερίνη και κεκορεσμένα λιπαρά οξέα επέφερε μείωση της χοληστερίνης χωρίς αυτή να οφείλεται στη βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη<sup>71</sup>. Τέτοιες δίαιτες συνιστώνται και σε μη διαβητικούς ασθενείς, αν και τελευταία έχει βρεθεί ότι τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (π.χ. ελαιόλαδο) είναι εξίσου αποτελεσματικά<sup>72</sup> και ίσως ασφαλέστερα, γιατί δε διασπώνται τόσο εύκολα στις υψηλές θερμοκρασίες (ιδίως το ελαιόλαδο)<sup>73</sup>.

Το γεγονός ότι οι Εσκιμώοι εμφανίζουν μικρή αθηροσκληρίωση και υψηλές HDL<sup>74</sup> έδωσε λαβή στο να γίνει προσπάθεια συσχετισμού της χαμηλής αθηροσκληρίωσης με την υπερκατανάλωση ιχθυελαίου. Η χορήγηση ιχθυελαίου συνοδεύτηκε σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις από ελάττωση των τριγλυκεριδίων<sup>58,75-77</sup>· όσον αφορά όμως την επίδρασή του στην LDL και HDL χοληστερίνη, οι γνώμες διίστανται. Η LDL χοληστερίνη, μετά χορήγηση ιχθυελαίου, βρέθηκε αυξημένη<sup>77</sup>, αναλλοίωτη ή ελαττωμένη<sup>78</sup>. Όμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην HDL χοληστερίνη<sup>75,58,76</sup>. Η αποπρωτεΐνη Β ή ο κύκλος μεταβολισμού της βρέθηκαν επίσης αυξημένοι<sup>49,58</sup>, όμοιοι με πριν ή μειωμένοι<sup>79</sup>, χωρίς να υπάρχει απαραίτητα συσχετισμός τους με τα επίπεδα της LDL χοληστερίνης<sup>58</sup>. Μια μελέτη που

συνέκρινε το ιχθυέλαιο με το ηλιέλαιο<sup>58</sup>, διαπίστωσε υπεροχή του ιχθυελαίου ως προς την μείωση των τριγλυκεριδίων, όχι όμως ως προς την LDL ή την HDL χοληστερίνη. Τα αποτελέσματα αυτά δεν δικαιολογούν επί του παρόντος την χρήση του ιχθυελαίου ως υπολιπιδαιμικού παράγοντος, εάν μάλιστα συνυπολογισθεί το γεγονός ότι αυξάνει την υπεργλυκαιμία<sup>80</sup>.

Ο εμπλουτισμός των τροφών με φυτικές ίνες έχει χρησιμοποιηθεί για την βελτίωση της υπερλιπιδαιμίας στους διαβητικούς. Παρ' όλο που ορισμένοι διαπίστωσαν ελάττωση της χοληστερίνης<sup>81</sup> άλλοι δεν παρατήρησαν παρόμοιο αποτέλεσμα στις μελέτες τους<sup>82</sup>.

### Σουλφονουλourίες

Η χορήγηση σουλφονουλουριών συνοδεύτηκε από ελάττωση των τριγλυκεριδίων<sup>32,37,83</sup> και αύξηση της δραστηριότητας της LPL<sup>32</sup>. Κατά πόσον το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην υπερέκκριση ινσουλίνης ή σε εξωπαγκρεατική δράση των σουλφονουλουριών δεν έχει διευκρινιστεί. Το πιο πιθανό είναι ότι οι μεταβολές αυτές οφείλονται στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας.

### Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη με τις πολλαπλές δράσεις της επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Σε τελείως αρρυθμιστους διαβητικούς η χορήγηση ινσουλίνης επαναφέρει στο φυσιολογικό την έντονη διαταραχή των λιποπρωτεϊνών που παρατηρείται από την έλλειψή της<sup>42</sup>. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με την επίδρασή της στην LPL και τους υποδοχείς των LDL.

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση σε ινσουλινοπενία παρουσιάζεται μειωμένη τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά<sup>42</sup>. Η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα του ενζύμου με αποτέλεσμα η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών και VLDL να γίνεται κανονικά. Ακόμη και σε φυσιολογική δραστηριότητα του ενζύμου, η χορήγηση ινσουλίνης αυξάνει ακόμη περισσότερο την δραστηριότητά του<sup>85</sup>.

Οι υποδοχείς των LDL αυξάνονται και σε αριθμό και σε δραστηριότητα από την ινσουλίνη<sup>54</sup>, ούτως ώστε η είσοδος των LDL στα κύτταρα, όπως και η αποδόμησή τους να γίνεται ευκολότερα, με αποτέλεσμα την ελάττωση του επιπέδου τους στο πλάσμα.

Με τη βελτίωση της γλυκαιμίας η ινσουλίνη εμμέσως ελαττώνει τα επίπεδα των LDL και αυξάνει τις HDL γιατί μειώνει την γλυκοζυλίωση



των λιποπρωτεϊνών τους. Επίσης με τη μείωση της λιπόλυσης των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού<sup>86</sup> αποστραφεί το ήπαρ από την περίσσεια ελεύθερων λιπαρών οξέων, που χρησιμοποιούνται στην κατασκευή των VLDL.

Εντατική ινσουλινοθεραπεία με αντλία προκαλεί ελάττωση των VLDL και LDL στα χαμηλότερα φυσιολογικά επίπεδα<sup>29,30,87</sup>. Αύξηση των HDL παρατηρήθηκε μόνο μετά μακροχρόνια θεραπεία<sup>88</sup>. Εκείνο που παραμένει άγνωστο είναι μήπως η υπερινσουλιναμία που δημιουργείται με αυτού του είδους θεραπεία είναι αυτή καθ' εαυτή αθηρογενετικός παράγων<sup>89</sup>, έστω και εάν βελτιώνει τις άλλες παραμέτρους. Εκτός από την εντατική ινσουλινοθεραπεία με αντλία, και η κλασική ινσουλινοθεραπεία όταν βελτιώνει την ρύθμιση ελαττώνει την χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια, όχι όμως σε τέτοιο βαθμό όπως η αντλία (κυρίως τη χοληστερίνη)<sup>29</sup>.

#### Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Από τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που κυκλοφορούν σήμερα στο εμπόριο, άλλα είναι περισσότερο δραστικά έναντι των VLDL και άλλα έναντι των LDL. Η φαρμακευτική αγωγή συνιστάται όταν η δίαιτα και η ρύθμιση του διαβήτη αποτυγχάνουν να επαναφέρουν τα λιπίδια σε φυσιολογικά επίπεδα. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν ακόμη και σε περιπτώσεις που δεν επιτυγχάνεται καλή ρύθμιση του διαβήτη.

Όταν υπάρχει αύξηση των LDL τότε τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι οι ρητίνες χολικών οξέων, η λοβαστατίνη και η προβουκόλη. Σε περιπτώσεις υψηλών VLDL τα καταλληλότερα είναι η κλοφιμπράτη και η γεμφιβροζίλη, ενώ όταν έχουμε αύξηση και των δύο, τότε κάνουμε συνδυασμό φαρμάκων ή χρησιμοποιούμε το νικοτινικό οξύ.

Οι ρητίνες χολικών οξέων είναι η χολεστυραμίνη και η κολεστιπόλη. Η λήψη τους συνοδεύεται από καθήλωση των χολικών αλάτων στο έντερο και έτσι αναστέλλεται η επαναρρόφησή τους. Το ήπαρ χρησιμοποιεί καινούργια χοληστερίνη για την δημιουργία των χολικών αλάτων που χάθηκαν από το έντερο, την οποία, όταν τελειώσουν τα αποθέματά του, παραλαμβάνει από την κυκλοφορία. Το αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η ελάττωση του επιπέδου των LDL στο αίμα<sup>90</sup>. Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων συνοδεύτηκε από ελάττωση της καρδιαγγειακής νόσου. Οι παρενέργειες που αναφέρονται είναι γασ-

τρεντερικές διαταραχές. Τα φάρμακα αυτά δεν έχουν επίδραση στις HDL, είναι όμως δυνατό να αυξήσουν τις VLDL<sup>92</sup>.

Η λοβαστατίνη είναι το περισσότερο γνωστό προϊόν μιας κατηγορίας φαρμάκων που αναστέλλουν τη δράση της HMGCoA αναγωγάσης, ενζύμου υπεύθυνου για την δημιουργία της χοληστερίνης. Εμμέσως ή αμέσως, αυξάνουν τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων του ήπατος, με αποτέλεσμα την ταχύτερη απομάκρυνση από την κυκλοφορία των LDL και IDL<sup>93</sup>. Η ελάττωση της χοληστερίνης με τα φάρμακα αυτά είναι αρκετά σημαντική<sup>94</sup> και γίνεται ακόμη μεγαλύτερη όταν συνδυασθούν με ρητίνες χολικών αλάτων<sup>95</sup>. Η κυριότερη παρενέργειά τους αν και σπάνια, είναι η μυοσίτις που μπορεί να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση και νεφρική ανεπάρκεια. Γίνεται συχνότερη σε νεφρική ανεπάρκεια ή όταν η λοβαστατίνη συνδυασθεί με γεμφιβροζίλη. Η ασφάλειά τους μετά μακροχρόνια χορήγηση είναι άγνωστη επί του παρόντος. Εκτός από τις LDL ελαττώνουν επίσης τις VLDL ενώ αυξάνουν τις HDL.

Η προβουκόλη ελαττώνει την LDL χοληστερίνη αυξάνοντας τον καταβολισμό των LDL<sup>96</sup>. Είναι ασφαλές φάρμακο με ελάχιστες παρενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές και επιμήκυνση του QT στο ΗΚΓ. Δεν έχει επίδραση στις VLDL ενώ ελαττώνει την HDL χοληστερίνη<sup>97</sup>. Είναι ιδιαίτερα δραστική όταν συνδυάζεται με άλλα φάρμακα<sup>98</sup>.

Το νικοτινικό οξύ ελαττώνει τις LDL και VLDL<sup>99</sup> ενώ είναι δυνατό να αυξήσει τις HDL. Επειδή απορρυθμίζει το διαβήτη<sup>100</sup> συνιστάται σπάνια στους διαβητικούς, χορηγείται όμως όταν τα άλλα φάρμακα αποτύχουν. Άλλες παρενέργειες είναι ερυθρότητα δέρματος (flushing), υποτροπές έλκους κλπ.

Η κλοφιμπράτη και η γεμφιβροζίλη είναι φάρμακα που ελαττώνουν τις VLDL, αυξάνοντας την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που τις διασπά. Όταν η χοληστερίνη είναι υψηλή στο πλάσμα, επιφέρουν μια μικρή ελάττωση της τιμής της. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερίνης είναι χαμηλά ή φυσιολογικά, είναι δυνατό να τα αυξήσουν<sup>101</sup>. Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν επίσης τον καταβολισμό των IDL (ενδιάμεσων μορφών). Η κλοφιμπράτη επειδή είναι δυνατό να προκαλέσει χολολιθίαση, χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά από την γεμφιβροζίλη.

## Ο ρόλος των διαταραχών των λιποπρωτεϊνών στην δημιουργία της αθηροσκλήρυνσης στον διαβήτη

Η σημασία των διαταραχών του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών στο διαβήτη δεν είναι απολύτως γνωστή. Η αύξηση των VLDL, που είναι η συχνότερη υπερλιπιδαιμία στο διαβήτη, συνοδεύεται πιθανώς από αυξημένη αθηροσκλήρυνση στους διαβητικούς<sup>102</sup>, ενώ είναι αμφίβολο εάν επηρεάζει μη διαβητικά άτομα<sup>103,104</sup>. Η αύξηση της ApoB, συστατικού των VLDL και LDL, έχει βρεθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγων κινδύνου<sup>105</sup>. Ακόμη και ο επιταχυμένος κύκλος μεταβολισμού της ApoB, έστω και εάν τα άτομα είναι νορμολιπιδαιμικά, θεωρείται αυξημένος παράγων κινδύνου<sup>106</sup>.

Η αύξηση της LDL χοληστερίνης, χωρίς αμφιβολία προάγει την αθηροσκλήρυνση και είναι ίσως ο ισχυρότερος αθηρογενετικός παράγων<sup>107</sup>. Αν και δεν είναι τόσο συχνή, όσο η αύξηση των τριγλυκεριδίων, εντούτοις παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις διαβητικών ασθενών. Άλλωστε τα ανώτερα «φυσιολογικά» όρια έχουν μεταβληθεί τελευταία προς τα κάτω και έτσι παλαιότερες μελέτες περιελάμβαναν στους φυσιολογικούς, άτομα που με τα σημερινά κριτήρια υπάγονται στους υπερλιπιδαιμικούς ή οριακούς.

Οι ενδιάμεσες μορφές (IDL) συμβαδίζουν πολλές φορές με τις VLDL<sup>57</sup>. Η αύξησή τους που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερίνης θεωρείται αθηρογενετικός παράγων<sup>108</sup>.

Πολλή συζήτηση έχει γίνει σχετικά με τα επίπεδα και τη σύσταση των HDL στον διαβήτη, καθώς και την επίδραση σ' αυτές της θεραπείας. Υψηλά ποσά HDL χοληστερίνης συνοδεύονται από μειωμένη αθηρογένεση (Εσκίμωοι κλπ.) ενώ χαμηλά, από αυξημένη. Χαμηλή HDL χοληστερίνη βρίσκεται συχνά στον NIDD, ενώ είναι σπανιότερη στον IDD. Έχει γίνει τελευταία παραδεκτό, ότι σημασία δεν έχει τόσο ο απόλυτος αριθμός των HDL χοληστερίνης, όσο η σχέση της προς την LDL χοληστερίνη που δεν πρέπει να είναι μικρότερη του  $\frac{1}{4,5}$ .

Σε ποιό βαθμό η υπέρλιπιδαιμία συμβάλλει στην δημιουργία της αθηροσκλήρυνσης δεν είναι γνωστό. Άλλωστε στον IDD η αθηροσκλήρυνση είναι συχνή παρ' όλο που οι μεταβολές των λιποπρωτεϊνών είναι σπανιότερες. Όταν οι άλλοι παράγοντες κινδύνου αφαιρεθούν, όπως υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία κλπ., τότε και πάλι το ποσοστό αθηροσκλήρυνσης στους διαβητικούς είναι αυξημένο σε σχέση με τους υγιείς<sup>109</sup>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί λειτουργούν στον διαβήτη και προκαλούν αθηροσκλήρυνση.

δαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία κλπ., τότε και πάλι το ποσοστό αθηροσκλήρυνσης στους διαβητικούς είναι αυξημένο σε σχέση με τους υγιείς<sup>109</sup>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί λειτουργούν στον διαβήτη και προκαλούν αθηροσκλήρυνση.

## Abstract

**Alevizos M. Blood lipid disorders in diabetes mellitus. Hell Diabetol Chron 1989; 1: 23-34.**

Atherosclerosis is a common finding of both NIDD and IDD. One of the possible causes is considered to be hyperlipidemia, which occurs more frequently in NIDD. The commonest abnormality is an increase in VLDL. Low HDL and high LDL have also been documented. The NIDD patients in relatively good control, have usually normal blood lipid levels. Insulin administration restores lipid abnormalities in cases of uncontrolled diabetes. Diet and hypolipidemic agents are useful in the treatment of hyperlipidemias. The relative importance of lipid abnormalities in the development of atherosclerosis in diabetes remains unknown.

## Βιβλιογραφία

1. Ruderman NB, and Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 373-412.
2. Marks III, and Krall LF. Onset course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In Joslins Diabetes Mellitus. Marble A, White P, Bradley RF, and Krall LF. Eds. Philadelphia. Lee and Febiger 1971; 209-54.
3. Root JF, Bland EF, and Gordon WH. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *JAMA* 1939; 113: 24-30.
4. Mistry S. Blood sugar and arterial disease. *Lancet* 1965; ii 505-8.
5. Olander JD, Jr, Francis J Jr., Hayner NS, Kjelsberg MO, Epstein FH. The relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1189-99.
6. Gordon G, Castelli WP, Hjortland MC, et al. Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framingham study. *J. Am Med Assoc* 1977; 238: 497-99.
7. Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 489-96.
8. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics,



- borderline diabetics, normoglycemic control and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetics and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
  10. Erkelens DW, Chen C, Mitchell CD, Glomset JA. Studies on the interaction between apolipoproteins A and C and triacylglycerol-rich particles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 665: 221-33.
  11. Robinson DS. The function of plasma triglyceride in fatty acid transport. In *Comprehensive Biochemistry* Vol 18. Florin M, Stotz EM eds. Amsterdam, Elsevier 1970; p. 51-116.
  12. Wilson DE, Zeikus R, Chan I. Relationship of organ lipoprotein lipase activity and ketonuria to hypertriglyceridemia in starved and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1987; 36: 485-90.
  13. Dullaart RPF, Sheelbert B, Schuurman HJ, et al. Epitopes of apolipoprotein B-100 and B-48 in both liver and intestine: Expression and evidence for local synthesis in recessive abetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1986; 78: 1397-1404.
  14. Eisenberg S. Very-low-density lipoprotein metabolism. *Prog Biochem Pharmacol* 1979; 15: 139-65.
  15. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984; 251: 58-66.
  16. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25: 1017-58.
  17. Zilversmit DB. Lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 1984; 25: 1563-69.
  18. Jansen H, Hulsman WC. Heparin releasable (liver) lipase(s) may play a role in the uptake of cholesterol by steroid secreting tissues. *Trends Biochem Sci* 1980; 5: 265.
  19. Berg H, Borresen AL and Dahlen G. Serum high density lipoproteins and atherosclerotic heart disease. *Lancet* 1976; 1: 499-501.
  20. Ononoghy IC. High density lipoproteins in ischemic heart disease. *Experientia* 1977; 33: 1063-64.
  21. Miller GJ and Miller NF. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1975; 1: 16-19.
  22. Solerte SB, Carnevale-Schiava GP, Adamo S, et al. Lipid and lipoprotein changes in diabetes mellitus in relation to metabolic control and vascular degenerative complications. *Med Biol Environ* 1985; 13: 755.
  23. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 903-10.
  24. Dunn FL, Bilheimer DW, Raskin P and Grundy SM. Pathogenesis of hypertriglyceridemia in diabetes mellitus. The effect of improved glucose regulation. *Clin Res* 1980; 28(1): 319A.
  25. Nikkila EA and Kekki M. Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism* 1973; 22: 1-21.
  26. Howard BV, Reitman JS, Vasquez B, and Zech L. Very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Relationship to plasma insulin and free fatty acids. *Diabetes* 1983; 32: 271-76.
  27. Lewis B, Marcini M, Mattock M, Chait A, and Frazier TR. Plasma triglycerides and fatty acid metabolism in Diabetes Mellitus. *Eur J Clin Invest* 1972; 2: 445-53.
  28. Kissebah AH, Afarsi, Adams RW, and Wynn V. Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridemia in man. *Diabetologia* 1976; 12: 563-71.
  29. Pietri A, Dunn FL, and Raskin P. The effect of improved diabetic control of plasma lipid and lipoprotein levels. A comparison of conventional therapy and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 1980; 29: 1001-5.
  30. Dunn FL, Carroll PB, and Beltz WF. Treatment with artificial b-cell decreases very low density lipoprotein triglyceride synthesis in type I diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 661-7.
  31. Henry RR, Wiest-Ken TA, Scheaffer L, Kolterman OG, and Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and non diabetic subjects. *Diabetes* 1986; 35: 155-64.
  32. Taskinen MR, Beltz WF, Harper RM, et al. Effect of NIDDM on very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986; 35: 1268-77.
  33. Brunzell JD, Porte D Jr and Bierman EL. Abnormal lipoprotein-lipase-mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1979; 28: 901-7.
  34. Eckel RH, Prasad JE, Kern PA, Marshall S. Insulin regulation of adipose tissue lipoprotein lipase in cultured rat adipocytes. *Endocrinology* 1984; 114: 1665-71.
  35. Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 551-70.
  36. Krauss RM, Levy RI, Frederickson DS. Selective measurement of two lipase activities in post-heparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1974; 53: 1107-24.
  37. Pfeiffer MA, Brunzell JD, Best JD et al. The response of plasma triglyceride, cholesterol and lipoprotein lipase to treatment in non-insulin-dependent diabetic subjects without familial hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1983; 32: 525-31.
  38. Nikkila EA, Huttunen JK, and Ehnholm C. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 11-21.
  39. Pykalisto OJ, Smith RH, and Brunzell SD. Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal and diet induced activity. *J Clin Invest* 1975; 56: 1108-11.
  40. Baron H, Chen YI, and Reaven GM. Evidence for a new cause of defective plasma removal of very-low-

- density lipoproteins in insulin deficient rats. *Diabetes*; 1981; 30: 496-99.
41. Gabor J, Spain M. and Kalant N. Composition of serum very-low-density and high density lipoproteins in diabetes. *Clin Chem* 1980; 26: 1261-65.
  42. Taskinen MR, Nikkila EA. Lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle in insulindeficient human diabetes. Relation to high-density and very-low-density lipoproteins and response to treatment. *Diabetologia* 1979; 17: 351-56.
  43. Kern PA, Mandic A. and Eckel RII. Regulation of lipoprotein adipocytes. Relavance to hypertriglyceridemia of diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 1238-45.
  44. Glasgow AM, August GP. and Hung M. Relationship between control and serum lipids in juvenile onset diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 76-80.
  45. Lopes-Virella MF, Wohltman HJ, Loadholt GB, Buse MG. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia* 1981; 21: 216-23.
  46. Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS. and Gabby KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels. A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Eng J Med.* 1980; 302: 650-54.
  47. Briones ER, Mao SJT, Palumbo WM. et al. Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1984; 33: 42-49.
  48. Hiramatsu K, Bierman EL. and Chait A. Metabolism of low-density lipoprotein from patients with diabetic hypertriglyceridemia by cultured human skin fibroblast. *Diabetes* 1985; 34: 8-14.
  49. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Plasma low-density lipoprotein transport kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1983; 71: 655-7.
  50. Bunn HIF, Gabbay KH. and Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200: 21-27.
  51. Steinbrecher UP and Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes* 1984; 33: 130-134.
  52. Scheicher E, Olgemoller B, Schon J, Durst J, Wieland OII. Limited non enzymatic glycosylation of low-density lipoproteins does not alter its catabolism in tissue culture. *Biochim Biophys Acta* 1985; 846: 226-33.
  53. Rosenstock J, Vega GL, Raskin F. Effect of intensive diabetes treatment on low-density lipoprotein apolipoprotein B Kinetics in type I diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 393-7.
  54. Krone W, Naegele H, Behnke B. and Greten H. Opposite effects of insulin and catecholamines on LDL receptor activity in human mononuclear leucocytes. *Diabetes* 1988; 37: 1386-91.
  55. Mazière C, Marière JC, Mora L, Gardette J, Polonowski J. Epinephrine decreases low-density lipoprotein processing and lipid synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1978; 629: 292-99.
  56. Christensen NJ. Catecholamines and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1979; 16: 211-24.
  57. Lopes-Virella MF, Wohltman HJ, Loadholt GB, Buse MG. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia* 1981; 21: 216-23.
  58. Schectman G, Kaul S. and Kissebah AH. Effect of fish oil concentrate on lipoprotein composition in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1567-73.
  59. Wicocour PH, Durrington PN, Ishola M. et al. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1986; 1: 1176.
  60. Hughes TA, Cone JT, Fairclough P. Effect of insulin therapy on the lipoprotein profile of NIDDM. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 1, 63A.
  61. Lopes-Virella MF, Stone PG, Colwell JA. Serum high-density lipoprotein in diabetic patients. *Diabetologia* 1977; 13: 285-91.
  62. Kennedy AL, Lappin TRJ, Vavery TD et al. Relation of highdensity lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* 1978; 2: 1191-4.
  63. Biesbroeck RC, Albers JJ, Wehl PW. et al. Abnormal composition of high-density lipoproteins in non-insulindependent diabetics. *Diabetes* 1982; 31: 126-131.
  64. Taylor KG, Wright AD, Carter TJN. et al. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A<sub>1</sub> levels at diagnosis in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1981; 20: 535-39.
  65. Nikilla. Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in diabetes. In Jarrett (ed) *Diabetes and heart disease*. Elsevier Science Publishers. Amsterdam 1984; pp. 133-67.
  66. Witztum JL, Fisher, Pietro T, Steinbrecher UP, Elam RL. Nonenzymatic glucosylation of high-density lipoprotein accelerates its catabolism in Guinea pigs. *Diabetes* 1982; 31: 1029-32.
  67. Soltesz G, Molnar D, Klujber L, Kardos M. Relationship between metabolic control and plasma lipoprotein levels in diabetic children. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1982; 23: 75-83.
  68. Nikkila EA. High-density lipoproteins in diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 82-87.
  69. Agardh CD, Santor G, Nilsson-Ehle P. *Acta Med Scand* 1983; 213: 123-28.
  70. Feingold KR, Moser AH. Effect of hypocholesterolemia on cholesterol synthesis in small intestine of diabetic rats. *Diabetes* 1987; 36: 1223-9.
  71. Kaufmann RL, Assai JPh, Soeldner JS, Wilmshurst TEG. et al. Plasma lipid levels in diabetic children. Effect of diet restricted in cholesterol and saturated fat. *Diabetes* 1975; 24: 672-9.
  72. Mattson FII, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in plasma lipids and lipoproteins in man. *J*

- Lip Rs 1985; 26: 194-202.
73. *Huile d'Olive Communauté Economique Européenne. Une huile stable au chauffage. La Recherche* 1988; 19: 203-1158.
  74. *Derberg J, Bang HO, Hjerne N.* Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
  75. *Sanders TA, Sullivan DR, Reeve J, Thompson GR.* Triglycerides-lowering effect of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 459-65.
  76. *Nestel PJ, Connor WG, Reardon MF, et al.* Suppression of diets rich in fish oil of very-low-density lipoprotein in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 82-89.
  77. *Simons LA, Hickie JR, Balasubramanian S.* On the effect of dietary N-3 fatty acids (Max EPA) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1985; 54: 75-88.
  78. *Tamura Y, Hirai A, Terano T, Kumagai A, Yoshida S.* Effects of eicosapentaenoic acid on hemostatic function and serum lipids in humans. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leucotriene Res* 1985; 15: 265-67.
  79. *Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al.* Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Eng J Med* 1985; 312: 1210-16.
  80. *Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G.* Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 1980: 663-8.
  81. *Vaaler S, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K.* Diabetic control is improved by guar gum and wheat Oral supplementation. *Diabetic M* 1986; 3: 230.
  82. *Jones DB, Slaughter P, Lonsley S, et al.* Low-dose guar improves diabetic control *JR Soc Med.* 1985; 78: 546.
  83. *Delargy M, McGovern M, Johnson A, et al.* Glielazide: the effects on lipids in type II diabetes. *Ir J Med Sci* 1985; 154: 102.
  84. *Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL.* Diabetic lipemia, a form of acquired fat induced lipemia. *N Engl J. Med* 1967; 276: 427-33.
  85. *Sadur CN, Eckel RH.* Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase: use of the euglycemic clamp technique. *J Clin Invest* 1982; 69: 119-25.
  86. *Bieberdorf FA, Chemick SS, and Scov RO.* Effect of insulin and acute diabetes on plasma FFA and ketone bodies in the fasting rat. *J Clin Invest* 1970; 49: 1685-93.
  87. *Vlachocosta FM, Asmal AC, Ganda OP, Aoki TT.* The effect of strict control with the artificial beta-cell on plasma lipid levels in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1983; 6: 351-5.
  88. *Dunn FL, Pietri H, and Raskin P.* Plasma lipid and lipoprotein levels with continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1981; 95: 426-31.
  89. *Stout RW.* Diabetes and atherosclerosis. *N Engl. J Med,* 1979; 16: 141-50.
  90. *Shepherd J, Packard CJ, Bicker S, et al.* Cholestyramine promotes receptor mediated low-density lipoprotein catabolism. *N Eng J Med* 1980; 302: 1219-22.
  91. *Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I: Reduction of incidence of coronary heart disease. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering JAMA* 1984; 251: 351-74.
  92. *Crouse JR.* Hypertriglyceridemia: A contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am J Med* 1987; 83: 243-8.
  93. *Brown MS, Goldstein JL.* A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
  94. *The lovastatin Study Group II.* Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *JAMA* 1986; 256: 2829-34.
  95. *Illingworth DR.* Mevinolin plus colestipol in therapy for severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1984; 101: 598-604.
  96. *Kesaniemi YA, Grundy SM.* Influence of probucol on cholesterol and lipoprotein metabolism in man. *J Lip Res* 1984; 25: 780-790.
  97. *Atmeh RH, Stewart JM, Boag D, et al.* The hypolipidemic action of probucol. A study of its effects on high and low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1983; 24: 588-95.
  98. *Dujoune CA, Krehbiel P, Decourcey S, et al.* Probucol with colestipol in the treatment of hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 477-82.
  99. *Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, et al.* Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects. Clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* 1985; 34: 642-50.
  100. *Molnar GD, Berge KG, Rosevear JW, et al.* The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus. *Metabolism* 1964; 13: 181-9.
  101. *Vega GL, Grundy SM.* Gemfibrozil therapy in primary hypertriglyceridemia associated with coronary heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2398.
  102. *Kudo H.* Serum triglyceride levels of untreated diabetics in relation to vascular lesions and obesity. *Tohoku J Exp Med* 1969; 97: 47-56.
  103. *Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, and Kannel WB.* Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
  104. *Hulley SB, Rosemann RH, Bowol RD, Brand RJ.* Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglycerides and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1383-89.
  105. *Avogaro P, Bon GB, Cassolato G, Wuncil GB.* Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979; 1: 901-3.
  106. *Kesaniemi YA, Beltz WF, Grundy SM.* Comparisons of metabolism of apolipoprotein B in normal subjects,

- obese patients and patients with coronary heart disease. *J Clin Invest* 1985; 76: 586-95.
107. *Kannel WB, Castelli WP, and Gordon T.* Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *An Intern Med* 1979; 90: 85-91.
108. *Zilvermit DB.* Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-85.
109. *Fein FS, and Schener J.* Heart disease in diabetes. In *Diabetes Mellitus. Theory and Practice.* Ellemberg M, and Rifkin H. Eds. New York Medical Examination Publishing Company 1983; p. 851-63.

**Πρόσθετοι όροι**

Διαβήτης

Λιπίδια

Υπερλιπιδαιμίας

**Key words**

Diabetes mellitus

Lipids

Hyperlipidemia