

Κετόνες - Τροφή για την Καρδιά

✦ **Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου**

Παθολόγος με Εξειδίκευση στον Διαβήτη, Επιμελήτρια Β', Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν. Πειραιά "Τζάνειο"

Ανδρέας Ι. Μελιδώνης

Συντ. Διευθυντής Διαβητολογικού & Καρδιομεταβολικού Κέντρο, Νοσοκομείο Metropolitan, Ν. Φάληρο

Νικόλαος Λ. Κατσιλάμπρος

Ομ. Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Πειραματικό Εργαστήριο «ΝΣ Χρηστέας», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό, ότι τα κετονικά σώματα αποτελούν ένα ζωτικής σημασίας ενεργειακό υπόστρωμα για τον εγκέφαλο, σε συνθήκες αστίας, με επακόλουθο την απουσία του βασικού ενεργειακού υποστρώματος του εγκεφάλου, της γλυκόζης. Σημειώνεται ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος διαθέτει την ικανότητα να οξειδώνει τη γλυκόζη, αλλά όχι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Παρά ταύτα, υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος, σε συνθήκες αστίας, τα κετονικά σώματα, που προέρχονται από το μεταβολισμό των ελεύθεων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Έτσι παράγονται επαρκή ποσά τριφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine triphosphate, ATP)¹. Στην καρδιά ο ενεργειακός μεταβολισμός εξαρτάται κυρίως από την παρουσία ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκόζης, ενώ τα κετονικά σώματα και τα αμινοξέα διαδραματίζουν δευτερεύοντα ρόλο¹. Ωστόσο, σε συνθήκες καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) ο ενεργειακός μεταβολισμός εξαρτάται, σε σχετικά μεγάλο βαθμό, από την κατανάλωση των κετονικών σωμάτων, και κυρίως του β-υδροξυβουτυρικού οξέος και της ακετόνης².

Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), λόγω της παρουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη, ο ενεργειακός μεταβολισμός της καρδιάς στρέφε-

ται, σχεδόν αποκλειστικά, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα ως πηγή ενέργειας³. Από την άλλη πλευρά, η «διαβητική καρδιά» χαρακτηρίζεται από αυξημένη περιεκτικότητα λιπιδίων (καρδιακή στεάτωση), με αποτέλεσμα την οξειδωτική καταπόνηση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην εμφάνιση της διαβητικής καρδιομυοπάθειας, καθώς και στην απώλεια του φαινομένου της ισχαιμικής επαναιμάτωσης, με δυσμενείς επιπτώσεις για το μυοκάρδιο⁴.

Τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών δοκιμών έδειξαν εξαιρετικά οφέλη με τη χρήση μιας νέας κατηγορίας αντιδιαβητικών παραγόντων, των αναστολέων του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)⁵. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς, ο οποίος σχετίζεται με τα εξαιρετικά καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη της θεραπείας με αναστολείς SGLT2, είναι η ήπια κέτωση που αυτά προκαλούν⁵. Αυτές οι ουσίες αυξάνουν την παραγωγή κετονικών σωμάτων στο ήπαρ, λόγω αύξησης των επιπέδων της γλυκαγόνης και μείωσης των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα⁵.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των κυριότερων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με το ρόλο των κετονικών σωμάτων στον ενεργειακό μεταβολισμό της καρδιάς, καθώς

και της επίδρασης της θεραπείας με αναστολείς SGLT2.

2. Κετονικά σώματα

Η κετογένεση είναι ως γνωστόν η βιοχημική διαδικασία μετασχηματισμού του λίπους σε υποστρώματα ενέργειας, που ονομάζονται κετονικά σώματα. Στην εξελικτική ιστορία του ανθρώπινου είδους υπήρξαν περίοδοι περιστασιακής έλλειψης τροφής ή και λιμοκτονίας, όπου η επιβίωση, μέχρι την ανεύρεση και πάλι τροφής στηρίχθηκε στο μηχανισμό της κετογένεσης. «Ο μεταβολισμός του υποστρώματος στο φυσιολογικό ανθρώπινο σώμα είναι ευέλικτος. Τα σώματά μας έχουν εξελιχθεί, ώστε να χρησιμοποιούν διαφορετικές πηγές καυσίμων ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους»⁶.

Τα κετονικά σώματα, όπως ήδη σημειώθηκε, περιλαμβάνουν τρία υδατοδιαλυτά μόρια, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, το ακετοξικό οξύ και την ακετόνη, τα οποία παράγονται στο ήπαρ σε συνθήκες δίαιτας με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (κετογόνος δίαιτα), σε νηστεία, παρατεταμένη άσκηση ή σε πρωτοδιάγνωση ή κακώς ρυθμιζόμενο ΣΔ τύπου¹⁷. Τα κετονικά σώματα είναι οργανικά οξέα μικρής αλύσου, με τέσσερα άτομα άνθρακα, είναι υδατοδιαλυτά και μεταφέρονται χωρίς ενεργειακή δαπάνη στην κυκλοφορία, ενώ περνούν ελεύθερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω των μεταφορέων μονοκαρβοξυλικού οξέος (monocarboxylic acid transporters, MCT). Η «αυθόρμητη» (μη ενζυμική) αποκαρβοξυλίωση του ακετοξικού οξέος σχηματίζει την ακετόνη⁸. Κατά τη διάρκεια καταστάσεων οξειδωτικής καταπόνησης, όπως είναι η άσκηση, η νηστεία και η οξεία νόσηση, ο σχηματισμός κετονικών σωμάτων στο ήπαρ διεγείρεται από τα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων και τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα της πυλαίας φλέβας. Στις παραπάνω συνθήκες, οι συγκεντρώσεις του κύριου κετονικού σώματος, του β-υδροξυβουτυρικού οξέος, μπορεί να αυξηθούν από σχεδόν μηδέν σε άνω των 5 mmol/L, αποτελώντας μια σημαντική πηγή ενεργειακού καυσίμου^{1,8}.

Το ανθρώπινο ήπαρ μπορεί να παράγει έως 300 g κετονικών σωμάτων την ημέρα⁹. Η κετογέ-

νεση λαμβάνει χώρα, αν και σε πολύ μικρότερο βαθμό, στα αστροκύτταρα, το νεφρικό επιθήλιο, το επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς και το εντερικό επιθήλιο. Παρουσία τροφής, τα κετονικά σώματα παρέχουν περίπου το 5% των συνολικών ενεργειακών απαιτήσεων του σώματος, ποσοστό το οποίο αυξάνεται σε περίπου 20% σε συνθήκες νηστείας, ενώ σε παρατεταμένη νηστεία τα κετονικά σώματα μπορούν να καλύψουν περισσότερα από τα δύο τρίτα των ενεργειακών αναγκών του εγκεφάλου¹⁰. Τα κετονικά σώματα υπάρχουν συνεχώς σε μικρή συγκέντρωση στην κυκλοφορία (0,1 μm/L), αυξάνονται σε περιόδους μειωμένης σίτισης, μειωμένης πρόσληψης υδατανθράκων και σε έντονη ή παρατεταμένη άσκηση¹¹. Σε πλήρη νηστεία μπορεί να φθάσουν σε 7–8 mmol/L, σε αντίθεση με την κετοξέωση, όπου αυξάνονται στο πολλαπλάσιο (έως 25 mmol/L)¹². Είναι χαρακτηριστικό, ότι τα επίπεδα των κετονικών σωμάτων στο πλάσμα είναι περίπου 0.1 mM, παρουσία τροφής, ενώ ανέρχονται σε 1 mM μετά από 24 ωρη νηστεία ή παρατεταμένη άσκηση¹³.

Είναι, επίσης, σημαντικό το γεγονός, ότι η οξείδωση των κετονικών σωμάτων αποδίδει περισσότερο ATP ανά g, σε σύγκριση με τη γλυκόζη, και για αυτό οι εν λόγω ουσίες έχουν χαρακτηριστεί ως «σούπερ καύσιμα»¹³.

Κετογόνες δίαιτες

Οι κετογόνες δίαιτες είναι δίαιτες πολύ χαμηλών υδατανθράκων, επαρκούς πρωτεΐνης, με πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, που επάγουν την κετογένεση. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών διερευνά τις πιθανές θεραπευτικές τους δράσεις σε πολλά νοσήματα.

Η πρόσληψη υδατανθράκων και η επακόλουθη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης αναστέλλει τη λιπόλυση και προάγει την αποθήκευση λίπους⁶. Αντίστροφα, η δραστική μείωση των υδατανθράκων σε ≤ 50 g/ημέρα μειώνει την κυκλοφορούσα ινσουλίνη, επιφέροντας το αντίθετο αποτέλεσμα. Με την πρόοδο της κετογόνου δίαιτας γίνεται μια σταδιακή προσαρμογή του μεταβολισμού στις νέες ενεργειακές συνθήκες. Μετά 3-4 εβδομάδες η κατάσταση προσομοιάζει με εκείνη που παρατηρείται

σε πλήρη νηστεία¹.

Η εφαρμογή κετογόνων διαιτών, για τη μείωση του σωματικού βάρους, χρονολογείται τουλάχιστον από το 1860, και προτείνεται ως θεραπεία επιλογής στο εγχειρίδιο του William Osler στις αρχές του 1900. Κατά τη δεκαετία του 1970, οι κετογόνες δίαιτες έγιναν ευρύτερα γνωστές μέσω της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων της ακραίας, και μη ευρύτερα παραδεκτής, δίαιτας Atkins⁴. Εν τούτοις, κατά τα τελευταία 15 έτη, πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες και ανασκοπήσεις επιβεβαιώνουν τη σχετική ασφάλεια, τουλάχιστον στη βραχυχρόνια εφαρμογή τους, αλλά και την καλή βραχυ- και μεσοπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους⁵.

Οι μηχανισμοί της επίδρασης, στο σωματικό βάρος των κετογόνων διαιτών δεν είναι πολύ καλά αποσαφηνισμένοι. Με βάση τα ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται ότι οι κετογόνες δίαιτες προκαλούν μείωση της πείνας μέσω μηχανισμών κορεσμού από τις πρωτεΐνες της τροφής, μέσω επίδρασης στις ορμόνες που ελέγχουν την όρεξη και μέσω άμεσης δράσης των κετονικών σωμάτων⁶.

Η κετογόνος δίαιτα θεωρείται ως «το πλέον αξιόπιστο παράδειγμα διατροφικής θεραπείας, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένες νευρολογικές παθήσεις»^{17,18}. Η κετογόνος δίαιτα και τα κετονικά σώματα φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση πολλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών, χωρίς ακόμη όμως οι μηχανισμοί νευροπροστασίας που ασκούν να έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Εκτός από την ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία, όπου η κετογόνος δίαιτα έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, ορισμένες ανασκοπήσεις και μελέτες δείχνουν επίσης πιθανό όφελος στη νόσο του κινητικού νευρώνα, σε νευροτραύμα, εγκεφαλικές κακώσεις, σκλήρυνση κατά πλάκας και ημικρανία^{17,19}.

3. Κετονικά σώματα και καρδιά

Στον ενήλικα, η καρδιά καταναλώνει περισσότερη ενέργεια - περίπου 400 kcal/kg μυοκαρδιακού ιστού/ημέρα - από οποιονδήποτε άλλο ιστό. Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (τόσο σε μη εστεροποιημένη όσο και σε εστεροποιημένη μορφή) και οι υδατάνθρακες (γλυκόζη και λακτόζη)

αποτελούν τη βασική πηγή ενέργειας. Σημειώνεται ότι η οξειδωσή τους αντιπροσωπεύει περίπου το 90% της καρδιακής παραγωγής ATP, με το μεταβολισμό των κετονικών σωμάτων και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου να αποτελούν εναλλακτική πηγή ενέργειας για τον καρδιακό μυ^{13, 20}. Συγκεκριμένα, σε συνηθισμένες συνθήκες διατροφής, η κύρια πηγή ενέργειας των καρδιομυοκυττάρων είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία παρέχουν το 60% των απαιτήσεων σε ATP του μυοκαρδίου με τη β-οξειδωση^{13, 20}. Το υπόλοιπο 40% των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε ATP παρέχεται από την οξειδωση της γλυκόζης. Όμως, οι παραπάνω αναλογίες των πηγών ενέργειας των καρδιομυοκυττάρων αλλάζουν σημαντικά, ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν, όπως είναι η άσκηση και η ασιτία. Επιπλέον, όταν η ισορροπία των μιτοχονδριακών οξειδωτικών μεταβολικών διεργασιών των καρδιομυοκυττάρων επηρεαστεί, όπως σε συνθήκες υποξίας, η κύρια πηγή του ATP μετατοπίζεται από την β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στον καταβολισμό της γλυκόζης. Αυτή η μεταβολική προσαρμογή, κατά τη διάρκεια της υποξίας, οφείλεται στο γεγονός, ότι η οδός της γλυκόλυσης μπορεί να λειτουργήσει ακόμη και υπό αναερόβιες συνθήκες. Ωστόσο, καθώς η απόδοση της παραγωγής του ATP, μέσω γλυκόλυσης, είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη του μιτοχονδριακού οξειδωτικού μεταβολισμού, απαιτούνται πιο αποτελεσματικές πηγές ενέργειας^{13, 20}. Τα κετονικά σώματα αποτελούν ένα ευνοϊκό υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας, καθώς η μετατροπή τους σε ακετυλο-συνένζυμο Α είναι πολύ πιο εύκολη, σε σύγκριση με τη μετατροπή των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκόζης^{13, 20}.

Η ΚΑ σχετίζεται με μεταβολές στην κατανάλωση των ενεργειακών υποστρωμάτων²¹, καθώς χαρακτηρίζεται από μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης δραστηριότητας των συμπλεγμάτων αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και της σύνθεσης ATP²².

Είναι γνωστό, ότι η συγκέντρωση των κετονικών σωμάτων στο πλάσμα είναι αυξημένη στην ΚΑ και συσχετίζεται θετικά με την πίεση πλήρωσης²³. Πράγματι, σε ασθενείς με ΚΑ βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των ενεργειακών δαπανών του

μυοκαρδίου και των επιπέδων του β-υδροξυβουτυρικού οξέος και της ακετόνης, οδηγώντας στο συμπέρασμα, ότι τα κετονικά σώματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες σε ασθενείς με ΚΑ²⁴. Δεδομένα, τόσο από ανθρώπους όσο και από πειραματικά μοντέλα, επιβεβαιώνουν τη χρήση των κετονικών σωμάτων ως καρδιακού ενεργειακού υποστρώματος σε συνθήκες ισχαιμίας. Η συγγέντησή τους αυξάνεται, λόγω της κετογένεσης που επάγεται από την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και την αυξημένη λιπόλυση⁴.

Η σημασία της κατανάλωσης των κετονικών σωμάτων από το μυοκάρδιο στην ΚΑ έχει αποδειχθεί σε πειραματικό μοντέλο ποντικών Cre-lox BDH1-KO, των οποίων οι καρδιές δεν είχαν την ικανότητα οξειδωσης του β-υδροξυβουτυρικού (και όχι ακετοξικού οξέος)²⁵. Οι καρδιές των ποντικών BDH1-KO παρουσίασαν αυξημένο στρες νηστείας και παθολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση μετά από υπερφόρτωση πίεσης/ισχαιμική βλάβη (απολίπωση της αορτής/έμφραγμα του μυοκαρδίου), σε σύγκριση με τις καρδιές ποντικών που εκφράζουν το γονίδιο BDH1 και είναι ικανές να χρησιμοποιήσουν το β-υδροξυβουτυρικό οξύ.

Η κέτωση αποτελεί πολύ συχνό εύρημα στο ΣΔ τύπου 1. Συνεπώς, οι αυξημένες συγκεντρώσεις κετονικών σωμάτων, στο πλάσμα αυτών των ατόμων, συνεπάγεται αύξηση της διαθεσιμότητας στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς. Επίσης, στο ΣΔ παρατηρείται αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ως αποτέλεσμα της αυξημένης λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό. Δεδομένου του ανταγωνισμού μεταξύ αυτών των ενεργειακών υποστρωμάτων²⁶ δεν είναι απόλυτα σαφές ποιο κυριαρχεί στον καρδιακό μεταβολισμό παρουσία ΣΔ. Υπάρχουν, ωστόσο, σημαντικές ενδείξεις, ότι η κατανάλωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξάνεται στη διαβητική καρδιά, σε βάρος της πρόσληψης γλυκόζης²⁷, και μάλιστα εκτιμάται, ότι η χρήση ελεύθερων λιπαρών οξέων του μυοκαρδίου αντιστοιχεί σε ποσοστό > 90% των απαιτήσεων σε ATP από το διαβητικό μυοκάρδιο²⁸. Τα ανωτέρω έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση στεάτωσης και την οξειδωτική καταπόνηση⁴ του μυοκαρδίου, που αποτελούν τους κύριους αιτιολογικούς παρά-

γοντες εμφάνισης διαστολικής δυσλειτουργίας της καρδιάς και τελικά διαβητικής καρδιομυοπάθειας.

Αντίθετα, έχει προταθεί, ότι η αυξημένη κατανάλωση των κετονικών σωμάτων από την καρδιά, στα άτομα με ΣΔ, αντιπροσωπεύει έναν προσαρμοστικό μηχανισμό, με στόχο την καλύτερη καρδιακή λειτουργία.

Μία άλλη μελέτη έδειξε την παρουσία θετικής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του Β νατριουρητικού πεπτιδίου (B-type natriuretic peptide, BNP) και των επιπέδων των κετονικών σωμάτων στο μυοκάρδιο. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη θεωρία, ότι η κατανάλωση από το μυοκάρδιο των κετονικών σωμάτων αυξάνεται με την επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας²⁹. Είναι ενδιαφέρον και εντυπωσιακό το γεγονός ότι η έγχυση 3-υδροξυβουτυρικού οξέος προκαλεί μείωση της πρόσληψης γλυκόζης και αύξηση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο³⁰.

4. Κετονικά σώματα και αναστολείς SGLT2

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων, που εκτός από τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος έχουν σημαντικές πλειοτρόπες δράσεις. Συγκεκριμένα, έχουν δείξει καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με ΣΔ2. Η αναστολή του SGLT2 προκαλεί γλυκοζουρία, η οποία με αυτόν τον τρόπο μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη μείωση του επιπέδου ινσουλίνης και την αύξηση του επιπέδου γλυκαγόνης στην κατάσταση νηστείας⁵.

Οι αναστολείς SGLT2 έδειξαν, επίσης, καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με ΣΔ2, που αποδίδεται στην αύξηση της κατανάλωσης λιπιδίων αντί γλυκόζης. Επιπλέον, σημειώνεται ότι τα εν λόγω φάρμακα αυξάνουν την παραγωγή κετονικών σωμάτων στο ήπαρ, λόγω αύξησης των επιπέδων της γλυκαγόνης και μείωσης της ινσουλίνης. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός, ο οποίος σχετίζεται με τα σημαντικά καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη, σε ασθενείς με ΣΔ2, που θεραπεύονται με αναστολείς SGLT2, είναι το γεγονός, ότι η προκαλούμενη ήπια κέτωση έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ευαισθησίας στην περιφερική ινσουλίνη, τη μείωση της υπερινσουλιναιμίας καθώς και τη μείωση της έκκρισης της

ενδογενούς ινσουλίνης. Απαιτείται, όμως, προσοχή, καθόσον οι ασθενείς με ΣΔ2, που λαμβάνουν αναστολείς SGLT2, έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης, στην περίπτωση κατά την οποία ακολουθούν χαμηλής περιεκτικότητας δίαιτα σε υδατάνθρακες. Ως εκ τούτου, η εφαρμογή κετογόνου δίαιτας αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν τα συγκεκριμένα φάρμακα⁵.

Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μειώνονται (όπως συμβαίνει στη νηστεία ή στη θεραπεία με αναστολείς SGLT2), τα κύτταρα χρησιμοποιούν την οξείδωση των λιπιδίων για να παράγουν ενέργεια. Το τελικό προϊόν της διαδικασίας αυτής είναι το ακετυλο-συνένζυμο Α, το οποίο μπορεί είτε να εισέλθει στον κύκλο του Krebs και να οξειδωθεί (οδός η οποία διαταράσσεται στο ΣΔ) είτε να μετατραπεί σε κετονικά σώματα όπως ακετοξικό ή β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Επιπλέον, στο ΣΔ αυξάνεται η λιπόλυση στα λιποκύτταρα, λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα προκύπτοντα ελεύθερα λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε ακετυλο-συνένζυμο Α μέσω β-οξείδωσης στο ήπαρ και μετά σε κετονικά σώματα, με αποτέλεσμα μια μεταβολική κατάσταση που μοιάζει με παρατεταμένη νηστεία³¹. Επιπλέον, η αύξηση της οξείδωσης των λιπιδίων ενδέχεται να μειώνει τα επίπεδα τοξικών ενδοκυτταρικών μεταβολικών (όπως ακυλο-CoAs, διακυλγλυκερόλη και κεραμίδια), οδηγώντας σε βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και στη λειτουργία των β-κυττάρων³². Αυτές οι επιδράσεις μπορεί, επί-

σης, να οδηγήσουν σε μείωση της ηπατικής και καρδιακής στεάτωσης³⁴.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα πτυχή είναι, ότι τα κετονικά σώματα έχουν, όπως προαναφέρθηκε, χαρακτηριστεί ως «σούπερ καύσιμα». Ειδικότερα, η ολική καύση 100 g ακετοξικού ή υδροξυβουτυρικού συνεπάγεται την παραγωγή 9.400 g και 10.500 g ATP, αντίστοιχα, ενώ 100 g γλυκόζης μόνο 8.700 g ATP. Σε πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια φαίνεται ότι ο καρδιακός μυς, σε περιπτώσεις υπερτροφικής ΚΑ, μετατοπίζει την ενεργειακή του ομοιοστασία στα κετονικά σώματα, εύρημα το οποίο ανοίγει νέες ερευνητικές προοπτικές⁵.

Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ είναι ένα "σούπερ καύσιμο", το οποίο όταν παράγεται σε μικρές ποσότητες μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα κύτταρα του μυοκαρδίου (και τα νεφρικά κύτταρα), με αποτέλεσμα τη μείωση της οξείδωσης και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο και τη βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς και των νεφρών³³. Επιπλέον, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ συμβάλλει στη βελτίωση κατά 24% της καρδιακής αποδοτικότητας, στην ευόδωση της μιτοχονδριακής βιογένεσης και στη σταθεροποίηση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα ενίσχυση του αντιαρρυθμικού δυναμικού του μυοκαρδιακού κυττάρου^{34,35}. Τα παραπάνω έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί για την εξήγηση της καρδιοπροστατευτικής δράσης των αναστολέων SGLT2, όπως αυτή φάνηκε στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS³⁶. ■

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα κετονικά σώματα δεν αποτελούν απλώς προϊόντα του μεταβολισμού, αλλά κατέχουν βασικό ρόλο στην παροχή ενέργειας σε ζωτικά όργανα, όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές συνθήκες. Επιπλέον, πρόσφατα, με βάση τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών με νεό-

τερους αντιδιαβητικούς παράγοντες, έγινε κατανοητός ο ρόλος των κετονικών σωμάτων στην παροχή ενέργειας στο μυοκάρδιο, σε συνθήκες καρδιακής ανεπάρκειας. Συνεπώς, ανοίγονται νέες προοπτικές, με τα κετονικά σώματα να έχουν βασικό ρόλο στη διαχείριση των καρδιακών παθήσεων, ως ενεργειακά υποστρώματα.

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cahill FG Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1-22.
2. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for Intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial Ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation.* 2016;133:706-16.
3. Chong CR, Clarke K, Levelt E. Metabolic Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113:422-30.
4. Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT et al. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(1):44-52.
5. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20:725-9.
6. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; i:785-9.
7. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab.* 2017;25:262-84.
8. Kalapos MP. On the mammalian acetone metabolism: From chemistry to clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1621:122-39.
9. Koeslag JH, Noakes TD, Sloan AW. Post-exercise ketosis. *J Physiol.* 1980;301:79-90.
10. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Investig.* 1967;46:1589-95.
11. Robison AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev.* 1980;60:143-87.
12. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation.* 2016;133:698-705.
13. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58.
14. Anonymous. A critique of low-carbohydrate ketogenic weight reduction regimens: A review of Dr Atkins' diet revolution. *JAMA.* 1973; 224:1415-9.
15. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:2092-107.
16. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:44-55.
17. Staffstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol.* 2012;3:59.
18. Vlachos D, Katsilambros N. Ketogenic diets: History, physiology, current perspectives. *Archives of Hellenic Medicine.* 2019;36:611-22.
19. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2018; 15:1018-31.
20. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356:1140-51.
21. Karwi QG, Uddin GM, Ho KL, Lopaschuk GD. Loss of metabolic flexibility in the failing heart. *Front.* 2018;5:68.
22. Quigley AF, Kapsa RM, Esmore D, Hale G, Byrne E. Mitochondrial respiratory chain activity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2000; 6: 47-55.
23. Kupari M, Lommi J, Ventila M, Karjalainen U. Breath acetone in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 1076-8.
24. Du Z, Shen A, Huang Y, Su L, Lai W, Wang P, et al. 1H-NMR-based metabolic analysis of human serum reveals novel markers of myocardial energy expenditure in heart failure patients. *PLoS One.* 2014;9:e88102.
25. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI insight.* 2019;4:21.
26. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J-Clin-Invest.* 1983;72:1737-47.
27. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27:169-79.
28. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia-and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61:21-8.
29. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Shono M, Kugimiya F, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metab. Clin Exp.* 2017;77:65-72.
30. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Søndergaard E, Vendelbo MH, Christensen N, et al. Ketone Body Infusion With 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005066.
31. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420.
32. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol.*

- Metab. 2004;89:463-78.
33. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14.
 34. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H1060-76.
 35. Shimazu T, Hirshey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339:211-4.
 36. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018;114:12-8.



Νέγρος που δέχεται επίθεση από λεοπάρδαλη

Henri Rousseau