



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Σχέση Σύστασης Σώματος και
Ινσουλινοαντίστασης σε Υγιείς Γυναίκες

Ιωάννα Ράπτη

Τριμελής Επιτροπή

Σταύρος Α. Κάβουρας

Μαρία Γιαννακούλια

Γιώργος Κρανίου

Αθήνα, 2004

ΠΤΥ
ΡΑΠ



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Σχέση Σύστασης Σώματος και Ινσουλινοαντίστασης σε Υγιείς Γυναίκες

Ιωάννα Ράπτη

Τριμελής Επιτροπή

Σταύρος Α. Κάβουρας

Μαρία Γιαννακούλια

Γιώργος Κρανίου

Αθήνα, 2004

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα άτομα που μου στάθηκαν και με βοήθησαν στην εκπόνηση της πτυχιακής μου μελέτης. Αρχικά, οφείλω πολλές ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Σταύρο Κάβουρα, Λέκτορα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, τόσο για την ανάθεση του θέματος της πτυχιακής, όσο και για τη σημαντική βοήθεια και καθοδήγηση που μου προσέφερε. Επίσης, εξαιρετικά πολύτιμη ήταν η συμβολή του κ. Κωνσταντίνου Αναστασίου στο σχεδιασμό, την οργάνωση και την πραγμάτωση τόσο του πειραματικού, όσο και του θεωρητικού μέρους της μελέτης. Θα ήταν παράλειψή μου αν δεν τον ευχαριστούσα και για την ηθική υποστήριξη και την πολύ καλή συνεργασία μας.

Συμπερασματικά, το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής δείχνει ότι ακόμη και άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ μπορούν να παρουσιάσουν σημαντικές διακυφανότητες στην αναδόμηση στην κρούση, όταν το επίπεδο σημαντικού λίπους είναι αυξημένο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η μειωμένη απόκριση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται ραγδαία. Η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών και άλλων νοσημάτων, ενώ υπάρχει σαφής σχέση και με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία μπορεί να εκτιμηθεί από το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), αλλά έχει βρεθεί μια αναντιστοιχία μεταξύ αυτού και του σωματικού λίπους. Έτσι, άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ μπορεί να έχουν αυξημένο σωματικό λίπος.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του αυξημένου σωματικού λίπους στην ινσουλινοαντίσταση σε υγιείς γυναίκες, ηλικίας 18-35 ετών, με φυσιολογικό ΔΜΣ. Στην έρευνα συμμετείχαν 32 γυναίκες, οι οποίες διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με το ποσοστό σωματικού λίπους. Ως όριο διαχωρισμού θεωρήθηκε το 30% σωματικό λίπος. Το σωματικό λίπος προσδιορίστηκε με απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη από τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης στη φάση νηστείας ή κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.

Η ομάδα με το υπερβάλλον σωματικό λίπος παρουσίασε υψηλότερες τιμές περιφέρειας μέσης και ισχίων και άλιπης μάζας σώματος. Αν και οι δύο ομάδες παρουσίασαν παρόμοιες τιμές γλυκόζης ορού και ινσουλίνης στη φάση νηστείας και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, ωστόσο η ομάδα με το υψηλότερο σωματικό λίπος παρουσίασε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές ευαισθησίας στην ινσουλίνη, έτσι όπως αυτή εκτιμήθηκε με το λόγο ινσουλίνης/ γλυκόζη νηστείας και το ομοιοστατικό μοντέλο.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι ακόμα και άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ μπορούν να παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, όταν τα επίπεδα σωματικού λίπους είναι αυξημένα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Ορισμός ινσουλινοαντίστασης, διαγνωστικά κριτήρια και μέθοδοι εκτίμησής της	2
Παθοφυσιολογία της ινσουλινοαντίστασης	17
Σχέση ινσουλινοαντίστασης και παχυσαρκίας (Σωματικού Λίπους)	32
Δείκτες παχυσαρκίας: Δείκτης Μάζας Σώματος και ποσοστό σωματικού λίπους	39
Σκοπός της μελέτης	42
II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	43
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	47
Α) Χαρακτηριστικά του δείγματος	47
Β) Αποτελέσματα γλυκόζης και ινσουλίνης	49
Γ) Αξιολόγηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη	52
Δ) Παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη	55
IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	57
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	67

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας με σοβαρές συνέπειες που περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νοσημάτων όπως καρδιαγγειακών και νόσων των περιφερικών αγγείων ^{4, 60}. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II να θεωρείται μία από τις κυριότερες αιτίες αύξησης της θνησιμότητας παγκοσμίως ⁶⁰.

Η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στις μέρες μας αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς και έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας. Σύμφωνα με στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ⁸¹ το 2000 τα άτομα με διαβήτη ήταν παγκοσμίως 176.525.312 ενώ η εκτίμηση του αριθμού των ατόμων για το 2030 είναι 370.023.002. Για την Ελλάδα τα αντίστοιχα νούμερα είναι 853.246 το 2000 και 1.077.022 η εκτίμηση για το 2030.

Εκτός από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, παρουσιάζεται αύξηση και στη συχνότητα εμφάνισης της ινσουλινοαντίστασης, η οποία είναι επίσης υπεύθυνη για εμφάνιση καρδιαγγειακών διαταραχών, διαταραχών στο λιπιδαιμικό προφίλ και υπέρτασης, καθώς και για την αύξηση της νοσηρότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα ⁶⁰. Η παχυσαρκία από μόνη της, ως ανεξάρτητος παράγοντας, φαίνεται ότι είτε προκαλεί, είτε επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη ^{4, 11}. Ο όρος «αντίσταση στην ινσουλίνη» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την μειωμένη απόκριση των ιστών-στόχων (ηπατοκύτταρα, λιποκύτταρα, μυϊκά κύτταρα) στη δράση της ινσουλίνης.

Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης είναι σαφής ^{11, 39} παρόλο που ο μηχανισμός αυτής της σχέσης δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Επομένως, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας επιφέρει και αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ινσουλινοαντίστασης. Σήμερα, περισσότεροι από 1 δισεκατομμύριο ενήλικοι είναι παχύσαρκοι και τουλάχιστον 300 εκατομμύρια από

αυτούς είναι κλινικά παχύσαρκοι παγκοσμίως⁸². Η πιθανότητα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αυξάνει δραστικά με την αύξηση του σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, 85% των ατόμων με διαβήτη είναι διαβητικοί τύπου II και από αυτούς το 90% είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι⁸². Πέρα όμως από το αυξημένο σωματικό βάρος, το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους, ιδιαίτερα όταν είναι καταμεμημένο γύρω από την κοιλιακή χώρα (σπλαγχνική ή κοιλιακή παχυσαρκία) επηρεάζει θετικά την εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης^{8, 13, 39, 42}.

Η συσχέτιση της παχυσαρκίας (αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους) με την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει μελετηθεί κυρίως σε υπέρβαροι και παχύσαρκα άτομα (Δείκτης Μάζας Σώματος $> 25\text{kg/m}^2$), ενώ ανεπαρκής είναι η έρευνα του θέματος σε άτομα με φυσιολογικό βάρος (Δείκτης Μάζας Σώματος $< 25\text{kg/m}^2$) που μπορεί όμως να έχουν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους. Για το λόγο αυτό, στόχος της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της συσχέτισης του αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε υγιείς γυναίκες με φυσιολογικό Δείκτη Μάζας Σώματος.

Ορισμός ινσουλινοαντίστασης, διαγνωστικά κριτήρια και μέθοδοι

εκτίμησής της

Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη μειωμένη απόκριση των ιστών στη δράση της ορμόνης ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε ανεπαρκή διάθεση της γλυκόζης στους μυς και στα λιποκύτταρα, καθώς και σε αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης, λειτουργίες που φυσιολογικά εκτελούνται από την ινσουλίνη³³.

Η ινσουλίνη, φυσιολογικά, διεγείρει κυρίως τα μυϊκά κύτταρα, αλλά και τα λιποκύτταρα, ώστε να προσλαμβάνουν γλυκόζη από το αίμα. Ταυτόχρονα, προάγει την αποθήκευση της γλυκόζης υπό μορφή γλυκογόνου στα μυϊκά και ηπατικά κύτταρα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ηπατικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη χωρίς τη βοήθεια της ινσουλίνης, αλλά στη συνέχεια την αποθηκεύουν υπό μορφή γλυκογόνου ή τη μεταβολίζουν για παραγωγή ενέργειας, απαραίτητως με την παρουσία ινσουλίνης. Παράλληλα, η ινσουλίνη προάγει στα ηπατικά κύτταρα και στα λιποκύτταρα τη σύνθεση, από την προσλαμβανόμενη γλυκόζη, εστεροποιημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων (τριγλυκεριδίων) και την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων αυτών στα λιποκύτταρα. Ακόμα, η οξείδωση της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας στα μυϊκά κύτταρα, στα ηπατικά κύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα εξαρτάται από την παρουσία ινσουλίνης. Τέλος, η ινσουλίνη δρα κατά την μεταγραφή και μετάφραση του RNA και προάγει τη μετάφραση των πρωτεϊνών, ενώ παρουσιάζει και αυξητικές ιδιότητες, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Τα κύτταρα στόχοι της ινσουλίνης, που διεγείρονται από αυτήν για την εκτέλεση συγκεκριμένων λειτουργιών, δέχονται τη διέγερση μέσω των ειδικών υποδοχέων που διαθέτουν. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης είναι πρωτεϊνικοί σχηματισμοί και εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου συντίθενται, καταστρέφονται και αναπαράγονται.

Όταν, λοιπόν, παρουσιάζεται ανισορροπία μεταξύ παραγωγής και διάθεσης της γλυκόζης, το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και, σε προχωρημένο στάδιο, διαβήτη ⁶⁰. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί, ενώ επιτείνεται περαιτέρω και από την παχυσαρκία και τον καθιστικό τρόπο ζωής ⁶⁰. Κατά τα πρώτα στάδια της αντίστασης στην ινσουλίνη, παρατηρείται μια αύξηση της δράσης των β-κυττάρων του παγκρέατος, οδηγώντας σε υπερινσουλιναιμία, δηλαδή αύξηση στη συγκέντρωση της

ινσουλίνης στο πλάσμα. Αυτή η αύξηση λειτουργεί αντιρροπιστικά αρχικά και επαναφέρει τα επίπεδα της γλυκόζης στα φυσιολογικά όρια. Όταν, όμως, η υπερινσουλιναιμία δεν μπορεί πλέον να διατηρήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, εξισορροπώντας την υπεργλυκαιμία, το αποτέλεσμα είναι αρχικά μια αύξηση στη μεταγευματική τιμή της γλυκόζης (διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης) και, αργότερα, σε αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας, οπότε το άτομο έχει αναπτύξει διαβήτη τύπου II ⁶⁰.

Η υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση των λειτουργιών στους ιστούς που διατηρούν φυσιολογική, ή έστω ελάχιστα διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη ⁵³. Ακόμα, υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης μπορούν να δράσουν μέσω των υποδοχέων για τον παράγοντα IGF-I (Insulin-like Growth Factor I). Επομένως, υπερέκφραση κάποιων λειτουργιών της ινσουλίνης, σε συνδυασμό με την αντίσταση σε κάποιες άλλες, οδηγεί σε εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων ⁵³.

Η υπόθεση του “thrifty phenotype” προτείνει ότι η υπερινσουλιναιμία σε συνδυασμό με την επιλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη, ευνοούν την αποθήκευση λίπους στους μυς ³². Στο σύγχρονο άνθρωπο, αυτό, μαζί με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και στον τρόπο ζωής γενικότερα, οδηγεί σε μια σειρά διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη, και αναφέρονται ως μεταβολικό σύνδρομο, όπως αναλύεται σε άλλη ενότητα.

Γενικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οφείλεται σε κάποια διαταραχή πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της ³³. Η κύρια μεταβολική οδός δράσης της ινσουλίνης και του IGF-I είναι μέσω του συστήματος της φωσφατιδυλινοσιτιδικής-3-κινάσης. Κατά τη σύνδεση με τους υποδοχείς τους, γίνεται αυτοφωσφορυλίωση των β-υπομονάδων, οι οποίες διαμεσολαβούν προσωρινές αλλά σταθερές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους υποδοχείς και σε διάφορες κυτταρικές πρωτεΐνες ³³. Αρκετές πρωτεΐνες τότε φωσφορυλιώνονται ταχέως στις τυροσινικές

περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του υποστρώματος I του ινσουλινικού υποδοχέα (Insulin receptor Substrate-1, IRS-1). Οι πρωτεΐνες αυτές δεσμεύονται ισχυρά με το ένζυμο φωσφατιδυλνινοσιτιδική-3-κινάση. Η ινσουλίνη αυξάνει την ποσότητα της φωσφατιδυλνινοσιτιδικής-3-κινάσης που σχετίζεται με τους IRS, και η διαδικασία δέσμευσης σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου. Η ενεργοποίηση του ενζύμου είναι απαραίτητη για τη δραστηριοποίηση των λειτουργιών αυτών των πεπτιδίων στον καρδιαγγειακό ιστό καθώς και στους άλλους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς³³. Η διακοπή αυτής της μεταβολικής οδού δημιουργεί αντίσταση στις δράσεις της ινσουλίνης και του IGF-I στο να διεγείρουν την παραγωγή νιτρικού οξέος στα αγγεία (NO), καθώς και στη μεταφορά της γλυκόζης^{33, 53} σε ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, όπως ο μυϊκός και ο λιπώδης ιστός. Η φωσφατιδυλνινοσιτιδική-3-κινάση διαμεσολαβεί την αύξηση στο νιτρικό οξύ, την ενεργοποίηση της αντλίας νατρίου-καλίου και ασβεστίου, αυξάνοντας την κινητικότητα και τη μεταφορά της συνθάσης του νιτρικού οξέος καθώς και των μεταφορέων της γλυκόζης από ενδοκυττάρια διαμερίσματα στην επιφάνεια του κυττάρου, όπου επιτελούν τις λειτουργίες τους³³. Επομένως, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε αυτούς τους ιστούς συμβαίνει οποτεδήποτε μειωθεί η δραστικότητα της PI3-κινάσης^{33, 53}.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία διαμεσολαβείται από διαφορετικές μεταβλητές, οι οποίες περιλαμβάνουν τη φύση του ερεθίσματος που προκαλεί την έκκριση, την ποσότητα από αυτό που υπάρχει, την πηγή προέλευσης της διέγερσης, την τιμή της εναπομείνουσας γλυκόζης τη στιγμή της διέγερσης και, τέλος, τα εναπομείναντα επίπεδα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη³⁹.

Η σημασία των τεσσάρων πρώτων παραγόντων έχει διασαφηνιστεί από μελέτες, ενώ η σημασία της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ως καθοριστικός παράγοντας για την

έκταση της απόκρισης της ινσουλίνης, έχει μελετηθεί λιγότερο. Στην πραγματικότητα, παρόλο που ήταν κοινά αποδεκτό ότι η παχυσαρκία και η σχετιζόμενη με αυτήν, αντίσταση στην ινσουλίνη, σχετίζονταν με υπερινσουλιναιμία, η φύση αυτής της ρύθμισης δεν είχε καθοριστεί, μέχρι πρόσφατα ³⁹. Από τη στιγμή που η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπόρεσε να μετρηθεί, φάνηκε ότι δεν είναι η παχυσαρκία από μόνη της που είναι υπεύθυνη για τις μεγαλύτερες αποκρίσεις της ινσουλίνης, αλλά οι μεταβολές της ευαισθησίας της ινσουλίνης είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Έτσι, άτομα με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη παρουσιάζουν αυξημένες αποκρίσεις στα γλυκοζιτικά και μη γλυκοζιτικά ερεθίσματα έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ, από την άλλη μεριά, οι αποκρίσεις της ινσουλίνης είναι μικρότερες όταν η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι υψηλή ³⁹. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της έκκρισης είναι μη γραμμική. Η φύση αυτής της σχέσης υποδηλώνει ότι το αποτέλεσμα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργίας του β-κυττάρου είναι σταθερή μεταβλητή για δεδομένο βαθμό ανοχής γλυκόζης. Αυτές οι μεταβολές στην απελευθέρωση ινσουλίνης, σε απόκριση στις αλλαγές στην ευαισθησία της ινσουλίνης, είναι αποτέλεσμα αλλαγών στην εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου ³⁹.

Όπως αναφέρθηκε, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, η οποία μπορεί να καταλήξει σε διαβήτη. Υπάρχουν, όμως, και άλλες κατηγορίες που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία. Αυτές οι κατηγοριοποιήσεις, όπως έχουν διαμορφωθεί σύμφωνα με τα καινούρια δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ⁴ συγκεντρώνονται στον παρακάτω πίνακα.

Για την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, χρησιμοποιείται η από το στόμα δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Χρησιμοποιείται για

Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα (mg dl⁻¹)	
Σακχαρώδης Διαβήτης:	
Νηστείας	>126
<i>H'</i>	>200
2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη	
ή και τα δύο	
Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης(IGT):	
Συγκέντρωση νηστείας	<126
<i>Και</i>	>140 και
2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη	<200
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας(IFG):	
Νηστείας	>110 και <126
2 ώρες (αν μετρηθεί)	<140
Για επιδημιολογικές ή πληθυσμιακές μελέτες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο οι τιμές της γλυκόζης νηστείας ή η τιμή 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη. Για κλινικούς σκοπούς, όμως, η διάγνωση του διαβήτη πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται επαναλαμβάνοντας τη μέτρηση κάποια άλλη μέρα.	

διάγνωση, κυρίως, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι αμφισβητούμενα, κατά την εγκυμοσύνη, ή σε επιδημιολογική έρευνα για την ανίχνευση διαβήτη και διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) ⁴.

Το OGTT θα πρέπει να προγραμματίζεται για το πρωί, μετά από τουλάχιστον 3 μέρες μη υποβολής του ατόμου σε περιοριστική δίαιτα (περισσότερα από 150 γραμμάρια υδατανθράκων) και συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα. Η δοκιμασία πρέπει να γίνεται μετά από ολονύχτια νηστεία, διάρκειας 8-14 ωρών, κατά την οποία

επιτρέπεται να πίνεται μόνο νερό. Το κάπνισμα απαγορεύεται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, ενώ πρέπει να αναφέρονται παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματά της, όπως λήψη φαρμάκων, μολύνσεις, ακινησία.

Μετά τη συλλογή των δειγμάτων αίματος, το εξεταζόμενο άτομο πρέπει να καταναλώσει 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε 250 με 300 mL νερό, μέσα σε περίπου τρία με πέντε λεπτά. Τα δείγματα αίματος συλλέγονται 2 ώρες μετά τη δοκιμασία φόρτισης.

Αν η συγκέντρωση γλυκόζης δεν μπορεί να μετρηθεί αμέσως, τότε το δείγμα αίματος συγκεντρώνεται σε ένα σωληνάκι που περιέχει χλωριούχο νάτριο και φυγοκεντρείται αμέσως για να διαχωριστεί το πλάσμα, το οποίο πρέπει να καταψυχθεί μέχρι να μετρηθεί η γλυκόζη.

Η μέθοδος αναφοράς για τη μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι το ευγλυκαιμικό-υπερινσουλιναιμικό τεστ ⁵¹. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι η εξής: Μετά από 10-12 ώρες νηστείας, προσαρμόζεται ένας φλεβικός καθετήρας σε μια φλέβα του χεριού για την έγχυση όλων των ουσιών για τη δοκιμασία. Ένας δεύτερος καθετήρας χρησιμοποιείται για τη συλλογή του αίματος και το χέρι τοποθετείται σε ένα θερμαινόμενο κουτί, στους 65°C. Μια αρχική, συνεχής έγχυση γλυκόζης [3-3^H] πραγματοποιείται για 120 λεπτά. Στα διαβητικά άτομα, η αρχική έγχυση είναι μεγαλύτερη αναλογικά με την αύξηση στη συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας πλάσματος. Κατά τη διάρκεια των 30 τελευταίων λεπτών της βασικής περιόδου ισοστάθμισης, δείγματα πλάσματος συλλέγονται με διαφορά 5-10 λεπτών, για τον καθορισμό των συγκεντρώσεων της γλυκόζης πλάσματος και της ινσουλίνης καθώς και της ραδιοενεργότητας της γλυκόζης. Μετά την περίοδο της βασικής ισοσταθμιστικής περιόδου, χορηγείται ινσουλίνη, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, με ρυθμό έγχυσης 40 mU·m⁻²·min⁻¹ για 120 λεπτά. Η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος μετράται κάθε 5

λεπτά, μετά την αρχή της έγχυσης ινσουλίνης και μια μεταβλητή έγχυση διαλύματος γλυκόζης 20% προσαρμόζεται ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα γλυκόζης σταθερά στα 90 mg/dl με απόκλιση <5%, σύμφωνα με τη αρχή της αρνητικής ανατροφοδότησης. Τα δείγματα πλάσματος συλλέγονται κάθε 15 λεπτά, από 0 έως 90 λεπτά και κάθε 5-10 λεπτά από τα 90-120 λεπτά, για τον καθορισμό των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης καθώς και της ραδιοενεργότητας της γλυκόζης.

Η διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης περιλαμβάνει την ταυτόχρονη και συντονισμένη δράση των παγκρεατικών β-κυττάρων, του ήπατος και των περιφερικών ιστών, κυρίως των μυών⁵¹. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη όλου του σώματος μπορεί να μετρηθεί με την παραπάνω δοκιμασία, όπου εκτιμάται το ποσό της γλυκόζης που προσλαμβάνεται από τους ιστούς σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας. Συνδυάζοντας αυτό το τεστ με σημασμένη γλυκόζη, είναι δυνατόν να ποσοτικοποιηθεί η σχετική συμμετοχή των επιμέρους ιστών (μυς) και του ήπατος στην ευαισθησία στη ινσουλίνη όλου του σώματος. Είναι σαφές πως η παραπάνω δοκιμασία, αν και μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα, παρουσιάζει ωστόσο κάποιους περιορισμούς. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι ότι είναι επίπονη για τον εξεταζόμενο και χρονοβόρα, ενώ απαιτεί και την ύπαρξη εξειδικευμένου προσωπικού, ακριβά αντιδραστήρια και τεχνολογικό εξοπλισμό. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία για την εκτίμηση της ανοχής γλυκόζης όλου του σώματος *in vivo*⁵¹. Παρόλο που έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τον καθορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, ήταν δύσκολο να εξαχθούν σημαντικές πληροφορίες για την ευαισθησία στην ινσουλίνη τόσο όλου του σώματος, όσο και των περιφερικών ιστών ή του ήπατος, από αυτά τα αποτελέσματα.

Συνοψίζοντας, η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την κατάταξη της ανοχής των υδατανθράκων. Εντούτοις, επειδή οι

αποκρίσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του τεστ αντικατοπτρίζουν την ικανότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος να εκκρίνουν ινσουλίνη καθώς και την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, το OGTT συχνά χρησιμοποιείται και για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων και της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως έχει συμβεί σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες.

Παρόλο που αυτές οι προσεγγίσεις είναι σχετικά απλές, δεν έχει απόλυτα αποδειχθεί η εγκυρότητά τους. Από την άλλη μεριά, το τεστ προκαλούμενης ευγλυκαιμίας με υπερινσουλιναιμία είναι διαπιστωμένο από μελέτες ότι εκτιμά τη λειτουργία των β-κυττάρων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη ⁵¹, αλλά με περίπλοκες διαδικασίες και, γενικά, μη πρακτικές για χρήσεις πέρα από εξειδικευμένα, ερευνητικά κέντρα. Επομένως, για τις επιδημιολογικές μελέτες και τις μελέτες πληθυσμών αυξημένου κινδύνου, προτιμούνται απλούστερες και πιο εύχρηστες μέθοδοι.

Το γινόμενο της περιοχής της γλυκόζης με την περιοχή της ινσουλίνης κάτω από την καμπύλη γλυκόζης έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αντίστασης της ινσουλίνης ^{47, 51}. Παρόλο που είναι προφανές ότι μια αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης ινσουλίνης στο πλάσμα υποδηλώνει αντίσταση στην ινσουλίνη, η αντίληψη αυτή δεν έχει εξακριβωθεί. Οι Berson και Yalow ήταν οι πρώτοι που πρότειναν τη χρήση του γινομένου της περιοχής κάτω από τις καμπύλες της γλυκόζης και της ινσουλίνης, ως δείκτη της ευαισθησίας στην ινσουλίνη όλου του σώματος. Άλλοι ερευνητές ¹⁴ έχουν χρησιμοποιήσει μια εκτίμηση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης κατά το OGTT διαιρεμένο με το λογάριθμο της συγκέντρωσης της ινσουλίνης πλάσματος, για την δημιουργία ενός δείκτη της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, και αυτός ο δείκτης έχει χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες. Παρόλα αυτά, σε καμία από αυτές τις δημοσιεύσεις δεν έχει γίνει εκτίμηση της αξιοπιστίας του δείκτη,

με το όνομα που προκύπτει από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας (HOMA-IR).

συγκρίνοντάς τον με την απευθείας μέτρηση της διαμεσολαβούμενης από ινσουλίνη διάθεση της γλυκόζης.

Πολλοί συγγραφείς έχουν προτείνει τη χρήση του λόγου γλυκόζη / ινσουλίνη ως δείκτη της ευαισθησίας στη ινσουλίνη ⁵⁰. Και πάλι, όμως, κανένας από αυτούς δε συνέκρινε το ρυθμό αυτό κατά το OGTT, με τις απευθείας μετρήσεις από το τεστ προκαλούμενης ευγλυκαιμίας με υπερινσουλιναιμία. Οι Matthews και συνεργάτες πρότειναν το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης (Homeostatic Model Assessment, HOMA) για να παρέχουν ένα δείκτη εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ⁵². Αυτή η προσέγγιση, η οποία στηρίζεται στο γινόμενο των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης, έχει επαληθευθεί σε αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις και έχει αποδειχθεί να παρέχει μια λογική εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. Όμως, η παρατήρηση ότι η ηπατική και η περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι δυνατό να διαφέρουν σημαντικά στο ίδιο άτομο, προκαλεί κάποια αμφιβολία για τη χρήση του δείκτη HOMA, δεδομένου ότι η υπόθεση αυτού του μοντέλου είναι ότι η ηπατική και η περιφερική συμμετοχή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι ισότιμες.

Ο Bonora και συνεργάτες ⁹ έδειξαν ότι ο δείκτης για την ινσουλινοαντίσταση HOMA-IR και ο λογάριθμος του HOMA (ln[HOMA]) σχετίζονταν αρκετά καλά με τον δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη από έρευνες που χρησιμοποίησαν την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική μέθοδο, σε 115 άτομα που μελέτησαν με ποικίλα επίπεδα ανοχής γλυκόζης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Ο Katz και συνεργάτες ⁴⁰ μελέτησαν 56 άτομα, εκ των οποίων τα 28 είχαν φυσιολογικό βάρος, τα 13 ήταν παχύσαρκα και τα υπόλοιπα 15 είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, και πρότειναν ένα δείκτη εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Quantitative Insulin Sensitivity Index, QUICKI) που παρουσίασε πολύ καλή συσχέτιση με το δείκτη που προκύπτει από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας ($r=0,78$).

Σε μια άλλη μελέτη του ίδιου ερευνητή σε 21 παχύσαρκα και 14 φυσιολογικά άτομα, συσχετίστηκε ο δείκτης QUICKI με το δείκτη που προκύπτει από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας και βρέθηκε συγκρίσιμη συσχέτιση. Επομένως, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι ο δείκτης QUICKI είναι μια απλή αλλά συγχρόνως ακριβής μέθοδος εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η οποία προκύπτει από μέτρηση των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Ωστόσο, φαίνεται ότι παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς, όπως αδυναμία εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και αδυνατούν να εκκρίνουν ινσουλίνη, καθώς και σε άτομα με μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Οι Belfiore και οι συνεργάτες του ⁵ πρότειναν έναν δείκτη εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη για γλυκαιμία και έναν για τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του αίματος, χρησιμοποιώντας τιμές από το OGTT. Τον απλοποίησαν, λαμβάνοντας υπόψη μόνο τιμές νηστείας και τις τιμές 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη. Η συσχέτιση μεταξύ του δείκτη αυτού για την γλυκαιμία και αυτού από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας ήταν σημαντική. Τονίστηκε, επιπλέον, ότι οι τιμές που προκύπτουν από τη μέθοδο αναφοράς, προέρχονται ύστερα από πρόκληση «κατασκευασμένων» συνθηκών έγχυσης ινσουλίνης, ενώ οι δείκτες που πρότειναν οι ίδιοι προέρχονταν από τιμές ύστερα από μάλλον φυσιολογικές συνθήκες, καθώς φρόντισαν να διατηρήσουν τις ορμονικές και μεταβολικές μεταβλητές μη τροποποιημένες. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που άλλοι δείκτες μπορεί να είναι προτιμότεροι για τον καθορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη των ιστών, ο δείκτης που εισήγαγαν οι ίδιοι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη όλου του σώματος υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Μια επιπλέον μελέτη που πρότεινε ένα δείκτη μέτρησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ήταν των Gutt και συνεργατών ²⁸, στην οποία συμμετείχαν 135 άτομα, μεταξύ

των οποίων ήταν τόσο παχύσαρκα, όσο και φυσιολογικού βάρους άτομα, καθώς και διαβητικά και μη διαβητικά άτομα. Ο δείκτης αυτός, ο οποίος βασίζεται στη μέτρηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη, φάνηκε ότι σχετίζεται ισχυρά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη που προκύπτει από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας ($r=0,63$, $P<0,001$). Η συσχέτιση αυτή αποδείχθηκε καλύτερη από αυτήν που προκύπτει από τη σχέση άλλων δεικτών, όπως ο HOMA. Επομένως, προτάθηκε ότι ο δείκτης αυτός είναι ένα απλό αλλά συγχρόνως ευαίσθητο μέσο μέτρησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε κλινικές, όσο και σε επιδημιολογικές μελέτες.

Οι Matsuda και De Fronzo⁵¹, παρουσίασαν μια απλή μέθοδο για να παρέχουν δείκτες για τη ευαισθησία στην ινσουλίνη του ήπατος και όλου του σώματος, οι οποίοι προέρχονταν από τη χρήση μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης κατά το OGTT. Στη συνέχεια, συνέκριναν αυτούς τους δείκτες με αυτούς που προέρχονται από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ένα εύρος ανοχής γλυκόζης που κυμαινόταν από φυσιολογική μέχρι, ανοχή γλυκόζης τέτοια, που να υποδηλώνει διαβήτη. Ο δείκτης που πρότειναν για την εκτίμηση της ευαισθησίας όλου του σώματος στην ινσουλίνη [γλυκόζη νηστείας x ινσουλίνη νηστείας] x [μέσος όρος γλυκόζης x μέσος όρος ινσουλίνης κατά το OGTT], έδειξαν ότι σχετίζεται ισχυρά ($r=0,73$, $P<0,0001$) με το ρυθμό διάθεσης της γλυκόζης σε όλο το σώμα που προκύπτει από τη μέθοδο ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας. Συνεπώς, πρότειναν ότι το OGTT μπορεί να χρησιμοποιείται αποτελεσματικά για τον καθορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και των εκκριτικών ανωμαλιών σε άτομα με διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης, δεδομένου ότι είναι μια δοκιμασία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στις περισσότερες επιδημιολογικές και μεταβολικές μελέτες⁵¹.

Οι Drzewoski και συνεργάτες ⁴⁹ μελέτησαν τη συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη HOMA-IR και των δεικτών των Matsuda και De Fronzo σε 767 παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ}>30\text{kg/m}^2$) και βρήκαν ότι ήταν $r=0,88$ για τις γυναίκες και $r=0,87$ για τους άντρες. Το συμπέρασμα που εξήγαγαν ήταν πως και οι δύο δείκτες μπορούν να χρησιμοποιούνται ως αξιόπιστοι και έγκυροι, με τη διαφορά ότι το OGTT είναι πιο δαπανηρή μέθοδος καθώς απαιτεί περισσότερα δείγματα αίματος για τις μετρήσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης.

Ο Stumvoll και οι συνεργάτες του ⁷⁴ μελέτησαν 104 μη διαβητικούς, Καυκάσιους εθελοντές (39 άντρες και 65 γυναίκες), οι οποίοι υπεβλήθησαν και σε OGTT και σε τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας, με σκοπό να εξακριβώσουν αν οι αποκρίσεις της γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος κατά το OGTT σε συνδυασμό με δημογραφικά στοιχεία (π.χ. $\Delta\text{ΜΣ}$, ηλικία, φύλο, κλπ) μπορούν να εκτιμήσουν τη λειτουργία των β-κυττάρων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, χρησιμοποιώντας ως μέτρο σύγκρισης τις τιμές από το τεστ προκαλούμενης ευγλυκαιμίας με υπερινσουλιναιμία. Κατά τους υπολογισμούς τους, συνέκριναν τις τιμές απελευθέρωσης ινσουλίνης κατά την 1^η και κατά την 2^η φάση, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τις δύο μεθόδους και βρήκαν έναν δείκτη ευαισθησίας της ινσουλίνης (ΔEI) από το OGTT που σχετίζεται ισχυρά με τον ΔEI από το τεστ προκαλούμενης ευγλυκαιμίας με υπερινσουλιναιμία. ($r=0,79$).

Οι Soonthornrun και οι συνεργάτες του ⁷¹ σε μελέτη τους σε 33 υγιή άτομα (16 άντρες και 17 γυναίκες), με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης πρότειναν μια εξίσωση για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη που βρήκαν ότι είναι καλύτερη και πιο έγκυρη από άλλες εξισώσεις ΔEI , προερχόμενες από μετρήσεις νηστείας και μετρήσεις γλυκόζης από το OGTT. Τα εξεταζόμενα άτομα υπεβλήθησαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, διάρκειας 3 ωρών, αφού κατανάλωσαν 75 γραμμάρια γλυκόζης. Δεν εκτίμησαν, όμως, την εγκυρότητα αυτής της εξίσωσης σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή

γλυκόζης ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Βρέθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ ΔΕΙ_{OGTT} και ΔΕΙ_{clamp} ήταν 0,869 (P<0,0001), η οποία ήταν ισχυρότερη από τους δείκτες ΔΕΙ_{OGTT} προερχόμενους από HOMA, QUICKI, Belfiore, Cederholm, Gutt, Matsuda και Stumvoll (r=0,404, 0,44, 0,643, 0,593, 0,584, 0,734, 0,508 αντίστοιχα).

Μια επιπλέον έρευνα που επιβεβαίωσε την απλότητα και την ευχρηστία των δεικτών HOMA και QUICKI, ήταν αυτή των Gokcel και συνεργατών, σε 1774 Τούρκους ενήλικες, ύστερα από τυχαία επιλογή²⁵.

Οι κυριότερες εξισώσεις για τους δείκτες της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, οι οποίοι χρησιμοποιούν μετρήσεις γλυκόζης και ινσουλίνης από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Δείκτης	Εξίσωση	Αναφορά
<i>HOMA</i>	$22,5 \times \frac{\text{ινσουλίνη νηστείας} \times \text{γλυκόζη νηστείας}}{\text{ινσουλίνη νηστείας} \times \text{γλυκόζη νηστείας}}$	Matthews et al (70)
<i>QUICKI</i>	$\frac{1}{\log (\text{ινσουλίνης νηστείας})+\log (\text{γλυκόζης νηστείας})}$	Katz et al (71)
<i>Belfiore</i>	$\frac{2}{(\text{AUC ινσουλίνης} \times \text{AUC γλυκόζης})+1}$	Belfiore et al (65)
<i>Gutt</i>	$\frac{75,000+(\text{γλυκόζη νηστείας}-\text{γλυκόζη}2\omega\rho\acute{\omega}\nu)\times 0,19 \times \text{Βάρος}}{120\times \log ((\text{ινσουλίνη νηστείας} + \text{ινσουλίνη } 2\omega\rho\acute{\omega}\nu)/2)\times (\text{γλυκόζη νηστείας}+\text{γλυκόζη}2\omega\rho\acute{\omega}\nu)/2)}$	Gutt et al (66)
<i>Matsuda</i>	$\frac{10,000}{\text{SQRT}\{(\text{γλυκόζη νηστείας} \times \text{ινσουλίνη νηστείας})\times (\mu\acute{\epsilon}\sigma\eta \text{ γλυκόζη} \times \mu\acute{\epsilon}\sigma\eta \text{ ινσουλίνης})\}}$	Matsuda et al (53)
<i>Stumvoll</i>	$0,22-0,0032 \times \Delta \text{ΜΣ}-0,0000645 \times \text{ινσουλίνη}2\omega\rho\acute{\omega}\nu-0,0037 \times \text{γλυκόζη } 1,5\omega\rho\acute{\omega}\nu$	Stumvoll et al (63)
<i>Soonthornpun</i>	$\frac{1,9/6 \times \text{Βάρος} \times \text{γλυκόζη νηστείας} + 520-1,9/18 \times \text{Βάρος} \times \text{AUCγλυκόζης-γλυκόζη ουρίας}/1,8}{\text{AUCινσουλίνης} \times \text{Βάρος}}$	Soonthornpun et al (64)

Παθοφυσιολογία της Ινσουλινοαντίστασης

Υπάρχουν πλέον, σαφείς αποδείξεις ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα φαινόμενο του οποίου η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται ολοένα και περισσότερο, και το οποίο σχετίζεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η δυσανοχή στην γλυκόζη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, οι δυσλιπιδαιμίες, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η στεφανιαία νόσος ^{65, 66}.

Η πλειοψηφία των ασθενών με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση σε σύγκριση με όμοια άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης ⁶⁵. Επιπλέον νορμογλυκαιμικά άτομα με πρώτου βαθμού συγγένεια με ασθενείς που έχουν διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έχει αποδειχτεί ότι παρουσιάζουν κάποιο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη, όταν συγκρίθηκαν με φυσιολογικά άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ⁴⁶. Παρά ταύτα, αυτά τα άτομα με ινσουλινοαντίσταση, που έχουν όμως φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, φαίνεται ότι είναι υπερινσουλιναιμικά και είναι αυτή ακριβώς η αύξηση στη συγκέντρωση της ινσουλίνης του πλάσματος που τους επιτρέπει να υπερβούν και να ξεπεράσουν αυτήν την ανεπάρκεια της δράσης της ινσουλίνης. Αξιοσημείωτη υπεργλυκαιμία φαίνεται να αναπτύσσεται μόνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όταν δεν είναι πλέον ικανοί να διατηρήσουν μια κατάσταση υπερινσουλιναιμίας που να εξισορροπεί τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης ⁶⁵. Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, είναι λογικό ότι η ινσουλινοαντίσταση είναι παρούσα στην πλειοψηφία των ατόμων με δυσανοχή στη γλυκόζη, όμως δεν σημαίνει απαραίτητα ότι θα οδηγήσει σε σακχαρώδη διαβήτη. Αυτή η κατάληξη εξαρτάται τόσο από την έκταση της απώλειας της *in vivo* δράσης της ινσουλίνης (που σε αυτό το στάδιο θεωρείται σχεδόν δεδομένη), όσο και από την ικανότητα των β-κυττάρων του

παγκρέατος να αντιρροπήσουν αυτήν την ανεπάρκεια ^{38, 39}. Πράγματι, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς και αυτά που βρίσκονται σε κίνδυνο για την ανάπτυξή του, έχουν όλα αποδειχθεί ότι διαθέτουν ασθενέστερη λειτουργία των β-κυττάρων από τα αντίστοιχα άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ^{18, 37, 39}.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας σαφώς αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, η οποία είναι υπεύθυνη σε μεγάλο βαθμό για την αυξημένη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, όπως ήδη αναφέρθηκε ⁶⁰. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι 2 έως 6 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα ^{60, 73}. Η μελέτη NHANES ²⁷ έδειξε ότι σε ασθενείς χωρίς διαβήτη υπήρξε σημαντική μείωση στους ρυθμούς θνησιμότητας τα τελευταία 20 χρόνια. Αντιθέτως, η θνησιμότητα στους άντρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II δεν άλλαξε σημαντικά και στις διαβητικές γυναίκες μάλλον αυξήθηκε κιόλας. Υπάρχουν πλέον αποδείξεις ότι οι διαβητικοί τύπου II στους οποίους δεν υπάρχει κλινική ένδειξη για στεφανιαία νόσο, βρίσκονται στον ίδιο κίνδυνο για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο με ένα μη διαβητικό άτομο που έχει ήδη υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{29, 60}. Ο αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια που εμφανίζεται στους διαβητικούς ασθενείς μπορεί μερικώς μόνο να οφείλεται στους συνηθεις παράγοντες κινδύνου, όπως υπερλιπιδαιμία και υπέρταση. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο μπορούν να θεωρηθούν η υπερινσουλιναίμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές ξεκινούν να έχουν αρνητικές επιδράσεις αρκετά πριν την κλινική εμφάνιση του διαβήτη, γεγονός που ίσως εξηγεί γιατί περισσότεροι από 50% των νεοδιαγνωσθέντων διαβητικών έχουν ενδείξεις ήδη υπάρχουσας στεφανιαίας νόσου ¹. Είναι όμως τώρα απαραίτητο να αναρωτηθούμε αν ο αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά, που σχετίζεται με την παρουσία του διαβήτη,

οφείλεται πραγματικά στην ινσουλινοαντίσταση. Δυστυχώς υπάρχουν λίγα στοιχεία πάνω στο θέμα της ινσουλινοαντίστασης και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά. Αυτό οφείλεται κυρίως στην έλλειψη κοινά αποδεκτών κριτηρίων για τον ορισμό και την διάγνωση της ινσουλινοαντίστασης καθώς και σε στατιστικά προβλήματα που ανακύπτουν στην προσπάθεια συσχέτισης του μεγάλου αριθμού μεταβλητών που πιθανόν να εμπλέκονται.

Τέσσερις μεγάλες αναδρομικές μελέτες^{17, 23, 62, 80} έχουν δείξει ότι η υπερινσουλιναμία είναι προδιαθεσικός παράγοντας για στεφανιαία νόσο, με λίγες αναδρομικές αναφορές να μη συνηγορούν σ'αυτήν τη σχέση. Η μεγαλύτερη συσχέτιση της υπερινσουλιναμίας με τη στεφανιαία νόσο έχει βρεθεί στη Φινλανδία, σε έναν πληθυσμό με πολύ μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου⁶². Αποτελέσματα από μια αναδρομική έρευνα με 2103 άντρες στο Κεμπέκ¹⁵ έδειξε ξεκάθαρα ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Μερικές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια σχέση ανάμεσα στα επίπεδα ινσουλίνης, τα οποία είναι ενδεικτικά της ινσουλινοαντίστασης, με την παρουσία αθηρωματικών πλακών στα καρωτιδικά τοιχώματα και την εμφάνιση στηθάγχης^{53, 75}, ενώ μία άλλη αναφορά πρότεινε ότι τα επίπεδα ινσουλίνης προβλέπουν τη αύξηση της πίεσης του αίματος σε παιδιά⁷⁷. Άλλα στοιχεία⁶¹ προτείνουν ότι ο υψηλός λόγος οιστρογόνων προς τεστοστερόνη, σε συνδυασμό με υπερινσουλιναμία προδιαθέτει σε πρόωρη στεφανιαία νόσο και σχετιζόμενη θνησιμότητα στους άντρες. Συλλογικά, αυτές οι παρατηρήσεις προτείνουν ότι οι διαταραχές στα επίπεδα των ορμονών του φύλου, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης μπορούν να επιδεινώσουν την υπέρταση, καθώς και να αυξήσουν τον κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες.

Η καρδιολογική έρευνα του Κεμπέκ¹² σύγκρινε την παρουσία μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, που είναι η αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας, οι μικρές και πυκνές λιποπρωτεΐνες LDL και η αυξημένη απολιποπρωτεΐνη Β (ΑpoB), με την παρουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, όπως αυξημένη LDL, μειωμένη HDL και αυξημένα τριγλυκερίδια σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Ο πιο συχνά εμφανιζόμενος παράγοντας που διαπιστώθηκε (σε ποσοστό 81%) ήταν τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και προτάθηκε ότι ήταν ο παράγοντας που σχετίζεται πιο στενά με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Ο Laasko και οι συνεργάτες του^{45, 60} έδειξαν επίσης ότι η υπερινσουλιναιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η χαμηλή HDL και παχυσαρκία ήταν ο καλύτερος δείκτης για καρδιαγγειακά σε άντρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι υπάρχει η πιθανότητα να μειωθεί ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά σ'αυτήν την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου μειώνοντας / αντιμετωπίζοντας την ινσουλinoαντίσταση.

Ο αυξημένος κίνδυνος για ασθένειες των αγγείων της καρδιάς σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να προέρχεται και από μη κατεχοχόν μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, που προκαλούνται κυρίως από ινσουλinoαντίσταση και υπερινσουλιναιμία⁶⁰. Ο Meigs και οι συνεργάτες του^{55, 60}, στη μελέτη Framingham διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα ινσουλίνης και σε ομοιοστατικούς παράγοντες, τόσο σε άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, όσο και σε άτομα με δυσανοχή γλυκόζης. Αυτό που βρέθηκε ήταν ότι ήταν αυξημένα τα επίπεδα του PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor) σε άτομα με υπερινσουλιναιμία, είτε παρουσίαζαν δυσανοχή γλυκόζης, είτε όχι. Όπως είναι γνωστό, τα υψηλά επίπεδα PAI-1 συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, λόγω της ιδιότητάς του να διευκολύνει το σχηματισμό θρόμβων. Επίσης, αυξημένα επίπεδα PAI-1 έχουν βρεθεί σε παχύσαρκους, και σε μη διαβητικούς συγγενείς πρώτου βαθμού με άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Αυτές οι έρευνες

υποδεικνύουν μια ισχυρή σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων PAI-1, της υπερινσουλιναιμίας, της παχυσαρκίας και της υπεργλυκαιμίας. Υπάρχουν, επιπλέον, αποδείξεις ότι τα επίπεδα PAI-1 είναι υψηλότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπερτριγλυκεριδαιμία ή υπέρταση⁶⁶ και αυτά τα αυξημένα επίπεδα σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και την υπερινσουλιναιμία. Αυτήν τη σχέση επανεξέτασαν οι Vague και συνεργάτες³⁴, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο PAI-1 και η συγκέντρωση ινσουλίνης του πλάσματος συσχετίζονται μεταξύ τους σε φυσιολογικά άτομα μέσα σε ένα ευρύ φάσμα σωματικού βάρους, σε μη διαβητικές, παχύσαρκες γυναίκες και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπέρταση ή στηθάγχη. Παρόμοιες έρευνες έχουν δείξει αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα των παραγόντων VII και XII και του ινωδογόνου σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση^{30, 35, 60}, γνωστών θρομβογόνων παραγόντων που αυξάνουν τη θνητότητα από καρδιαγγειακά μέσω των αθηρογενετικών τους ικανοτήτων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι παράγοντες αυτοί επηρεάζονται κατά την αντίσταση στη ινσουλίνη παραμένει αδιευκρίνιστος, αν και η πηγή του προβλήματος εντοπίζεται κυρίως στον λιπώδη ιστό⁶⁰.

Η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται, επίσης, με αυξημένο οξειδωτικό στρες και ανωμαλίες στη λειτουργία του ενδοθηλίου^{53, 60}, που θεωρούνται σήμερα παράγοντες «κλειδιά» στην ανάπτυξη αγγειακών ανωμαλιών σε πολλές ασθένειες, όπως ο διαβήτης και η υπέρταση⁶⁰.

Κάποιες πληθυσμιακές μελέτες περιέλαβαν αναδρομικές συσχετίσεις ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Έτσι, στοιχεία από την Καρδιολογική Έρευνα του San Antonio παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, υπέρτασης, μειωμένων επιπέδων HDL, υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας ανάμεσα σε άτομα αρχικά μη διαβητικά, τα οποία ωστόσο ανέπτυξαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II κατά τη

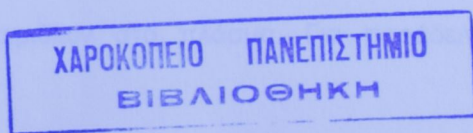
διάρκεια δετούς παρακολούθησης, σε σύγκριση με άτομα που παρέμειναν μη διαβητικά^{30, 54}. Επόμενα στοιχεία από την έρευνα του San Antonio απέδειξαν ότι προδιαβητικά άτομα με ινσουλινοαντίσταση έχουν πιο αυξημένους τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, σε σύγκριση με προδιαβητικά άτομα με φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη³⁰. Έτσι, υποστηρίζεται ότι η ινσουλινοαντίσταση έχει κάποιο ρόλο στη σύνδεση της παθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Επιπλέον, η ινσουλινοαντίσταση είναι ένας διακριτός και σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης καθώς και καρδιαγγειακών, όπως προαναφέρθηκε⁷². Η αντίσταση στη γλυκορυθμιστική δράση της ινσουλίνης οδηγεί, ως αντίδραση, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης φυσιολογικά, κατάσταση γνωστή ως υπερινσουλαιμία, και αυτό συχνά σχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης, αθηρογενετικής δυσλιπιδαιμίας, κεντρικής παχυσαρκίας, αυξημένης καρδιαγγειακής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες καθώς και μικροαλβουμινουρίας. Όλα αυτά τα συμπτώματα συνθέτουν το καρδιομεταβολικό σύνδρομο⁷².

Η υπερινσουλαιμία μπορεί να προδιαθέτει στην ανάπτυξη υπέρτασης και μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση της πίεσης του αίματος με διάφορους τρόπους και μηχανισμούς. Αρχικά, αναστέλλοντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και προωθώντας την νεφρική κατακράτηση νατρίου επιδρά άμεσα στην αύξηση της πίεσης. Η ινσουλινοαντίσταση μπορεί επίσης έμμεσα να επιφέρει αύξηση της πίεσης του αίματος, με το να βλάπτει τους μοριακούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την αγγειακή χαλάρωση. Τέλος, η υπερέκφραση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης φαίνεται να συμβάλλει στη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης στους σκελετικούς μυς και το λιπώδη ιστό και στη μειωμένη χαλάρωση των αγγείων⁷².

Πιο αναλυτικά, έχει βρεθεί ότι ακόμα και υπερτασικά άτομα φυσιολογικού βάρους έχουν ινσουλινοαντίσταση και ασθενείς με υπέρταση έχουν αρκετές φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη μέσα σε 3-5 χρόνια, απ' ότι τα άτομα με φυσιολογική πίεση ⁷². Υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι σ' αυτήν την αυξημένη πιθανότητα συμβάλλουν η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία ^{53, 72}. Συνεχίζοντας, ασθενείς με αυξημένη πίεση εμφανίζουν δυσανοχή στη γλυκόζη όταν συγκρίνονται με αντίστοιχη ομάδα ατόμων με φυσιολογική πίεση ^{65, 66}. Αυτές οι διαταραχές συνήθως παραμένουν, παρόλη την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης ⁷⁶ και παρατηρούνται τόσο σε παχύσαρκα, όσο και σε φυσιολογικά άτομα ⁶⁵. ⁷⁶. Όσο για την υπερινσουλιναιμία, η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης είναι παρούσα σε μη παχύσαρκα άτομα με υπέρταση ^{65, 76} και μπορεί να εντοπιστεί ακόμα και όταν η αντι-υπερτασική θεραπεία καταφέρει να ελέγξει την αρτηριακή πίεση ⁷⁶.

Μη θεραπευόμενοι ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και μεταγευματικά, από ότι άτομα με φυσιολογική πίεση, ανεξάρτητα από μάζα σώματος, γεγονός που αποδεικνύει μια ευθεία συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλίνη του πλάσματος και τα επίπεδα της πίεσης του αίματος ^{22, 53}. Επίσης, η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία εμφανίζονται σε αρουραίους με γενετική υπέρταση ⁵³. Ανάλογα, η σχέση ανάμεσα στην ινσουλίνη και την υπέρταση που παρατηρείται στην πρωτοπαθή υπέρταση δεν παρατηρείται στη δευτεροπαθή υπέρταση ⁶⁷. Το συμπέρασμα που προκύπτει από αυτήν την παρατήρηση είναι ότι η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία δεν είναι συνέπειες της υπέρτασης αλλά, αντίθετα, μια γενετική προδιάθεση μπορεί να συμβάλλει και στις δύο διαταραχές. Αυτή η αντίληψη υποστηρίζεται περαιτέρω από την εύρεση διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης σε νορμοτασικούς απόγονους υπερτασικών ατόμων ⁶⁷.



Το γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία μπορούν να επισημανθούν σε υπερτασικά άτομα δεν οδηγεί ασφαλώς στο συμπέρασμα ότι παίζουν και ρόλο στη ρύθμιση της πίεσης. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να ισχύει ότι είναι η αυξημένη πίεση που οδηγεί σ' αυτές τις μεταβολικές διαταραχές, δηλαδή την ινσουλinoαντίσταση και την υπερινσουλιναιμία. Παρόλη τη λογική βάση της παραπάνω υπόθεσης, κάτι τέτοιο φαίνεται μάλλον απίθανο να συμβαίνει, δεδομένου ότι υπάρχουν ενδείξεις που δείχνουν ότι σε ασθενείς με στένωση των νεφρικών αρτηριών ή πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν παρατηρούνται ούτε ινσουλinoαντίσταση, ούτε υπερινσουλιναιμία^{65, 68}.

Η ευθεία και αιτιακή σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα και την πίεση του αίματος επιβεβαιώθηκε και με την ακόλουθη έρευνα: Όταν χορηγήθηκε σε φυσιολογικούς αρουραίους δίαιτα εμπλουτισμένη με φρουκτόζη, προκλήθηκε υπέρταση σ' αυτούς, μια παρέμβαση που, εκτός των άλλων, οδηγεί και σε ανάπτυξη ινσουλinoαντίστασης και υπερινσουλιναιμίας⁶⁵.

Όσον αφορά το ρόλο που διαδραματίζουν η ινσουλinoαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία στις δυσλιπιδαιμίες, αυτό είναι ένα θέμα που έχει μελετηθεί λεπτομερώς. Υπάρχουν, λοιπόν, αξιοσημείωτες αποδείξεις ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνακόλουθη υπερινσουλιναιμία προωθούν την έκκριση VLDL και την αύξηση των τριγλυκεριδίων, οδηγώντας σε υπερτριγλυκεριδαιμία⁶⁶. Επίσης, έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ ινσουλinoαντίστασης, συγκέντρωσης ινσουλίνης στο πλάσμα, ρυθμού έκκρισης VLDL και αυξημένων τριγλυκεριδίων⁶⁶. Επιπλέον, κάποιες παρεμβάσεις οι οποίες μπορούν και μεταβάλουν ανάλογα τη δράση της ινσουλίνης και/ ή τη συγκέντρωση της ινσουλίνης του πλάσματος, οδηγούν σε προβλεπόμενες και αναμενόμενες αλλαγές στο ρυθμό έκκρισης VLDL και στη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Για παράδειγμα, η απώλεια βάρους

συνοδεύεται από αντίστοιχη μείωση στη συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα, στην ηπατική έκκριση VLDL και στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος^{58, 66}.

Η υπερπαραγωγή VLDL και τριγλυκεριδίων από το ήπαρ φαίνεται να καθορίζει τη σχετική αναλογία των λιποπρωτεϊνών VLDL, HDL και LDL, καταλήγοντας σε αύξηση των μικρών και πυκνών LDL (γνωστού αθηρογόνου παράγοντα) και μείωση της HDL⁶. Αυτή είναι η χαρακτηριστική λιπιδαιμική διαταραχή που σχετίζεται με τον διαβήτη και συμβάλλει και στην αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά που παρατηρείται σ' αυτούς τους ασθενείς^{29, 60}.

Η υπερινσουλιναιμία μπορεί, επίσης, να είναι υπεύθυνη για την κεντρική κατανομή του λίπους που παρατηρείται σε αυτές τις περιπτώσεις, καθώς είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση και προωθεί τη λιπογένεση. Έτσι, για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης ο Kabadι και συνεργάτες του³⁶ μελέτησαν άτομα με διαβήτη τύπου Ι που λάμβαναν εξωγενώς ινσουλίνη για αρκετά χρόνια, για τη ρύθμιση της ασθένειάς τους. Σε τυχαίο δείγμα 100 ανδρών με διαβήτη τύπου Ι μετρήθηκαν ανθρωπομετρικά στοιχεία (Δείκτης Μάζας Σώματος, Λόγος Περιφέρειας Μέσης προς Περιφέρεια Ισχίων) και καθορίστηκε η παχυσαρκία ως Δείκτη Μάζας Σώματος > 27 kg/m². Άλλα 100 υγιή άτομα, μη παχύσαρκα, συμμετείχαν στη μελέτη ως ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η θεραπεία με ινσουλίνη, όχι μόνο προκαλεί παχυσαρκία σε κάποια άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, αλλά τους προκαλεί και κεντρική κατανομή του λίπους. Τέλος, είναι πιθανό, αυτή η κεντρική κατανομή του λίπους, ύστερα από μακροχρόνια θεραπεία με ινσουλίνη, να είναι υπεύθυνη για την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται σε επόμενα στάδια των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται ότι σχετίζεται και με την υπερούριχαιμία. Η υπερούριχαιμία χαρακτηρίζεται από αύξηση στη συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον

ορό και παρατηρείται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ενώ είναι συχνά παρούσα μαζί με δυσανοχή στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση^{57, 66}. Σύμφωνα με μια μελέτη του Reaven και συνεργατών του⁶⁶ σε φυσιολογικούς εθελοντές, βρέθηκαν αξιοσημείωτες συσχετίσεις ανάμεσα στη συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού και στην ινσουλινοαντίσταση καθώς και στην απόκριση της ινσουλίνης πλάσματος σε μια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Οι σχέσεις αυτές παρέμεναν ακόμα και όταν ελήφθησαν υπόψη οι διαφορές στην ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος. Βάσει των παραπάνω δεδομένων, προτάθηκε ότι οι διαφορές στην ικανότητα της ινσουλίνης να διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης παίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος ορού σε έναν φυσιολογικό και υγιή πληθυσμό.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως προαναφέρθηκε, επηρεάζει το λιπώδη ιστό, το ήπαρ και τους σκελετικούς μυς και προκαλεί διάφορες μεταβολικές διαταραχές. Στο λιπώδη ιστό, η αντι-λιπολυτική επίδραση της ινσουλίνης μειώνεται, οδηγώντας σε ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης και αύξηση της παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων και της απελευθέρωσής τους στην κυκλοφορία. Στο σκελετικό μυ, η παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων και η οξείδωσή τους παρεμποδίζει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και την αποθήκευσή της με τη μορφή γλυκογόνου. Στο ήπαρ, αυτά τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προωθούν τη γλυκονεογένεση. Όλες αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε υπεργλυκαιμία⁶⁰.

Η αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε Καυκάσιους και σε Ινδιάνους της φυλής Pima⁴⁸. Τα μεταγευματικά επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων έχουν βρεθεί υψηλότερα σε παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Η συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αντικατοπτρίζει μια ισορροπία ανάμεσα στην απελευθέρωσή τους (από τη λιπόλυση των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια

και από τη λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια, αποθηκών του λιπώδους ιστού) και στη χρησιμοποίησή τους (κυρίως των επανεστεροποιημένων τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ και, των οξειδωμένων στους μυς, την καρδιά, το ήπαρ και άλλους ιστούς) ⁴⁸. Στη μεταπορροφητική φάση, η συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων καθορίζεται κυρίως από το ρυθμό εισόδου τους στην κυκλοφορία, ενώ μεταγευματικά, καθορίζεται και από το ρυθμό χρησιμοποίησης, κυρίως από το λιπώδη ιστό.

Το 1963, ο Sir Philip Randle, πραγματοποίησε μια σειρά πειραμάτων για να μελετήσει την υπόθεση πως ο καρδιακός και ο σκελετικός μυς διαθέτουν μηχανισμούς που τους επιτρέπουν να μεταπίπτουν ανάμεσα στη χρησιμοποίηση των υδατανθράκων και του λίπους ως οξειδωτικές πηγές ενέργειας, γεγονός το οποίο θα εξαρτώνταν πρωτίστως από την διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα πειράματα αυτά οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη διαθεσιμότητα λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση των λόγων ακετυλο-συνενζύμου A / συνένζυμο A και NADH / NAD⁺ στα μυϊκά κύτταρα, κάτι που οδηγεί σε αναστολή της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και κατ' επέκταση και της φωσφο-φρουκτοκινάσης και της εξοκινάσης, η οποία είναι το πρώτο ένζυμο για την είσοδο της εξωγενούς γλυκόζης στη γλυκολυτική πορεία. Η θεωρία αυτή είναι γνωστή ως ο κύκλος γλυκόζης-ελεύθερων λιπαρών οξέων ή ο κύκλος του Randle ⁴³ και κάποιοι ερευνητές πρότειναν ότι μπορεί να ερμηνεύσει την αντίσταση στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μυς, ενώ κάποιοι άλλοι εξέφρασαν αμφιβολίες και επιχείρησαν να προτείνουν εναλλακτικούς μηχανισμούς.

Έτσι, οι Kelley και Mandarino ⁴³ βρήκαν ότι η οξείδωση της γλυκόζης αυξήθηκε στο μυ του ποδιού ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II που μελετήθηκαν μεταπορροφητικά υπό συνθήκες υπεργλυκαιμίας νηστείας. Επιπλέον, στο πείραμά τους, όταν προκάλεσαν μείωση της γλυκαιμίας με έγχυση ινσουλίνης, η οξείδωση της

γλυκόζης μειώθηκε, ενώ η οξείδωση του λίπους αυξήθηκε. Προτάθηκε, επομένως, ότι ο παραδοσιακός κύκλος του Randle ήταν υπεύθυνος για τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, τόσο τον βασικό όσο και τον διεγερόμενο από ινσουλίνη. Εξάλλου, οι μυς των υγιών ατόμων με φυσιολογικό βάρος σώματος χρησιμοποιούν κυρίως λίπος, ως οξειδωτικό καύσιμο^{42, 43}.

Επίσης, ο Sidossis και συνεργάτες⁶⁹, επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα, επισημαίνοντας πως ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία αναστέλλουν την οξείδωση του λίπους, είναι η είσοδος των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι η υπεργλυκαιμία διαταράσσει την οξείδωση των λιπαρών οξέων κατά τη νηστεία στους σκελετικούς μυς, ένα εύρημα που δυνητικά θα μπορούσε να εξηγήσει την παθογένεια της συγκέντρωσης των λιπιδίων στο σκελετικό μυ και την παχυσαρκία, γενικότερα.

Ο υγιής, σκελετικός μυς έχει μεταβολική ευελιξία και μπορεί να μεταπίπτει από την οξείδωση κυρίως του λίπους, σε συνθήκες νηστείας, σε αυξημένη οξείδωση, χρησιμοποίηση και αποθήκευση της γλυκόζης, υπό συνθήκες διεγερόμενες από ινσουλίνη, με καταστολή της οξείδωσης του λίπους^{42, 43}. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να οδηγεί σε έλλειψη ικανοποιητικής καταστολής της λιπόλυσης και της οξείδωσης του λίπους. Τα παχύσαρκα άτομα και αυτά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II εμφανίζουν υψηλότερη οξείδωση του λίπους σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας και χαμηλότερους ρυθμούς οξείδωσης λίπους σε συνθήκες νηστείας. Το συμπέρασμα είναι ότι τα άτομα με φυσιολογικό βάρος διαθέτουν την ικανότητα να μεταπίπτουν από την κυρίως οξείδωση του λίπους κατά τη νηστεία, στην κυρίως οξείδωση της γλυκόζης κατά την έγχυση ινσουλίνης. Αντίθετα, τα παχύσαρκα άτομα δε διαθέτουν την ικανότητα να καθορίζουν την επιλογή του υποστρώματος σε καμία από τις δύο καταστάσεις, εμφανίζοντας μεταβολική ακαμψία.

Έχει παρατηρηθεί ότι όλα αυτά τα συμπτώματα (ή κάποια από αυτά) τείνουν να εμφανίζονται μαζί στο ίδιο άτομο. Έτσι, συχνά, ένα άτομο με μη φυσιολογική ανοχή γλυκόζης βρίσκεται να εμφανίζει τουλάχιστον έναν από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά, δηλαδή υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία⁶⁵. Αυτή η ομάδα συμπτωμάτων έχει χαρακτηριστεί από διάφορους ερευνητές και οργανισμούς, κατά καιρούς, με διάφορες ονομασίες, όπως σύνδρομο X⁶⁵, μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο της ινσουλινοαντίστασης^{4, 84}.

Επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το σύνδρομο αυτό παρατηρείται σε μια μεγάλη ποικιλία εθνικών ομάδων, συμπεριλαμβανομένων των Ευρωπαίων, των Αφρο-αμερικάνων, των Μεξικάνων, των Ινδών και των Πολυνήσιων⁸⁴. Το 1988 ο Reaven εστίασε την προσοχή του σε αυτήν την ομάδα συμπτωμάτων (υπέρταση, δυσανοχή στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία και υπερινσουλιναίμία), ονομάζοντάς τη σύνδρομο X⁶⁵. Ο ίδιος δεν συμπεριέλαβε την κεντρική παχυσαρκία στον ορισμό του, γι' αυτό προτιμάται σήμερα ο όρος μεταβολικό σύνδρομο, ο οποίος περιέχει και την παχυσαρκία⁴. Άλλοι ερευνητές, εντούτοις, προτιμούν τον χαρακτηρισμό σύνδρομο της ινσουλινοαντίστασης, καθώς θεωρούν την αντίσταση στην ινσουλίνη ως κυρίως υπεύθυνη για το σύνδρομο^{21, 31, 54}.

Στοιχεία από διάφορες ανεξάρτητες μελέτες συνηγορούν στο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μάλλον ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας για τους ανεξάρτητους παράγοντες του Μεταβολικού συνδρόμου^{31, 84}, παρόλο που φαίνεται να υπάρχει κάποια ετερογένεια στη δύναμη της συσχέτισης της ινσουλινοαντίστασης, με τους άλλους παράγοντες, τόσο ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, όσο και στον ίδιο πληθυσμό. Άλλες έρευνες, βέβαια, θεωρούν την παχυσαρκία, δηλαδή το αυξημένο σωματικό λίπος, ως πιθανότερη αιτία για τις μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με το σύνδρομο⁵⁶.

Για παράδειγμα, μια μελέτη που επιβεβαίωσε την ύπαρξη ενός μεταβολικού συνδρόμου και τη σχέση του με πολλαπλές, μεταβολικές διαταραχές, ήταν των Haffner, Valdez, Stern και συνεργατών τους ³¹, η οποία ουσιαστικά απέδειξε ότι οι αυξήσεις στη συγκέντρωση της ινσουλίνης προηγούνται της ανάπτυξης των διαφόρων μεταβολικών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή εξέτασε τη σχέση της συγκέντρωσης ινσουλίνης νηστείας (χρησιμοποιώντας την ως ένδειξη ινσουλινοαντίστασης, με την παρουσία υπέρτασης, μειωμένης HDL, αυξημένων TG και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σε ένα δείγμα που ελήφθη από τα αρχεία της καρδιολογικής μελέτης του San Antonio και αποτελούνταν από 1288 Μεξικάνους και 929 λευκούς άντρες και γυναίκες, μη Ισπανικής καταγωγής. Μεταξύ των αποτελεσμάτων τους, οι συγκεκριμένοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα άτομα που εμφάνιζαν περισσότερες από μία μεταβολικές διαταραχές, είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος από τα άτομα που εμφάνισαν μόνο μία διαταραχή ³¹.

Κάθε ένας παράγοντας του μεταβολικού συνδρόμου, ανεξάρτητα, υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά ο συνδυασμός τους σε ένα ενιαίο σύνδρομο σαφώς μεγεθύνει τον κίνδυνο ⁴. Το πρόβλημα λαμβάνει σημαντικές διαστάσεις, δεδομένου ότι η συχνότητα του συνδρόμου είναι 25% στο γενικό πληθυσμό και περίπου 90% στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ^{10, 60}. Επομένως, είναι εύλογο ότι η αντιμετώπιση των ατόμων με υπεργλυκαιμία και άλλα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, θα πρέπει να στοχεύει όχι μόνο στη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα, αλλά και στην ελάττωση των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ³¹.

Όσον αφορά τον ορισμό του Μεταβολικού συνδρόμου, δεν υπάρχουν κοινά αποδεκτός ορισμός και κοινά διαγνωστικά κριτήρια. Πρόσφατα, δύο οργανισμοί, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) και η επιτροπή για

την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας στους ενήλικες των ΗΠΑ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) πρότειναν κριτήρια για τον ορισμό του Μεταβολικού συνδρόμου⁵⁴. Παρόλο που οι δύο ορισμοί (οι οποίοι παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα) είναι παρόμοιοι στο ότι επικεντρώνονται στην παχυσαρκία, την υπεργλυκαμία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση, εντοπίζονται και αρκετές διαφορές, γεγονός που προκαλεί ιδιαίτερη σύγχυση όσον αφορά τη διάγνωση του συνδρόμου και επομένως απαιτείται περαιτέρω διασαφήνιση του θέματος⁵⁴.

Κριτήρια κατά WHO	Κριτήρια κατά NCEP ATP III
IFG ή IGT ή IR συν δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα: 1. WHR > 0,85 (γυναίκες) ή > 0,9 (άντρες) ή ΔΜΣ > 30kg/m ² 2. TG > 1,7mmol ή HDL < 0,9 mmol (γυναίκες) ή < 1,0(άντρες) 3. Πίεση αίματος >140/90 mmHg 4. Μικροαλβουμινουρία: αλβουμίνη/κρεατινίνη>30 mg/g	Τρία ή περισσότερα από τα ακόλουθα: 1. Κοιλιακή παχυσαρκία: περιφέρεια καρπού > 88 cm (γυναίκες) ή 102 cm (άντρες) 2. TG > 1,7mmol 3. Πίεση αίματος > 130/85 mmHg 4. Γλυκόζη νηστείας πλάσματος > 6,1mmol
IFG: διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, IGT: διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, IR: ινσουλινοαντίσταση, WHR: λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, TG: τριγλυκερίδια ορού	

Σχέση Ινσουλινοαντίστασης και Παχυσαρκίας (Σωματικού Λίπους)

Η παχυσαρκία, η οποία έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας παγκοσμίως, και ιδιαίτερα στις βιομηχανοποιημένες, δυτικού τύπου κοινωνίες ⁸², σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ³⁹, έναν αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου τόσο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όσο και για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα ^{7, 66}.

Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης είναι πλέον σαφής και οι έρευνες που έχουν ασχοληθεί με το θέμα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη που οφείλεται στην παχυσαρκία, είναι το αποτέλεσμα ανωμαλιών τόσο πριν όσο και μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της. Εντούτοις, ο μηχανισμός που διαμεσολαβεί αυτήν τη σχέση παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστος. Η παχυσαρκία, η οποία ορίζεται ως Δείκτης Μάζας Σώματος 20% πάνω από τον επιθυμητό (Δείκτης Μάζας Σώματος περίπου ίσος με 27 kg/m²) συμβάλλει ιδιαίτερα στη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, στην υπερινσουλιναιμία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση ^{53, 65, 66}.

Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η παχυσαρκία φαίνεται να επιφέρει μείωση της συνολικής πρόσληψης γλυκόζης σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας, ενώ η απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα σχετίζεται με βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης in vivo ^{58, 66}.

Φαίνεται, όμως, ότι, εκτός από την παχυσαρκία με την έννοια του αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται θετικά ιδιαίτερα με το λίπος που είναι καταμεμημένο γύρω από την κοιλιακή χώρα, δηλαδή την κοιλιακή ή σπλαγχνική παχυσαρκία ^{8, 13, 39, 42}. Η σπλαγχνική παχυσαρκία είναι ισχυρός καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπέρτασης, διαταραχών της πήξης, καθώς και πρόωρη εμφάνιση

καρδιαγγειακών νοσημάτων⁵³. Δυστυχώς, πολλοί ερευνητές, στις μελέτες τους περί διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, έχουν χρησιμοποιήσει το Δείκτη Μάζας Σώματος ως μέτρο εκτίμησης του σχετικού μεγέθους σώματος ή της παχυσαρκίας, χωρίς να συνυπολογίσουν το γεγονός ότι ο δείκτης αυτός δε δίνει καμιά πληροφόρηση για την κατανομή του σωματικού λίπους, ιδιαίτερα σε άτομα τα οποία μπορούν να έχουν παρόμοιες τιμές Δείκτη Μάζας Σώματος αλλά να παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην κατανομή του σωματικού λίπους³⁹. Αυτό είναι ιδιαίτερα βασικό, καθώς φαίνεται ότι το κοιλιακό λίπος είναι πιο καθοριστικός παράγοντας της ευαισθησίας στην ινσουλίνη από το μέγεθος του σώματος³⁹.

Έτσι, όταν ο Kahn και οι συνεργάτες του³⁹ εξέτασαν τη σχέση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και Δείκτη Μάζας Σώματος σε ένα δείγμα 93 ατόμων κάτω των 45 ετών, βρήκαν ότι αυτές οι δύο μεταβλητές δεν σχετίζονται γραμμικά. Αντίθετα, φάνηκε ότι ακόμα και άτομα φυσιολογικού βάρους ($ΔΜΣ < 25 \text{ kg/m}^2$), είχαν ένα μεγάλο εύρος ευαισθησίας στην ινσουλίνη, με κάποια από αυτά μάλιστα να έχουν τέτοιες τιμές ευαισθησίας ινσουλίνης που ήταν τόσο χαμηλές, όσο αυτές που παρατηρούνται στα παχύσαρκα άτομα, τα οποία χαρακτηρίζονταν από αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο λόγος που δεν υπάρχει μια τέτοια γραμμική σχέση ανάμεσα στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μέγεθος του σώματος έγκειται μάλλον στο ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως γενετικούς, την ηλικία, την εντατική άσκηση, τα διατροφικά συστατικά, διάφορα φάρμακα (κορτικοστεροειδή, νικοτινικό οξύ) και από την κατανομή του σωματικού λίπους.

Το ότι η κατανομή του σωματικού λίπους είναι καθοριστικός παράγοντας για την αντίσταση στην ινσουλίνη, απέδειξαν και οι Cases και Barzilai¹³ σε μελέτη τους του 2000. Η χειρουργική αφαίρεση σπλαγχνικού λίπους οδήγησε στη βελτίωση της *in vivo* δράσης της ινσουλίνης, στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης, περίπου 2 φορές

περισσότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου. Η χρόνια χορήγηση των αρουραίων με λεπτίνη οδήγησε σε ελάττωση του σπλαγχνικού λίπους, υποστηρίζοντας τον ρόλο της λεπτίνης στον καθορισμό της κατανομής του σωματικού λίπους. Η χειρουργική αφαίρεση σπλαγχνικού λίπους, οδήγησε στη βελτίωση της in vivo δράσης της ινσουλίνης, στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης, περίπου 2 φορές περισσότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου. Συνοπτικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό, αλλά εξασθενεί την ικανότητά της να προλαμβάνει την σπλαχνική παχυσαρκία και να μειώνει τη δική της έκφραση. Η κακή ρύθμιση του σπλαγχνικού λίπους και της έκφρασης της λεπτίνης προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο ¹³.

Ο σκελετικός μυς φαίνεται να είναι ο πρωταρχικός ιστός για την διεγειρόμενη από την ινσουλίνη, διάθεση της γλυκόζης. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός για την αντίσταση στην ινσουλίνη του σκελετικού μυός παραμένει αδιευκρίνιστος, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι διαταραχές στο μεταβολισμό του λίπους παίζουν βασικό ρόλο στη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης ⁴⁴. Τα τριγλυκερίδια των σκελετικών μυών είναι μια μεγάλη, εν δυνάμει πηγή ενέργειας για το μεταβολισμό των μυών. Το αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων είναι ενδεικτικό της αυξημένης διάθεσης των ενδοκυτταρικών λιπαρών οξέων και των παραγώγων τους, τα οποία μπορεί να ανταγωνίζονται τον μεταβολισμό της γλυκόζης και/ ή να ελέγχουν τα μονοπάτια διέγερσης της ινσουλίνης ⁴⁸. Μια μελέτη του Pan και συνεργατών του ⁵⁹ συνέδεσε τη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης με αυξημένα επίπεδα σκελετικών, μυϊκών τριγλυκεριδίων σε Ινδιάνους της φυλής Pima, ενώ και άλλες έρευνες έχουν αποδείξει τη σχέση του αυξημένου περιεχομένου των σκελετικών μυών σε λιποειδή με την αντίσταση στην ινσουλίνη ⁴⁴.

Όλες οι πηγές διάθεσης λιπιδίων μέσα στο σώμα, για παράδειγμα, η ολική και κεντρική λιπώδης μάζα και τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια, είναι εν δυνάμει ικανά να επηρεάσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, εφοδιάζοντας του ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς με λιπίδια. Επιπρόσθετα ο λιπώδης ιστός παράγει χυμικούς παράγοντες (κυτταροκίνες) οι οποίοι έχουν προταθεί ότι επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία, και συγκεκριμένα η κεντρική παχυσαρκία, είναι στενά σχετιζόμενη με την ινσουλινοαντίσταση, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η αυξημένη παροχή λιπαρών οξέων μπορεί να εξασθενήσει τη δράση της ινσουλίνης. Η αύξηση αυτής της παροχής λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ενδομυϊκών λιπιδίων, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οφείλεται είτε στη μειωμένη οξείδωση των λιπών, είτε στην υπερβολική, συστηματική παροχή λιπαρών οξέων, οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση ⁴⁴.

Οι Kriketos και συνεργάτες διερεύνησαν αν οι διάφοροι δείκτες διαθεσιμότητας λιπιδίων στον άνθρωπο (κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια, σκελετικά μυϊκά τριγλυκερίδια, ολική και κεντρική λιπώδης μάζα και κυκλοφορούσα λεπτίνη) είναι ανεξάρτητοι προβλεπτές της αντίστασης στην ινσουλίνη ⁴⁴. Σε 49 μη διαβητικούς άντρες, με σχετικά καθιστικό τρόπο ζωής, προσδιορίστηκαν η σύσταση σώματος με απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, η συνολική ευαισθησία του σώματος στην ινσουλίνη με το τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινουσουλιναιμίας και το περιεχόμενο των σκελετικών μυϊκών τριγλυκεριδίων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βρέθηκε ότι σχετίζεται αντίστροφα με το κεντρικό, κοιλιακό λίπος, το συνολικό ποσοστό λίπους, το περιεχόμενο των σκελετικών μυϊκών τριγλυκεριδίων και τη λεπτίνη. Το περιεχόμενο των σκελετικών μυϊκών τριγλυκεριδίων, τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια και οι τιμές του συνολικού και κεντρικού λιπώδους ιστού αποδείχθηκε ότι προβλέπουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες.

τομογραφίας. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε με το τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας. Το σπλαγχνικό λίπος βρέθηκε να σχετίζεται αντίστροφα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τόσο στα παχύσαρκα όσο και στα φυσιολογικού βάρους άτομα, ανεξάρτητα από το ποσοστό του ολικού σωματικού λίπους. Το συνολικό ποσοστό σωματικού λίπους όπως και το υποδόριο δεν εμφάνισαν συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αντίθετα, το ποσοστό συνολικού λίπους σώματος σχετιζόταν με τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας.

Μια άλλη έρευνα που επιβεβαίωσε τη σχέση σπλαγχνικού λίπους με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ήταν αυτή των Santos και συνεργατών του ⁷⁹, η οποία περιλάμβανε 55 μη διαβητικές γυναίκες, 11 εξ' αυτών φυσιολογικές και 44 παχύσαρκες, στις οποίες εφαρμόστηκε η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, με στόχο την πιστοποίηση της σχέσης ανάμεσα στο σπλαγχνικό λίπος και ορισμένα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Τα παχύσαρκα άτομα με φυσιολογικό ποσοστό σπλαγχνικού λίπους είχαν, μεταξύ άλλων, μεγαλύτερο, κατά μέσο όρο, ΔΜΣ και αντίσταση στην καταστολή των ελεύθερων λιπαρών οξέων κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους άτομα. Από την άλλη, τα παχύσαρκα άτομα με σπλαγχνικό λιπώδες ιστό πάνω από το φυσιολογικό ($>68\text{cm}^2$), είχαν παρόμοιο ΔΜΣ αλλά σημαντικά υψηλότερη ινσουλिनoαντίσταση, σύμφωνα με το μοντέλο HOMA, καθώς και τριγλυκερίδια. Έχει προταθεί ότι ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός σχετίζεται με τον υποδόριο, γεγονός που επιβεβαίωσαν ευρήματα και της παρούσας μελέτης του Santos και συνεργατών ^{26, 79}. Συνοπτικά, το ουσιώδες αποτέλεσμα της μελέτης τους ήταν ότι και ο σπλαγχνικός και ο υποδόριος λιπώδης ιστός σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά η σχέση σπλαγχνικού λίπους και ινσουλινoαντίστασης είναι σαφώς ισχυρότερη.

Η συσσώρευση του σωματικού λίπους γύρω από την κοιλιακή χώρα σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η κατανομή του λίπους περιφερικά είναι λιγότερο μεταβολικά σημαντική, όσον αφορά την διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης ³⁹. Εντούτοις, παρόλο που έχει καταστεί σαφές πως η κεντρική κατανομή του λίπους έχει μεγαλύτερη μεταβολική σημασία, υπάρχουν ακόμα διφορούμενες απόψεις ως προς το ποιο ακριβώς αποθηκευτικό τμήμα του κεντρικού λιπώδους ιστού, παίζει τον πιο καθοριστικό ρόλο. Παρόλο που κάποιοι υποστηρίζουν το ρόλο του ενδοκοιλιακού λιπώδους ιστού ^{39, 79}, άλλοι ερευνητές αποδεικνύουν ότι ο βασικός παράγοντας για τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι και η συσσώρευση του λίπους στον κεντρικό, υποδόριο, λιπώδη ιστό ^{26, 39}.

Έρευνες του Steven Kahn και συνεργατών του, με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας, έχουν βρει ότι άτομα με αυξημένο σπλαγχνικό ή ενδοκοιλιακό λίπος παρουσιάζουν μεγαλύτερη ινσουλinoαντίσταση στην ινσουλίνη από εκείνα τα άτομα με αυξημένο κεντρικό, υποδόριο λιπώδη ιστό ³⁹. Σε ένα μικρό δείγμα Ιαπώνων Αμερικάνων, έδειξαν ότι ο Δείκτης Μάζας Σώματος δε σχετιζόταν με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά η ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους ήταν αυτή που εμφάνιζε συσχέτιση με την ινσουλinoευαισθησία. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από μελέτες του ίδιου ερευνητή, αργότερα, σε μεγαλύτερο δείγμα ³⁹. Παρόλο που βρέθηκε ότι και το υποδόριο λίπος σχετιζόταν με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η συσχέτιση αυτή ήταν πολύ ασθενέστερη.

Σε έρευνα των Rattarasarn και συνεργατών του, σε 20 διαβητικές Ταϋλανδέζες, 11 εξ' αυτών παχύσαρκες και 9 φυσιολογικού βάρους, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και κατανομής σωματικού λίπους ⁶⁴. Το ποσό του συνολικού λίπους σώματος καθώς και το συνολικό κεντρικό λίπος μετρήθηκαν με DXA, ενώ το ποσό υποδόριου και σπλαγχνικού λίπους με τη χρήση υπολογιστικής

Παρόλα αυτά, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν η πηγή των αυξημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία φαίνεται να οδηγούν στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της δράσης τους στο ήπαρ, απελευθερώνονται από τον σπλαγχνικό ή τον υποδόριο λιπώδη ιστό. Οι αποδείξεις εμφανίζονται αντικρουόμενες ⁷⁹. Επομένως, η σχέση μεταξύ συσσώρευσης σπλαγχνικού λιπώδους ιστού και αντίστασης στην ινσουλίνη δεν υποδηλώνει απαραίτητα ότι το πρώτο προκαλεί το τελευταίο ⁷⁹. Το σπλαγχνικό και το υποδόριο λίπος σχετίζονται ισχυρά μεταξύ τους ^{26, 79}: Η αποθήκη του υποδόριου λίπους είναι σαφώς μεγαλύτερη από την ενδοκοιλιακή αποθήκη λίπους, και μπορεί να συμβάλλει, έτσι, περισσότερο στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων στην συστηματική κυκλοφορία. Η συμβολή του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού στην ηπατική ανάληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων και στην εμφάνισή τους στην συστηματική κυκλοφορία θα μπορούσε να είναι πιο ουσιώδης στη μεταγευματική φάση, παρά στη φάση νηστείας, εξαιτίας της αυξημένης παροχής αίματος από τον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, μετά το γεύμα ⁷⁹.

Παραπάνω παρατέθηκαν στοιχεία που υποδεικνύουν τον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό ως τον κυριότερο παράγοντα που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Εντούτοις, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι πιο ουσιαστικό ρόλο διαδραματίζει ο υποδόριος λιπώδης ιστός. Μεταξύ των υποστηρικτών αυτής της άποψης είναι οι Goodpaster, Kelley και οι συνεργάτες τους ²⁶, οι οποίοι στην έρευνά τους επιχείρησαν να διερευνήσουν αν ο σπλαγχνικός ή ο υποδόριος λιπώδης ιστός σχετίζεται περισσότερο με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε ένα δείγμα 26 υγιών ανδρών και 28 γυναικών, που έκαναν καθιστική ζωή, προσδιορίστηκαν η σύσταση σώματος (με DXA μετρήθηκαν η λιπώδης και άλιπη μάζα σώματος και με υπολογιστική τομογραφία ο υποδόριος κοιλιακός και ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός καθώς και ο υποδόριος ιστός στον μηρό), η αεροβική ικανότητα και η ευαισθησία στην ινσουλίνη με τη μέθοδο του

τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινουσουλιναιμίας. Βρέθηκε ότι, η ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετιζόταν αρνητικά με την λιπώδη μάζα ($r = -0,58$), το σπλαγχνικό λίπος ($r = -0,52$), το υποδόριο, κοιλιακό λίπος ($r = -0,61$) και το λίπος του μηρού ($r = -0,38$). Για να προσδιοριστεί ο πιο καθοριστικός παράγοντας που επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, έγινε κατά βήμα πολλαπλή παλινδρόμηση και βρέθηκε ότι το υποδόριο, κοιλιακό λίπος διατηρούσε τη σημαντικότητα μετά την προσαρμογή ως προς το σπλαγχνικό λίπος, ενώ το αντίθετο δεν συνέβαινε. Εν ολίγοις, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετιζόταν ισχυρά και με το σπλαγχνικό λίπος, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν ήταν ανεξάρτητη από τη σχέση μεταξύ κοιλιακού υποδόριου ιστού και ινσουλινοευαισθησίας. Βέβαια, οφείλουμε να τονίσουμε ότι στην παρούσα μελέτη η ισχυρότερη συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης ήταν με το συνολικό κοιλιακό λίπος ($r = -0,64$, $P < 0,01$) και όχι με τα επιμέρους τμήματα αυτών.

Επίσης, ο Abate και οι συνεργάτες του μέτρησαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη με το τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινουσουλιναιμίας και βρήκαν ότι το υποδόριο, κοιλιακό λίπος ήταν πιο σημαντικός παράγοντας από το σπλαγχνικό λίπος για την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη^{2, 26}.

Συμπερασματικά, οι παραπάνω μελέτες υποδεικνύουν το κοιλιακό σπλαγχνικό λίπος ως τον παράγοντα που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Δείκτες Παχυσαρκίας: Δείκτης Μάζας Σώματος και

Ποσοστό Σωματικού Λίπους

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερβάλλον σωματικό λίπος, σε βαθμό που να

επηρεάζει την υγεία και ευεξία του ατόμου. Ο ορισμός αυτός θέτει ως προϋπόθεση τον υπολογισμό του σωματικού λίπους, προκειμένου να χαρακτηριστεί ένα άτομο ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο και να προσδιοριστεί ο κίνδυνος που διατρέχει για την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων. Εξάλλου, το σωματικό λίπος και κατ' επέκταση η παχυσαρκία, θεωρείται πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, όπως σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις⁶⁵.

Όσον αφορά τον προσδιορισμό του σωματικού λίπους, έχουν αναπτυχθεί πολλές έμμεσες μέθοδοι, για την εργαστηριακή πρακτική με μεγάλη αξιοπιστία και εγκυρότητα, οι οποίες ωστόσο δεν είναι δυνατό να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πρακτική και σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Οι τεχνικές αυτές απαιτούν ιδιαίτερα δαπανηρό εξοπλισμό και μεγάλη εμπειρία του χειριστή. Συνεπώς, πολύ λίγες τεχνικές προσδιορισμού του σωματικού λίπους είναι εύχρηστες και κατάλληλες για την κλινική πρακτική και τις επιδημιολογικές μελέτες εξαιτίας της τεχνικής τους απλότητας, του χαμηλού τους κόστους και του σύντομου χρόνου που απαιτούν. Αυτές περιλαμβάνουν τη βιοηλεκτρική εμπέδηση και την ανθρωπομετρία (δερματικές πτυχές και χρήση δεικτών βάρους/ ύψους).

Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος προσδιορισμού της παχυσαρκίας είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος, ένας δείκτης βάρους/ ύψους, που είναι ιδιαίτερα εύχρηστος. Ωστόσο, σήμερα αμφισβητείται έντονα η καταλληλότητα της χρήσης του, όπως αυτή έχει προταθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, σε παγκόσμιο επίπεδο⁸³.

Αρκετές έρευνες έχουν γίνει για την αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος ως μέτρου προσδιορισμού του σωματικού λίπους. Βάσει αυτών, ο Δείκτης Μάζας Σώματος σχετίζεται ισχυρά με το ποσοστό σωματικού λίπους, όταν λαμβάνεται υπόψη το φύλο

και η ηλικία, ενώ η συσχέτισή του με το ύψος είναι χαμηλή ²⁴. Ωστόσο, το κυριότερο πλεονέκτημά του είναι ότι αποτελεί ένα ανέξοδο, απλό, ασφαλές και πρακτικό μέσο.

Τα όρια που προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για την κατάταξη των ατόμων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους, χρησιμοποιώντας τον ΔΜΣ είναι, $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25\text{kg/m}^2$ για να χαρακτηριστούν τα υπέρβαρα άτομα, ενώ $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30\text{kg/m}^2$ θεωρείται το διεθνές όριο για την παχυσαρκία.

Παρόλα αυτά, ο Δείκτης Μάζας Σώματος φαίνεται από διάφορες μελέτες ότι μάλλον υποεκτιμά το ποσοστό σωματικού λίπους και ότι δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη προσδιορισμού της παχυσαρκίας και των κινδύνων που σχετίζονται με αυτήν. Το φαινόμενο είναι πιο έντονο στο γυναικείο από τον ανδρικό πληθυσμό.

Σε μια από τις ελάχιστες μελέτες που ερευνούν την καταλληλότητα του Δείκτη Μάζας Σώματος για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας ανάμεσα σε άτομα κοινής πληθυσμιακής ομάδας, βρέθηκε ότι η ταξινόμηση του ΔΜΣ σε φυσιολογικά και υπέρβαρα άτομα δεν είναι έγκυρη. Το 30% των αντρών και το 46% των γυναικών του δείγματος με $\Delta\text{Μ}\Sigma < 30\text{kg/m}^2$ είχαν επίπεδα σωματικού λίπους που αντιστοιχούν σε παχυσαρκία, όπως αυτά μετρήθηκαν με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπίεσης. Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι ο δείκτης μάζας σώματος υποεκτιμά σημαντικά το ποσοστό σωματικού λίπους και συνεπώς την παχυσαρκία ²⁰.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται ως η πλέον αξιόπιστη για τον προσδιορισμό της σύστασης σώματος και συνεπώς, του σωματικού λίπους είναι η τεχνική της απορροφησιμετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA), καθώς έχει βρεθεί ότι σε συγκρίσεις με την κλασική μέθοδο αναφοράς, την υποβρύχια ζύγιση, οι τιμές του σωματικού λίπους δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους ¹⁹.

Σκοπός της μελέτης

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γίνεται φανερό ότι υπάρχουν αρκετά ερευνητικά κενά σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα. Υπάρχει μια αναντιστοιχία ανάμεσα στο δείκτη μάζας σώματος και το σωματικό λίπος ως μέσα εκτίμησης της παχυσαρκίας και οι περισσότερες έρευνες που έχουν μελετήσει την επίδραση της παχυσαρκίας στην ευαισθησία στην ινσουλίνη έχουν κατηγοριοποιήσει το δείγμα τους με βάση έναν από τους δύο παράγοντες.

Επίσης, είναι σαφής η σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του αυξημένου σωματικού λίπους σε παχύσαρκα άτομα είναι αρκετές, ωστόσο, υπάρχει ένα κενό όσον αφορά τη μελέτη της επίδρασης του αυξημένου σωματικού λίπους σε άτομα με φυσιολογικό βάρος.

Βασικός στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι να εξεταστεί η επίδραση του αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους σε υγιείς γυναίκες, νεαρής ηλικίας, οι οποίες έχουν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος. Επιπλέον, θα μελετηθεί η σχέση διαφόρων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, το σωματικό λίπος, η ελεύθερη λίπους μάζα σώματος, η περιφέρεια μέσης, και ο λόγος της περιφέρειας μέσης / περιφέρεια ισχίων).

II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Εξεταζόμενοι

Στη μελέτη συμμετείχαν ως εθελόντριες 32 υγιείς γυναίκες, ηλικίας 18-35 ετών. Βασικό κριτήριο επιλογής των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν ο δείκτης μάζας σώματος να κυμαίνεται μεταξύ 18,5-25 kg/m², τιμές που σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αντιστοιχούν σε φυσιολογικό σωματικό βάρος. Το συνολικό δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες, ανάλογα με το ποσοστό σωματικού τους λίπους: η ομάδα Α (ομάδα ελέγχου) αποτελείται από γυναίκες με φυσιολογικό ποσοστό σωματικού λίπους, δηλαδή ποσοστό σωματικού λίπους μικρότερο του 30% και η ομάδα Β αποτελείται από εθελόντριες με ποσοστό σωματικού λίπους μεγαλύτερο ή ίσο του 30%, ποσοστό που αντιπροσωπεύει τις υπέρβαρες νεαρές γυναίκες. Όλες οι εθελόντριες υπέγραψαν ένα συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής, το οποίο περιέγραφε λεπτομερώς τη φύση της μελέτης και τον πειραματικό σχεδιασμό, καθώς και τις υποχρεώσεις των εξεταζόμενων.

Ανθρωπομετρία

Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια, με ακρίβεια 0,5kg σε βαθμονομημένο ηλεκτρονικό ζυγό Seca. Το σωματικό ύψος μετρήθηκε χωρίς παπούτσια με ακρίβεια 0,5cm με τη χρήση ενός αναστημόμετρου Seca. Από τις μετρήσεις σωματικού βάρους και ύψους υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος, ως ο λόγος του βάρους δια του τετραγώνου του ύψους (kg/m²).

Η περιφέρεια μέσης προσδιορίστηκε με μέτρηση της ελάχιστης περιφέρειας στην περιοχή της μέσης, με ακρίβεια 0,5cm. Η περιφέρεια των ισχίων προσδιορίστηκε μετρώντας την περιφέρεια της λεκάνης στο σημείο της μέγιστης προεκβολής των

γλουτών, με ακρίβεια 0,5cm. Από τις τιμές αυτές υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια των ισχίων (waist-to-hip ratio, WHR).

Προσδιορισμός σύστασης σώματος

Το ποσοστό του σωματικού λίπους υπολογίστηκε με την τεχνική της απορροφησιμετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA, με σκαναριογράφο ολικού σώματος (Model DRX+, Lunar Corp., Madison, WI). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό πακέτο Lunar Software 1,3z. Η μέθοδος DXA έχει βρεθεί ότι παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα για τον προσδιορισμό του σωματικού λίπους, καθώς σε συγκρίσεις με την κλασική μέθοδο αναφοράς, την υποβρύχια ζύγιση, οι τιμές σωματικού λίπους δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους¹⁹.

Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), στην οποία υπεβλήθησαν τα άτομα και των δύο ομάδων, με σκοπό τη διερεύνηση παρουσίας πιθανής δυσανοχής στη γλυκόζη.

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης πραγματοποιήθηκε το πρωί, χωρίς ιδιαίτερους περιορισμούς στη δίαιτα των εξεταζομένων κατά τις προηγούμενες ημέρες, ενώ δόθηκαν οδηγίες για την αποφυγή έντονης φυσικής δραστηριότητας κατά την προηγούμενη ημέρα πριν τη δοκιμασία. Η δοκιμασία έγινε μετά από ολονύχτια νηστεία, διάρκειας 10-12 ωρών, κατά την οποία τα άτομα επιτρεπόταν να πίνουν μόνο νερό, ενώ το κάπνισμα απαγορεύεται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Στους εξεταζόμενους τοποθετήθηκε ένας φλεβικός καθετήρας για τη συλλογή των δειγμάτων αίματος, ενώ

μετά από κάθε αιμοληψία εγχυόταν μέσω του καθετήρα μικρή ποσότητα φυσιολογικού ορού με ηπαρίνη (20 U/mL), για να παρεμποδιστεί η πήξη του αίματος. Το πρώτο δείγμα αίματος συλλέχθηκε σε κατάσταση νηστείας, ενώ στη συνέχεια τα εξεταζόμενα άτομα κατανάλωσαν 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε 250 με 300 νερό, μέσα σε περίπου τρία με πέντε λεπτά. Συνολικά συλλέχθηκαν 5 δείγματα αίματος για κάθε εξεταζόμενο, δηλαδή το δείγμα νηστείας και 30, 60, 90, και 120 λεπτά μετά τη φόρτιση με τη γλυκόζη.

Τα δείγματα αίματος συγκεντρώθηκαν σε ειδικά σωληνάκια και φυγοκεντρήθηκαν αμέσως για την απομάκρυνση των κυττάρων του αίματος από τον ορό. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στον ορό πραγματοποιήθηκε με βιοχημική μέθοδο, με τη βοήθεια ενός αυτόματου αναλυτή (ACE Clinical Chemistry Analyser, Shiapparelli Biosystems B.V., Fairfield, New Jersey, USA), ενώ για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης, χρησιμοποιήθηκε μια ανοσολογική μέθοδος σε επίσης αυτόματο αναλυτή (AIA 600II, Eurogenetics, Tessenderlo, Belgium).

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι $\pm$ ένα τυπικό σφάλμα, με εξαίρεση τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων, όπου χρησιμοποιήθηκαν οι τυπικές αποκλίσεις. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με απλή ανάλυση διακύμανσης (one way ANOVA). Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη έγινε με τη μέθοδο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, τόσο στο συνολικό δείγμα, όσο και στις δύο επιμέρους ομάδες. Στην περίπτωση αυτή, λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος έγινε έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών των δεδομένων με τη χρήση του τεστ Kolmogorov-Smirnov. Στην περίπτωση έλλειψης κανονικότητας στις κατανομές χρησιμοποιήθηκαν οι

δεκαδικοί λογάριθμοι των δεδομένων. Αποδεκτό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0,05$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS (Έκδοση 10.0.5).

Συνολικά το δείγμα αποτελείται από 32 γυναίκες, με ηλικιακό εύρος 18-34 ετών. Ο μέσος μέγας σωματός του συνολικού δείγματος κυμαίνεται μεταξύ 18,5-25kg/m², ενώ το ποσοστό σωματικού λίπους όπως αυτό μετράται με τη μέθοδο της υπερηχομετρίας ακίνων Χ όπτης ενόπλησης κυμαίνεται μεταξύ 22,1-43,1%. Το συνολικό δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες ανάλογα με το ποσοστό σωματικού λίπους. Η ομάδα Α έχο φυσιολογικό σωματικό λίπος, ενώ η ομάδα Β χαρακτηρίζεται από υπερβολικών ποσοστό σωματικού λίπους, με βάση τα όρια που δίνει η κατηγοριοποίηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Οι προσπάθειες της συλλογής του φυσιολογικού και υπερβολικών σωματικού λίπους στο δείγμα έχουν ως εξής:

	Μέγεθος	Ποσοστό
% Σωματικό Λίπος <30%	17	53,1
% Σωματικό Λίπος >30%	15	46,9
Σύνολο	32	100

Το ανδρομετρικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το σωματικό βάρος και το BMI ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα με το υψηλότερο σωματικό λίπος. Επιπλέον, η ομάδα με το υψηλό σωματικό λίπος είχε μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης, καθώς και περιφέρεια γοφών, αλλά η αναλογία περιφέρειας μέσης/γοφών δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά. Τέλος, η ομάδα με το υπερβολικών σωματικό λίπος εμφάνισε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A) ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Συνολικά το δείγμα απαρτίζεται από 32 γυναίκες, με ηλικιακό εύρος 18-34 ετών. Ο δείκτης μάζας σώματος του συνολικού δείγματος κυμαίνεται μεταξύ 18,5-25kg/m², ενώ το ποσοστό σωματικού λίπους, όπως αυτό μετρήθηκε με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, κυμαίνεται μεταξύ 22,1-43,1%. Το συνολικό δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες ανάλογα με το ποσοστό σωματικού λίπους. Η ομάδα Α έχει φυσιολογικό σωματικό λίπος, ενώ η ομάδα Β χαρακτηρίζεται από υπερβάλλον ποσοστό σωματικού λίπους, με βάση τα όρια που θέτει η κατηγοριοποίηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Οι παρατηρούμενες συχνότητες του φυσιολογικού και υπερβάλλοντος σωματικού λίπους στο δείγμα έχουν ως εξής:

	Μέγεθος	Ποσοστό
% Σωματικό Λίπος <30%	17	53,1
% Σωματικό Λίπος ≥30%	15	46,9
Σύνολο	32	100

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων παρατίθενται στον Πίνακα 1. Το σωματικό βάρος και το BMI ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα με το αυξημένο σωματικό λίπος. Επιπλέον, η ομάδα με το υψηλό σωματικό λίπος είχε μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης, καθώς και περιφέρεια γλουτών, αλλά η αναλογία περιφέρειας μέσης/ γλουτών δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά. Τέλος, η ομάδα με το υπερβάλλον σωματικό λίπος εμφάνισε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους,

Πίνακας 1: Φυσιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη, ανάλογα με το ποσοστό σωματικού τους λίπους.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	p*
		Σωματικό λίπος < 30%	Σωματικό λίπος ≥ 30%	
		N = 17	N = 15	
Ηλικία, χρόνια		22,1 ± 3,2	21,1 ± 1,8	0,306
Βάρος, kg		53,3 ± 4,3	64,1 ± 7,4	<0,001
Ύψος, cm		163,8 ± 0,1	168,7 ± 0,1	0,019
Δείκτης	Μάζας	19,83 ± 0,97	22,74 ± 1,99	<0,001
Σώματος, kg/m ²				
Περιφέρεια Μέσης, cm		66,2 ± 3,3	71,8 ± 3,8	<0,001
Λόγος	Περιφέρειας	0.706 ± 0,030	0,709 ± 0,036	0,774
Μέσης	προς			
Περιφέρεια Ισχίων				
Ελεύθερη Λίπους Μάζα		39,072 ± 2,438	41,485 ± 3,497	0,029
Σώματος, kg				
Ποσοστό	Σωματικού	26,2 ± 2,3	34,9 ± 3,9	<0,001
Λίπους, %				

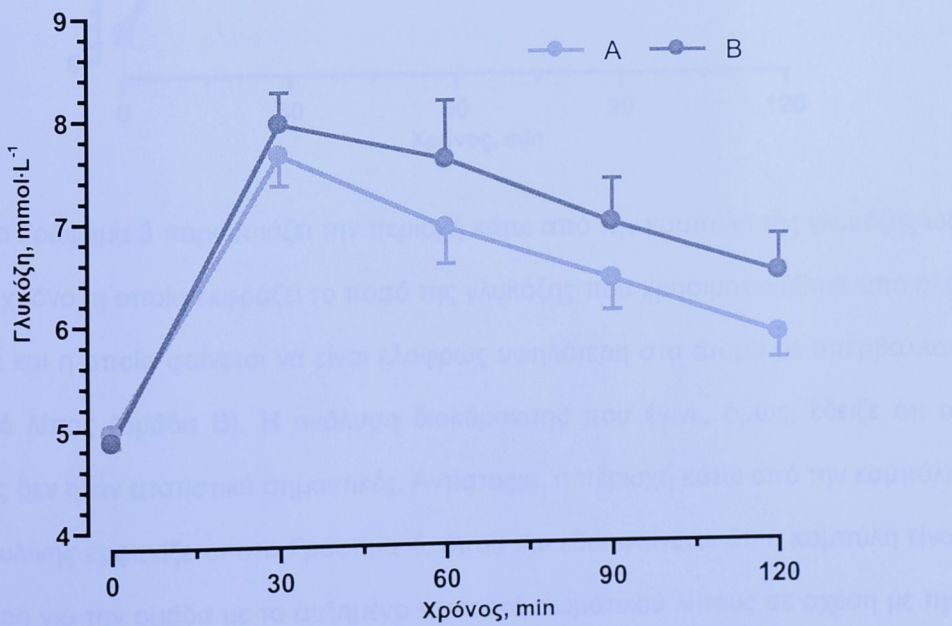
* Η ανάλυση έγινε με απλή ανάλυση διακύμανσης (one way ANOVA)

όπως αυτό μετρήθηκε με το DXA, καθώς και υψηλότερη ελεύθερη λίπους μάζα σώματος.

Β) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Στο Γράφημα 1 παρουσιάζονται οι καμπύλες γλυκόζης για τις δύο ομάδες, δηλαδή η μέση συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα στις διάφορες χρονικές στιγμές. Αν και οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ωστόσο η ομάδα με το υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους παρουσίασε μια ελαφρώς υψηλότερη γλυκαιμική απόκριση στη φόρτιση με τη γλυκόζη.

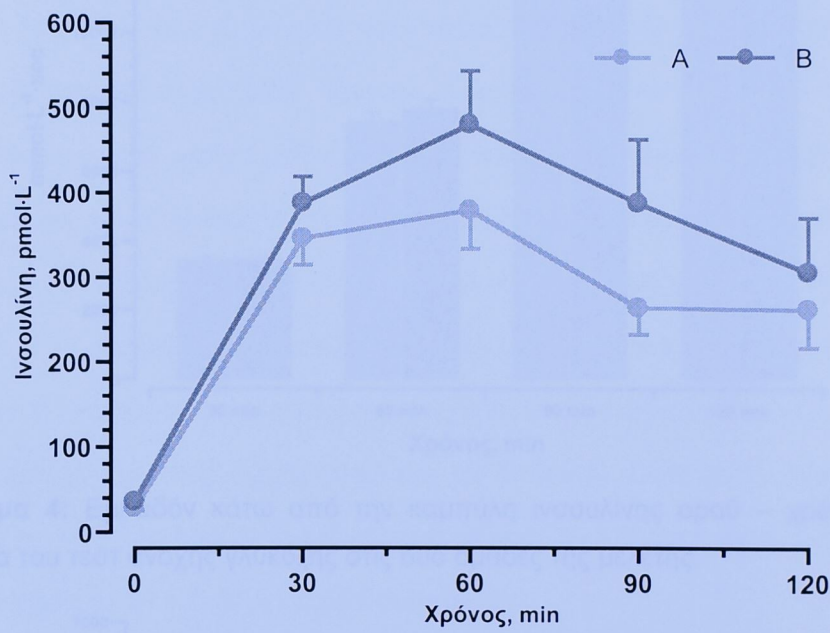
Γράφημα 1: Επίπεδα γλυκόζης ορού κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης στις δύο ομάδες της μελέτης.



Αντίστοιχα, οι καμπύλες της ινσουλίνης παρουσιάζονται στο Γράφημα 2. Όπως και στην περίπτωση της γλυκόζης, παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση ινσουλίνης είναι

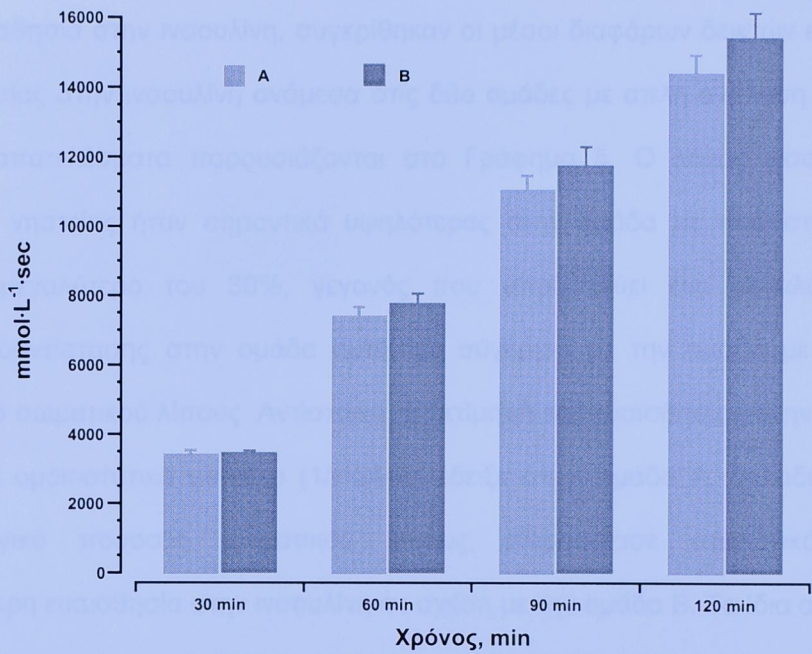
μεγαλύτερη στην ομάδα με υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους σε όλες τις χρονικές στιγμές, αν και οι διαφορές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Γράφημα 2: Επίπεδα ινσουλίνης ορού κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης στις δύο ομάδες της μελέτης.

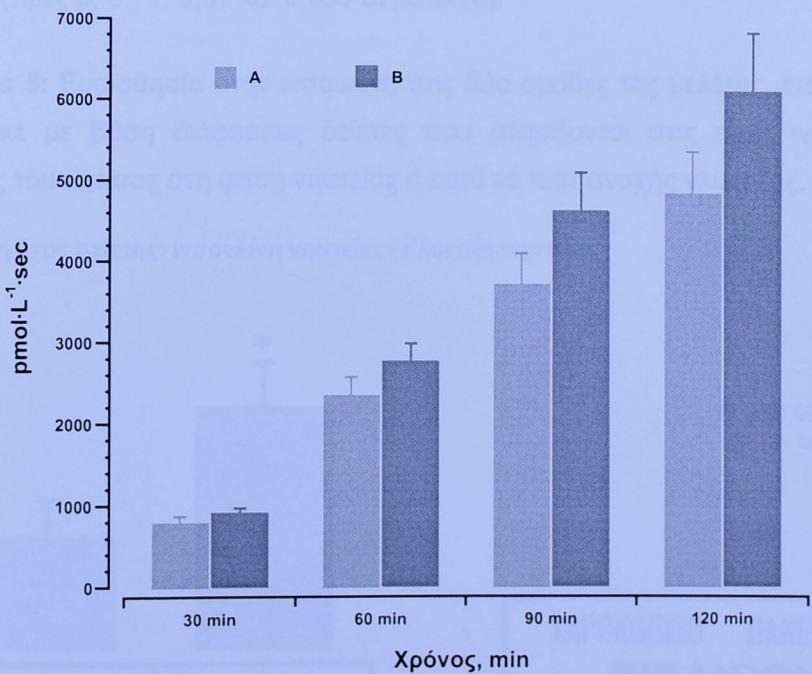


Το Γράφημα 3 παρουσιάζει την περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης ως προς το χρόνο, η οποία εκφράζει το ποσό της γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε από όλο το σώμα και η οποία φαίνεται να είναι ελαφρώς υψηλότερη στα άτομα με υπερβάλλον σωματικό λίπος (ομάδα B). Η ανάλυση διακύμανσης που έγινε, όμως, έδειξε ότι οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Αντίστοιχα, η περιοχή κάτω από την καμπύλη της ινσουλίνης εμφανίζεται στο Γράφημα 4, όπου και εδώ φαίνεται ότι η καμπύλη είναι υψηλότερη για την ομάδα με το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους σε σχέση με την ομάδα φυσιολογικού σωματικού λίπους (ομάδα A). Η παρατηρούμενη διακύμανση ήταν ωστόσο πολύ μεγάλη και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Γράφημα 3: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης στις δύο ομάδες της μελέτης.



Γράφημα 4: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ινσουλίνης ορού – χρόνου κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης στις δύο ομάδες της μελέτης.

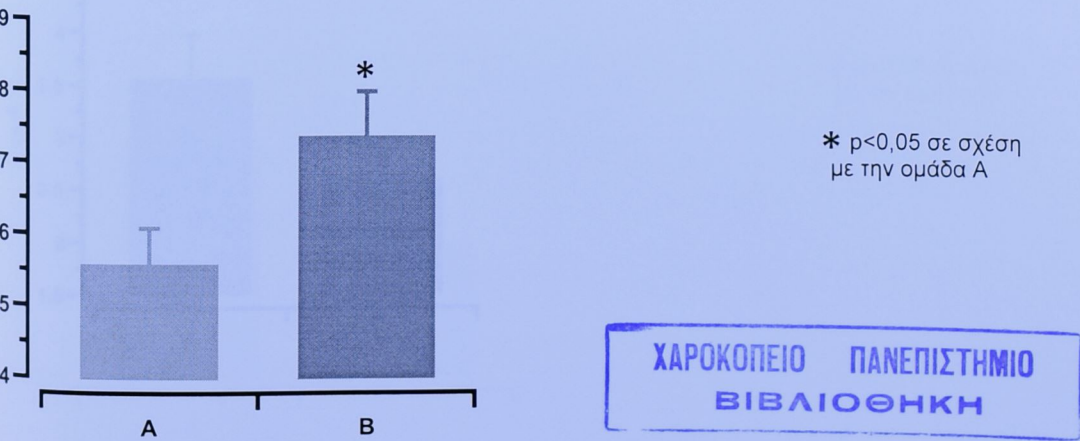


Γ) ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

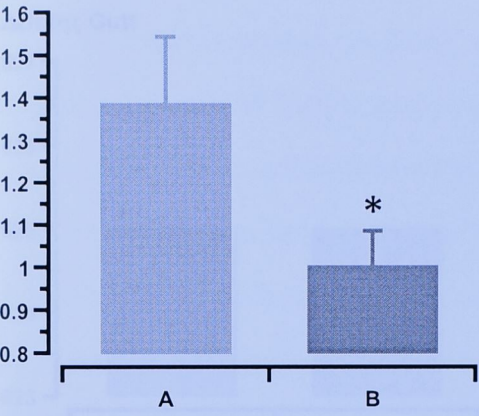
Προκειμένου να εξεταστεί η διαφορά που εμφανίζουν οι δύο ομάδες όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, συγκρίθηκαν οι μέσοι διαφόρων δεικτών εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ανάμεσα στις δύο ομάδες με απλή ανάλυση διακύμανσης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Γράφημα 5. Ο λόγος ινσουλίνης προς γλυκόζη νηστείας ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα με ποσοστό σωματικού λίπους μεγαλύτερο του 30%, γεγονός που υποδεικνύει ένα μεγαλύτερο βαθμό ινσουλινοαντίστασης στην ομάδα αυτή, σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογικό ποσοστό σωματικού λίπους. Αντίστοιχα, η εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με βάση το ομοιοστατικό μοντέλο (1/HOMA) έδειξε ότι η ομάδα A, δηλαδή αυτή με το φυσιολογικό ποσοστό σωματικού λίπους, παρουσίασε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με την ομάδα B. Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν και με τους δείκτες Matsuda και Stumvoll. Ωστόσο, οι δείκτες QUICKI, Belfiore και Gutt δεν έδειξαν μια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων (τιμές p: 0,71, 0,87 και 0,069 αντίστοιχα).

Γράφημα 5: Ευαισθησία στην ινσουλίνη στις δύο ομάδες της μελέτης, έτσι όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση διάφορους δείκτες που στηρίζονται στις τιμές ινσουλίνης και γλυκόζης του αίματος στη φάση νηστείας ή κατά το τεστ ανοχής γλυκόζης.

Ινσουλινογόνος Δείκτης: Ινσουλίνη νηστείας / Γλυκόζη νηστείας

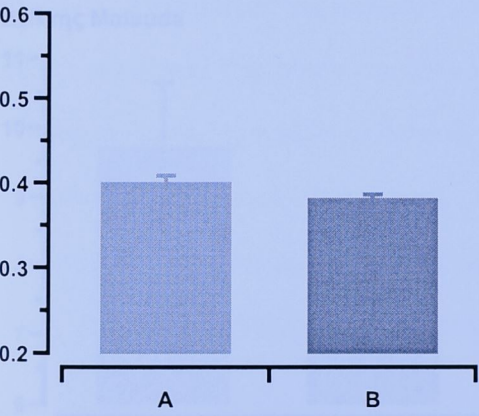


Ορμιοστατικό Μοντέλο: 1 / HOMA

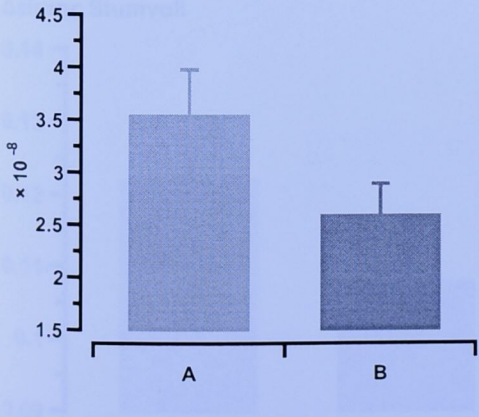


* $p < 0,05$ σε σχέση με την ομάδα A

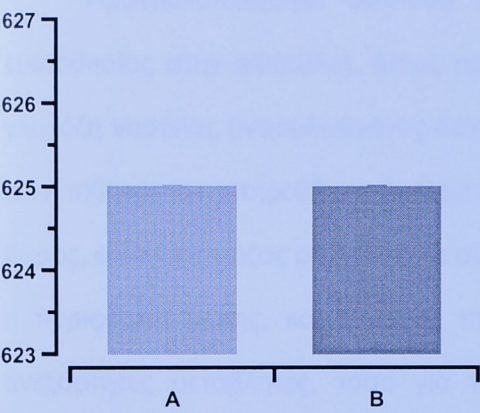
Δείκτης QUICKI



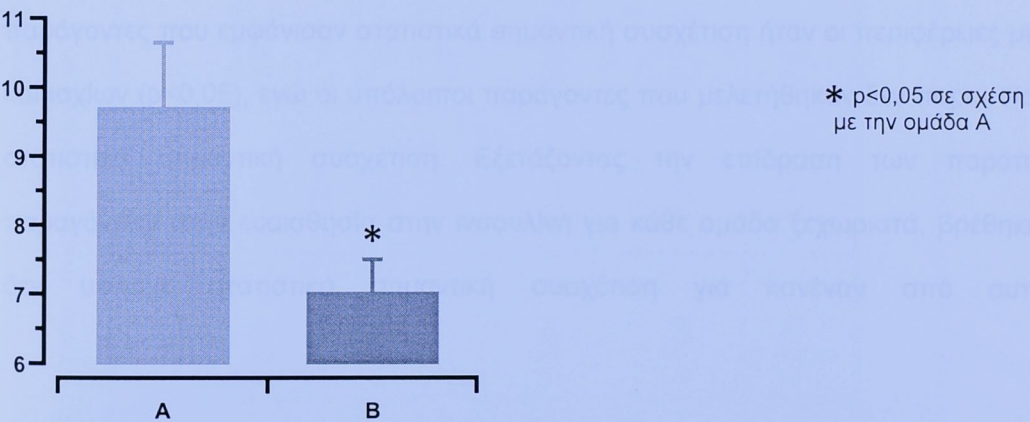
Δείκτης Belfiore



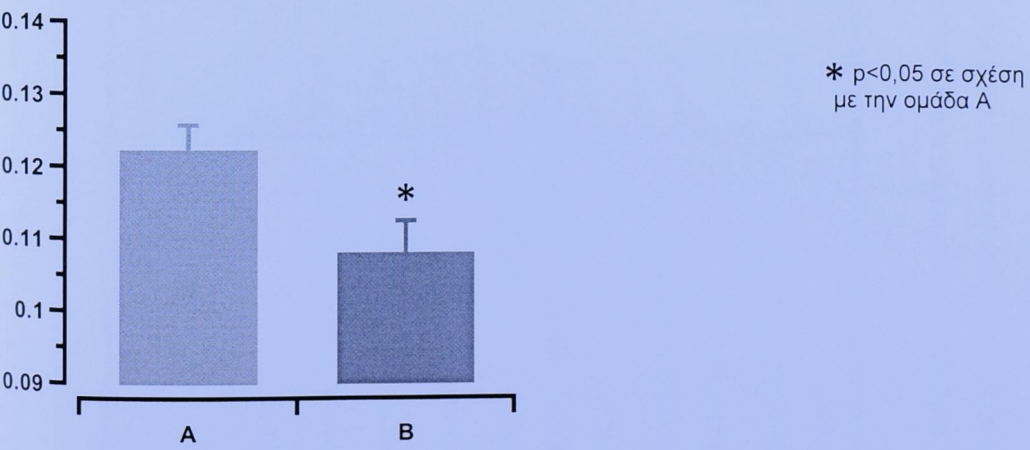
Δείκτης Gutt



Δείκτης Matsuda



Δείκτης Stumvoll



Δ) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση απλής γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όπως προκύπτει από το λόγο ινσουλίνης νηστείας προς γλυκόζη νηστείας (ινσουλινογόνος δείκτης), ως εξαρτημένη μεταβλητή και παραγόντων που πιθανά την επηρεάζουν (ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, δηλαδή το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, το σωματικό λίπος, η ελεύθερη λίπους μάζα σώματος, η περιφέρεια μέσης, και ο λόγος της περιφέρειας μέσης / περιφέρεια ισχίων) ως ανεξάρτητες μεταβλητές, τόσο για το συνολικό δείγμα, όσο και για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Οι τιμές των συντελεστών για την παλινδρόμηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Μελετώντας την παλινδρόμηση για το συνολικό δείγμα, προκύπτει ότι οι μόνοι παράγοντες που εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ήταν οι περιφέρειες μέσης και ισχίων ($p<0,05$), ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες που μελετήθηκαν δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Εξετάζοντας την επίδραση των παραπάνω παραγόντων στην ευαισθησία στην ινσουλίνη για κάθε ομάδα ξεχωριστά, βρέθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανέναν από αυτούς.

Πίνακας 2: Η επίδραση διαφόρων φυσιολογικών χαρακτηριστικών στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, έτσι όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τον λόγο ινσουλίνης νηστείας προς γλυκόζη νηστείας (ινσουλινογόνος δείκτης).

	Συνολικός Πληθυσμός			Ομάδα Α			Ομάδα Β		
	R ²	β	p	R ²	β	p	R ²	β	p
Βάρος	0,103	0,912	0,074	0,008	-0,426	0,728	0,059	0,688	0,383
Δείκτης Μάζας Σώματος	0,104	1,262	0,071	0,020	1,113	0,586	0,002	0,163	0,874
Περιφέρεια Μέσης	0,137	2,169	0,037	0,034	1,399	0,480	0,028	1,040	0,549
Περιφέρεια Ισχίων	0,182	2,581	0,015	0,060	1,918	0,342	0,077	1,731	0,317
Λόγος Περιφέρειας Μέσης προς Περιφέρεια Ισχίων	0,002	-0,384	0,803	0,001	-0,294	0,900	0,013	-0,571	0,685
Ελεύθερη Λίπους Μάζα Σώματος	0,059	1,189	0,180	0,001	-0,142	0,929	0,062	0,979	0,370
Ποσοστό Σωματικού Λίπους	0,094	0,675	0,088	0,022	-0,634	0,568	0,008	0,280	0,752

Η ανάλυση έγινε με απλή παλινδρόμηση. Λόγω έλλειψης κανονικότητας στις κατανομές των περισσότερων δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν οι δεκαδικοί τους λογάριθμοι.

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το συνολικό δείγμα της μελέτης περιλαμβάνει 32 υγιείς γυναίκες με ηλικιακό εύρος 18-34 ετών και δείκτη μάζας σώματος από 18,5 kg/m² έως 25 kg/m² εύρος που, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, θεωρείται φυσιολογικό και σχετίζεται με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Ωστόσο, το ποσοστό σωματικού λίπους του δείγματος κυμαίνεται από 22,1% έως 43,1%, τιμές που υπερβαίνουν σημαντικά τα όρια που αντιστοιχούν σε φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, τα οποία για γυναίκες της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας είναι 20-30%. Σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την παχυσαρκία, ποσοστό σωματικού λίπους μεγαλύτερο του 30% χαρακτηρίζει τις υπέρβαρες γυναίκες, ενώ το 35% για το γυναικείο φύλο αποτελεί το κατώτατο όριο της παχυσαρκίας⁸³. Το 53,1% του δείγματος έχει φυσιολογικά ποσοστά σωματικού λίπους, ενώ το 46,9% έχει ποσοστό σωματικού λίπους που ξεπερνά το 30%, δηλαδή το όριο για τις υπέρβαρες γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων και των παχύσαρκων.

Μετά το διαχωρισμό του δείγματος σε δύο ομάδες με βάση το ποσοστό σωματικού λίπους, παρατηρείται ότι κάποιοι ανθρωπομετρικοί δείκτες είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότεροι στην ομάδα με το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους. Συγκεκριμένα, η περιφέρεια μέσης, καθώς και η περιφέρεια ισχίων είναι υψηλότερες στην ομάδα με το υπερβάλλον ποσοστό σωματικού λίπους, ωστόσο, η αναλογία περιφέρειας μέσης / περιφέρεια ισχίων δε διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες, γεγονός που μπορεί

να οφείλεται στο ότι η κατανομή του λίπους στα άτομα αυτά είναι ομοιόμορφη και δεν παρατηρείται συγκέντρωσή στην κοιλιακή χώρα ή στα ισχία.

Ο σκοπός της έρευνας ήταν η μελέτη της επίδρασης του αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους, με δεδομένο το φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε υγιείς γυναίκες. Η μελέτη αυτή είναι εξέχουσας σημασίας, καθώς έχει βρεθεί πως υπάρχει μια αναντιστοιχία ανάμεσα στο δείκτη μάζας σώματος και το ποσοστό σωματικού λίπους και, συγκεκριμένα, ο δείκτης μάζας σώματος μάλλον υποεκτιμά το σωματικό λίπος. Αυτή η αναντιστοιχία θα μπορούσε να έχει κλινικές επιπτώσεις και ουσιαστικά αυτό είναι που εξετάστηκε στη συγκεκριμένη μελέτη, λαμβάνοντας ως κλινική παράμετρο την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Σε μια από τις ελάχιστες μελέτες που ερευνούν την καταλληλότητα του Δείκτη Μάζας Σώματος για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας ανάμεσα σε άτομα κοινής πληθυσμιακής ομάδας, βρέθηκε ότι η κατηγοριοποίηση των ατόμων του δείγματος σε φυσιολογικά και υπέρβαρα άτομα με βάση το Δείκτη Μάζας Σώματος δε δίνει απολύτως αξιόπιστα αποτελέσματα. Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι ο δείκτης μάζας σώματος υποεκτιμά σημαντικά το ποσοστό σωματικού λίπους και συνεπώς την παχυσαρκία²⁰.

Η μελέτη αυτή είναι η μόνη που επιχειρεί να συσχετίσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη με το ποσοστό σωματικού λίπους σε ένα δείγμα το οποίο απαρτιζόταν από υγιή άτομα, τα οποία είχαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος. Η μόνη μελέτη που είχε παρόμοιο σχεδιασμό ήταν αυτή του Dvorak και συνεργατών (82), η οποία ακολούθησε την υπόθεση ότι οι νεαρές γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, οι οποίες μπορεί να είναι μεταβολικά παχύσαρκες, θα έχουν περισσότερο συνολικό και σπλαγχνικό σωματικό λίπος. Έτσι, σε 71

υγιείς, μη παχύσαρκες γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα, μετρήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη και διάφορα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, όπως το ποσοστό σωματικού λίπους. Ο διαχωρισμός των ατόμων σε δύο ομάδες έγινε σύμφωνα με το αν είχαν φυσιολογική ή μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα άτομα που είχαν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη χαρακτηρίζονταν από υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους και λιπώδη μάζα σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αυτό υποδηλώνει ότι ακόμα και μικρές αυξήσεις στο σωματικό λίπος (της τάξης των 2 έως 3 kg) σε ένα φυσιολογικό εύρος δείκτη μάζας σώματος, επηρεάζει αρνητικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Η παραπάνω έρευνα είναι παρόμοια με την παρούσα μελέτη όσον αφορά το δείγμα (φυσιολογικός δείκτης μάζας σώματος, αλλά αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους και νεαρή ηλικία), με τη διαφορά ότι ο Dvorak επέλεξε τα άτομα με βάση τα επίπεδα ευαισθησίας στην ινσουλίνη και εξέτασε στη συνέχεια το σωματικό τους λίπος, ενώ στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε δεδομένη η διαφορά στο ποσοστό σωματικού λίπους και εξετάστηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με το ποσοστό του σωματικού λίπους, μετρήθηκαν οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης με την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε όλο το δείγμα και, ακολούθως, συγκρίθηκαν οι τιμές στις δύο ομάδες. Η καμπύλη γλυκόζης, που αντιστοιχεί στη μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, είναι υψηλότερη στην ομάδα με το υπερβάλλον σωματικό λίπος, αλλά η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα αποτελέσματα δείχνει και η σύγκριση των καμπυλών

της ινσουλίνης για τις δύο ομάδες. Δεδομένου του μικρού μεγέθους του δείγματος και των μικρών διαφορών που εμφανίζουν οι δύο ομάδες, αφού μόνο το ποσοστό σωματικού τους λίπους διαφέρει, είναι μάλλον δικαιολογημένη η μη εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης ως προς το χρόνο, η οποία εκφράζει το ποσό της γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε από όλο το σώμα, φαίνεται να είναι υψηλότερη στην ομάδα με αυξημένο σωματικό λίπος, ωστόσο η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Το ίδιο προκύπτει και με την περιοχή κάτω από την καμπύλη της ινσουλίνης ως προς το χρόνο, όπου η ομάδα με το υπερβάλλον σωματικό λίπος εμφανίζει υψηλότερη καμπύλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όμως, μη στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αναμενόμενα και μάλλον φυσιολογικά, αν ληφθεί υπόψη ότι τα άτομα και των δύο ομάδων είναι υγιή, φυσιολογικού βάρους και νεαρής ηλικίας, και επομένως θα ήταν απροσδόκητο να βρεθεί διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης σε κάποια από τις δύο ομάδες. Άλλωστε, ακόμα και παχύσαρκα άτομα, παρόλο που μπορεί να εμφανίζουν υπερινσουλιναιμία και ινσουλινοαντίσταση, έχουν φυσιολογική ανοχή γλυκόζης ⁴¹.

Για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες HOMA, Matsuda, Stumvoll, QUICKI, Belfiore, Gutt και ο λόγος ινσουλίνης προς γλυκόζη νηστείας. Ύστερα από σύγκριση των μέσων των τιμών που προκύπτουν ανάμεσα στις δύο ομάδες, φαίνεται ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι χαμηλότερη στην ομάδα με το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους, όταν εκτιμάται με τους δείκτες HOMA, Matsuda, Stumvoll και με το λόγο ινσουλίνης προς γλυκόζη νηστείας, ενώ οι δείκτες QUICKI, Belfiore και Gutt δε δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο

ομάδων. Οι δείκτες HOMA και ο λόγος της ινσουλίνης προς τη γλυκόζη νηστείας είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι δείκτες για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε πολλές μελέτες και η ακρίβεια και η εγκυρότητά τους έχει επαληθευθεί από διάφορους ερευνητές^{50, 52}. Επομένως, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτούς θεωρούνται αξιόπιστα. Εξάλλου, ο Albareda και συνεργάτες³, πραγματοποιώντας μια μελέτη σε 34 υγιείς γυναίκες, με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, δείκτη μάζας σώματος εντός φυσιολογικών ορίων, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, και ηλικία μικρότερη των 35 ετών, συνέκριναν τα αποτελέσματα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όπως προκύπτει από δείκτες που χρησιμοποιούν τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, με τα αποτελέσματα δεικτών που προέρχονται από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Η υπόθεση που έκαναν ήταν ότι η σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργίας των β-κυττάρων, όπως εκτιμάται από μετρήσεις νηστείας και από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, ακολουθεί καμπύλη υπερβολής. Με βάση τα ευρήματά τους, υποστήριξαν πως οι δείκτες που χρησιμοποιούσαν τιμές νηστείας εκτιμούσαν καλύτερα την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με τους δείκτες που προκύπτουν από τιμές της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, καθώς οι τιμές που προέκυπταν προσαρμόζονταν καλύτερα σε μια υπερβολική καμπύλη. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος της γλυκόζης προς την ινσουλίνη νηστείας είχε πολύ καλή προσαρμογή στην υπερβολική καμπύλη ($r^2=0,802$) και ο δείκτης HOMA είχε $r^2=0,386$, ενώ ο δείκτης Matsuda εμφάνισε $r^2=0,385$.

Ο δείκτης Matsuda έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μια ασφαλή εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ύστερα από μελέτη των Matsuda και De

Fronzo⁵¹ που έγινε σε 153 άτομα, με κυμαινόμενο δείκτη μάζας σώματος και επίπεδα ανοχής γλυκόζης ($r=0,73$, $p<0,0001$), ενώ και ο δείκτης Stumvoll έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ισχυρά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη ($r=0,79$) σε ένα δείγμα 104 μη διαβητικών Καυκάσιων⁷⁴. Επομένως δικαιολογείται η εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων του δείγματός μας, χρησιμοποιώντας τους παραπάνω δείκτες.

Ο δείκτης QUICKI, παρά την αποδεδειγμένη απλότητα και ευχρηστία του σε ένα μεγάλο δείγμα, αποτελούμενο από 1774 Τούρκους εθελοντές²⁵, και τη σχετικά μεγάλη ακρίβεια των αποτελεσμάτων του, όπως εκτιμήθηκε από τον Katz και συνεργάτες⁴⁰, ωστόσο παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς στη χρήση του σε υγιή άτομα. Συγκεκριμένα, το δείγμα που συμπεριέλαβε ο Katz στη μελέτη του αποτελούνταν από 56 άτομα, τόσο παχύσαρκα όσο και φυσιολογικού βάρους, καθώς και άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Όπως γίνεται εμφανές, το δείγμα αυτό διαφέρει πολύ από το δείγμα της παρούσας μελέτης, τόσο στον αριθμό των ατόμων, όσο και στη σύνθεσή του. Κατά συνέπεια, η χρήση του δείκτη αυτού σε άτομα τα οποία χαρακτηρίζονται ως υγιή, ενδεχομένως έχει περιορισμένη αξία.

Όσον αφορά το δείκτη Gutt, ενώ έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ισχυρά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη ($r=0,63$, $p<0,001$) όταν συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από το τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας, το δείγμα ωστόσο από το οποίο προέκυψε αποτελούνταν από 135 άτομα, τόσο παχύσαρκα, όσο και φυσιολογικού βάρους, καθώς και διαβητικά και μη διαβητικά άτομα²⁸, το οποίο εμφανίζει αρκετές διαφοροποιήσεις με το δείγμα της παρούσας μελέτης, και γι' αυτό τα αποτελέσματα ίσως δεν είναι αξιόπιστα για το παρόν δείγμα. Παρομοίως, ο

δείκτης Belfiore έχει προκύψει με έναν ιδιάζοντα τρόπο, καθώς το δείγμα αποτελούνταν από 6 υποθετικά άτομα, με κυμαινόμενα επίπεδα ανοχής γλυκόζης ⁵.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε και η επίδραση διαφόρων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (σωματικό βάρος, δείκτης μάζας σώματος, σωματικό λίπος, ελεύθερη λίπους μάζα σώματος, περιφέρεια μέσης, λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων) στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως αυτή προσδιορίζεται από το λόγο ινσουλίνης προς γλυκόζη νηστείας, τόσο για το συνολικό δείγμα, όσο και για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Οι παράγοντες που εμφανίζουν στατιστικά σημαντική επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε όλο το δείγμα, είναι η περιφέρεια μέσης και η περιφέρεια ισχίων, ενώ όλοι οι υπόλοιποι δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική επίδραση. Κανένας παράγοντας δεν επιδρά στατιστικά σημαντικά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, όταν η ανάλυση γίνεται και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Βέβαια, η μη εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων είναι δικαιολογημένη, δεδομένου ότι το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε είναι αρκετά μικρό και περιλαμβάνει ένα πολύ μικρό και εντός φυσιολογικών ορίων εύρος σωματικού λίπους και ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Παρόλο που τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν αποδεικνύουν τη συσχέτιση του σωματικού λίπους με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η σχέση αυτή είναι δεδομένη, καθώς έχει διαπιστωθεί από πολλούς ερευνητές ^{11, 39}. Οι Kriketos και συνεργάτες διερεύνησαν, μεταξύ άλλων, το αν η ολική και κεντρική λιπώδης μάζα μπορούν να προβλέψουν την αντίσταση στην ινσουλίνη ⁴⁴. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βρέθηκε ότι σχετίζεται αντίστροφα με το συνολικό ποσοστό

λίπους, καθώς και με το κεντρικό, κοιλιακό λίπος. Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης, εξάλλου, γίνεται εμφανής και από το γεγονός ότι η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση της ινσουλινοαντίστασης, ενώ η απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα σχετίζεται με βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης *in vivo* ^{41, 58, 66}.

Η μελέτη αυτή έδειξε, όπως προαναφέρθηκε, τη συσχέτιση της περιφέρειας της μέσης και των ισχίων με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως προκύπτει από το λόγο ινσουλίνης / γλυκόζη νηστείας, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του λόγου της περιφέρειας μέσης / περιφέρεια ισχίων στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Άλλωστε, έχει προταθεί ότι η περιφέρεια μέσης είναι καλύτερη κλινική παράμετρος για την αξιολόγηση της κοιλιακής παχυσαρκίας από το λόγο της περιφέρειας μέσης / περιφέρεια ισχίων ⁶³. Επίσης, η περιφέρεια μέσης προβλέπει με ακρίβεια το ποσοστό του σωματικού λίπους και σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση, καθώς και με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ¹⁶. Από την άλλη, η επίδραση του λίπους των ισχίων στην ευαισθησία στην ινσουλίνη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, αν και η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτού και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Γενικά, υποστηρίζεται ότι το λίπος των ποδιών, παρόλο που είναι πολύ αυξημένο στα παχύσαρκα άτομα, αλλά ακόμα και στα άτομα φυσιολογικού βάρους, δε σχετίζεται ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη ⁴². Εντούτοις, πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι το αυξημένο λίπος των ποδιών πιθανότατα έχει προστατευτική δράση έναντι των μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, η Van Pelt και συνεργάτες ⁷⁸ μελέτησαν 166 υγιείς,

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και βρήκαν ότι ενώ το λίπος που ήταν κατανεμημένο στον κορμό σχετιζόταν πολύ ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, το λίπος στα πόδια φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις δυσλιπιδαιμίες. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και ο Snijder και συνεργάτες ⁷⁰, ύστερα από μελέτη 623 ατόμων, όπου έδειξαν μια πιθανή προστατευτική δράση της συγκέντρωσης του λίπους στα πόδια έναντι του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης, ιδιαίτερα στις γυναίκες.

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η περιφέρεια των ισχίων σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που μπορεί να οφείλεται ενδεχομένως στο αυξημένο σωματικό λίπος που εμφανίζουν οι γυναίκες «μεσογειακού τύπου», σε αυτήν την περιοχή του σώματος. Αν και η υπόθεση αυτή είναι πιθανή και ενδιαφέρουσα, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί ότι όντως οι γυναίκες «μεσογειακού τύπου» διαθέτουν μια διαφορετική κατανομή του σωματικού τους λίπους.

Συνοψίζοντας, η μελέτη αυτή διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του σωματικού λίπους και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, σε υγιείς, νεαρές γυναίκες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, κάποιες από τις οποίες είχαν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους. Αποδείχθηκε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη, έτσι όπως μετρήθηκε με βάση τους δείκτες HOMA, Matsuda, Stumvoll, καθώς και το λόγο ινσουλίνης προς γλυκόζη νηστείας ήταν μικρότερη στην ομάδα με το υπερβάλλον ποσοστό σωματικού λίπους. Επιπρόσθετα, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βρέθηκε ότι επηρεάζεται μόνο από τις περιφέρειες μέσης και ισχίων, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ενώ για τους υπόλοιπους ανθρωπομετρικούς παράγοντες δε βρέθηκε σημαντική

διαφορά. Τα δεδομένα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι ο δείκτης μάζας σώματος δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος για την εκτίμηση του ποσοστού του σωματικού λίπους, και ότι αυτή η έλλειψη αξιοπιστίας μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ότι αφορά τον κίνδυνο για νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά. Κι αυτό γιατί η αξιολόγηση του σχετικού κινδύνου για τα νοσήματα αυτά, ο οποίος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το σχετικό ποσοστό σωματικού λίπους, μπορεί να υποεκτιμάται σε σημαντικό βαθμό όταν ως δείκτης παχυσαρκίας ή και πλεονάζοντος σωματικού λίπους χρησιμοποιείται ο δείκτης μάζας σώματος με βάση τα υπάρχοντα όρια που έχει εκδώσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες μεγαλύτερης εμβέλειας και περισσότερο εκτεταμένες σε ότι αφορά τις εξεταζόμενους δείκτες υγείας για την εξακρίβωση της διαπίστωσης αυτής.

1. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA. Insulin sensitivity indices: relationships to insulin secretion and to glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:997-1005.

2. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

3. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

4. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

5. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

6. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

7. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

8. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

9. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

10. DeFronzo RA, Goodenough AG, Goetz SK, Jacobs GA, Boden G, et al. The effect of insulin sensitivity on glucose tolerance. *Diabetes*. 1992;41:1397-1402.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 34:877-890, 1991.
2. Abate, N., A. Garg, R. M. Peshock, J. Stray-Gundersen, B. Adams-Huet, and S. M. Grundy. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 45:1684-1693, 1996.
3. Albareda, M., J. Rodriguez-Espinosa, M. Murugo, A. de Leiva, and R. Corcoy. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*. 43:1507-1511, 2000.
4. Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 15:539-553, 1998.
5. Belfiore, F., S. Iannello, and G. Volpicelli. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*. 63:134-141, 1998.
6. Berneis, K. K. and R. M. Krauss. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 43:1363-1379, 2002.
7. Boden, G., B. Lebed, M. Schatz, C. Homko, and S. Lemieux. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes*. 50:1612-1617, 2001.
8. Bonora, E. Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 24 Suppl 2:S32-35, 2000.
9. Bonora, E., G. Targher, M. Alberiche, R. C. Bonadonna, F. Saggiani, M. B. Zenere, T. Monauni, and M. Muggeo. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 23:57-63, 2000.

10. Bray, G. A. and C. M. Champagne. Obesity and the Metabolic Syndrome: implications for dietetics practitioners. *J Am Diet Assoc.* 104:86-89, 2004.
11. Campbell, P. J. and M. G. Carlson. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes.* 42:405-410, 1993.
12. Cantin, B., J. P. Despres, B. Lamarche, S. Moorjani, P. J. Lupien, P. Bogaty, J. Bergeron, and G. R. Dagenais. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol.* 89:662-666, 2002.
13. Cases, J. A. and N. Barzilai. The regulation of body fat distribution and the modulation of insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 Suppl 4:S63-66, 2000.
14. Cederholm, J. and L. Wibell. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 10:167-175, 1990.
15. Despres, J. P., B. Lamarche, P. Mauriege, B. Cantin, G. R. Dagenais, S. Moorjani, and P. J. Lupien. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 334:952-957, 1996.
16. Dobbelsteyn, C. J., M. R. Joffres, D. R. MacLean, and G. Flowerdew. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25:652-661, 2001.
17. Ducimetiere, P., E. Eschwege, L. Papoz, J. L. Richard, J. R. Claude, and G. Rosselin. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia.* 19:205-210, 1980.
18. Dunaif, A. and D. T. Finegood. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:942-947, 1996.
19. Ellis, K. J. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr.* 131:1589S-1595S, 2001.
20. Fernandez-Real, J. M., M. Vayreda, R. Casamitjana, M. Saez, and W. Ricart. [Body mass index (BMI) and percent fat mass. A BMI > 27.5

- kg/m² could be indicative of obesity in the Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 117:681-684, 2001.
21. Ferrannini, E. and B. Balkau. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med*. 19:724-729, 2002.
 22. Ferrannini, E., G. Buzzigoli, R. Bonadonna, M. A. Giorico, M. Oleggini, L. Graziadei, R. Pedrinelli, L. Brandi, and S. Bevilacqua. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 317:350-357, 1987.
 23. Fontbonne, A., M. A. Charles, N. Thibault, J. L. Richard, J. R. Claude, J. M. Warnet, G. E. Rosselin, and E. Eschwege. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*. 34:356-361, 1991.
 24. Gallagher, D., M. Visser, D. Sepulveda, R. N. Pierson, T. Harris, and S. B. Heymsfield. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 143:228-239, 1996.
 25. Gokcel, A., M. Baltali, E. Tarim, T. Bagis, Y. Gumurdulu, H. Karakose, F. Yalcin, M. Akbaba, and N. Guvener. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab*. 5:126-130, 2003.
 26. Goodpaster, B. H., F. L. Thaete, J. A. Simoneau, and D. E. Kelley. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes*. 46:1579-1585, 1997.
 27. Gu, K., C. C. Cowie, and M. I. Harris. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *Jama*. 281:1291-1297, 1999.
 28. Gutt, M., C. L. Davis, S. B. Spitzer, M. M. Llabre, M. Kumar, E. M. Czarnecki, N. Schneiderman, J. S. Skyler, and J. B. Marks. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 47:177-184, 2000.
 29. Haffner, S. M., S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, and M. Laakso. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 339:229-234, 1998.

30. Haffner, S. M., M. P. Stern, H. P. Hazuda, B. D. Mitchell, and J. K. Patterson. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *Jama*. 263:2893-2898, 1990.
31. Haffner, S. M., R. A. Valdez, H. P. Hazuda, B. D. Mitchell, P. A. Morales, and M. P. Stern. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 41:715-722, 1992.
32. Hales, C. N. and D. J. Barker. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 35:595-601, 1992.
33. Hunter, S. J. and W. T. Garvey. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med*. 105:331-345, 1998.
34. Juhan-Vague, I., M. C. Alessi, and P. Vague. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*. 34:457-462, 1991.
35. Juhan-Vague, I., S. D. Pyke, M. C. Alessi, J. Jespersen, F. Haverkate, and S. G. Thompson. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation*. 94:2057-2063, 1996.
36. Kabadi, U. M., A. Vora, and M. Kabadi. Hyperinsulinemia and central adiposity: influence of chronic insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 23:1024-1025, 2000.
37. Kahn, S. E. Regulation of β -cell function in vivo: from health to disease. *Diabetes Reviews*. 4:372-389, 1996.
38. Kahn, S. E. and D. Porte. Pathophysiology of type II diabetes mellitus. In: *Diabetes Mellitus* New York: Elsevier, 1996, pp. 487-512.
39. Kahn, S. E., R. L. Prigeon, R. S. Schwartz, W. Y. Fujimoto, R. H. Knopp, J. D. Brunzell, and D. Porte, Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr*. 131:354S-360S, 2001.
40. Katz, A., S. S. Nambi, K. Mather, A. D. Baron, D. A. Follmann, G. Sullivan, and M. J. Quon. Quantitative insulin sensitivity check index: a

- simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:2402-2410, 2000.
41. Kelley, D. E., B. Goodpaster, R. R. Wing, and J. A. Simoneau. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol.* 277:E1130-1141, 1999.
42. Kelley, D. E. and B. H. Goodpaster. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 24:933-941, 2001.
43. Kelley, D. E. and L. J. Mandarino. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes.* 49:677-683, 2000.
44. Kriketos, A. D., S. M. Furler, S. K. Gan, A. M. Poynten, D. J. Chisholm, and L. V. Campbell. Multiple indexes of lipid availability are independently related to whole body insulin action in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:793-798, 2003.
45. Laakso, M. Insulin resistance and cardiovascular disease. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease.* 2S:9-11, 2002.
46. Laws, A., M. L. Stefanick, and G. M. Reaven. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in nondiabetic relatives of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 69:343-347, 1989.
47. Levine, R. and D. E. Haft. Carbohydrate homeostasis. *N Engl J Med.* 283:237-246, 1970.
48. Lewis, G. F., A. Carpentier, K. Adeli, and A. Giacca. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 23:201-229, 2002.
49. Mannucci, E., G. Bardini, A. Ognibene, and C. M. Rotella. Comparison between 2 insulin sensitivity indexes in obese patients. *Diabetes Care.* 23:1042-1043, 2000.
50. Matsuda, M. and R. De Fronzo. In vivo measurement of insulin sensitivity in humans. In: *Clinical Research in Diabetes and Obesity, Volume I: Methods, Assessment, and Metabolic Regulation.* B. Draznin and R. Rizza (Eds.): Human Press, 1997, pp. 23-65.

51. Matsuda, M. and R. A. DeFronzo. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 22:1462-1470, 1999.
52. Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28:412-419, 1985.
53. McFarlane, S. I., M. Banerji, and J. R. Sowers. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 86:713-718, 2001.
54. Meigs, J. B. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep*. 3:73-79, 2003.
55. Meigs, J. B., M. A. Mittleman, D. M. Nathan, G. H. Tofler, D. E. Singer, P. M. Murphy-Sheehy, I. Lipinska, R. B. D'Agostino, and P. W. Wilson. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *Jama*. 283:221-228, 2000.
56. Mills, J. D. and P. J. Grant. Insulin resistance, haemostatic factors and cardiovascular risk. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2:19-23, 2002.
57. Myers, A. R., F. H. Epstein, H. J. Dodge, and W. M. Mikkelsen. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med*. 45:520-528, 1968.
58. Olefsky, J., G. M. Reaven, and J. W. Farquhar. Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest*. 53:64-76, 1974.
59. Pan, D. A., S. Lillioja, A. D. Kriketos, M. R. Milner, L. A. Baur, C. Bogardus, A. B. Jenkins, and L. H. Storlien. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 46:983-988, 1997.
60. Peter, P., S. L. Nuttall, and M. J. Kendall. Insulin resistance--the new goal! *J Clin Pharm Ther*. 28:167-174, 2003.
61. Phillips, G. B., T. Y. Jing, L. M. Resnick, M. Barbagallo, J. H. Laragh, and J. E. Sealey. Sex hormones and hemostatic risk factors for

- coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens*. 11:699-702, 1993.
62. Pyorala, K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*. 2:131-141, 1979.
 63. Rankinen, T., S. Y. Kim, L. Perusse, J. P. Despres, and C. Bouchard. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 23:801-809, 1999.
 64. Rattarasarn, C., R. Leelawattana, S. Soonthornpun, W. Setasuban, A. Thamprasit, A. Lim, W. Chayanunnukul, N. Thamkumpee, and T. Daendumrongsub. Regional abdominal fat distribution in lean and obese Thai type 2 diabetic women: relationships with insulin sensitivity and cardiovascular risk factors. *Metabolism*. 52:1444-1447, 2003.
 65. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37:1595-1607, 1988.
 66. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 44:121-131, 1993.
 67. Sechi, L. A., A. Melis, and R. Tedde. Insulin hypersecretion: a distinctive feature between essential and secondary hypertension. *Metabolism*. 41:1261-1266, 1992.
 68. Shamiss, A., J. Carroll, and T. Rosenthal. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens*. 5:26-28, 1992.
 69. Sidossis, L. S., C. A. Stuart, G. I. Shulman, G. D. Lopaschuk, and R. R. Wolfe. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *J Clin Invest*. 98:2244-2250, 1996.
 70. Snijder, M. B., J. M. Dekker, M. Visser, L. M. Bouter, C. D. Stehouwer, J. S. Yudkin, R. J. Heine, G. Nijpels, and J. C. Seidell. Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care*. 27:372-377, 2004.
 71. Soonthornpun, S., W. Setasuban, A. Thamprasit, W. Chayanunnukul, C. Rattarasarn, and A. Geater. Novel insulin sensitivity index derived

- from oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:1019-1023, 2003.
72. Sowers, J. R. and E. D. Frohlich. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 88:63-82, 2004.
 73. Stamler, J., O. Vaccaro, J. D. Neaton, and D. Wentworth. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 16:434-444, 1993.
 74. Stumvoll, M., A. Mitrakou, W. Pimenta, T. Jenssen, H. Yki-Jarvinen, T. Van Haeften, W. Renn, and J. Gerich. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 23:295-301, 2000.
 75. Suzuki, M., K. Shinozaki, A. Kanazawa, Y. Hara, Y. Hattori, M. Tsushima, and Y. Harano. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension.* 28:593-598, 1996.
 76. Swislocki, A. L., B. B. Hoffman, and G. M. Reaven. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2:419-423, 1989.
 77. Taittonen, L., M. Uhari, M. Nuutinen, J. Turtinen, T. Pokka, and H. K. Akerblom. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens.* 9:194-199, 1996.
 78. Van Pelt, R. E., E. M. Evans, K. B. Schechtman, A. A. Ehsani, and W. M. Kohrt. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 282:E1023-1028, 2002.
 79. Wajchenberg, B. L., D. Giannella-Neto, M. E. da Silva, and R. F. Santos. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 34:616-621, 2002.
 80. Welborn, T. A. and K. Wearne. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care.* 2:154-160, 1979.

81. WHO. Diabetes estimates and projections. *World Health Organization, October 2003*, 2003.
82. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. *World Health Organization, 2003*, 2003.
83. WHO. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. *World Health Organization, Geneva, 3-5 June 1997*, 1997.
84. Zimmet, P. Z. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. *Diabetes Care*. 15:232-252, 1992.

Σχεδία ζωγραφίας ζωμάτων ΕΤΥ ΡΑΗ
και ινδουιστικών ζωγραφιών...

Ραϊντ Ι.

13034

10073

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



* 1 3 0 3 4 *