

## Συγκριτική μελέτη δεικτών ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού ινσουλινικού αποκλεισμού (euglycemic insulin clamp)

**Ι. Μαγούλα**  
**Α. Τσάπας**  
**Κ. Παλέτας**  
**Ε. Μπεκιάρη**  
**Α. Καψαλιάρης**  
**Κ. Δημητρακόπουλος**  
**Ν. Λευκός**

### Περίληψη

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αποτελεί κοινή μεταβολική διαταραχή σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Η μόνη αξιόπιστη μέθοδος ποσοτικής εκτίμησης της συνολικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι η άμεση μέτρηση με την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού (ΔΙΑ). Λόγω τεχνικών δυσκολιών στην εφαρμογή της μεθόδου στην κλινική πράξη, έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες ευαισθησίας (έμμεσοι υπολογισμοί) οι οποίοι όμως δεν έχουν συγκριθεί με τη μέθοδο αναφοράς. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση της μεθόδου αναφοράς με α) το συνήθως χρησιμοποιούμενο δείκτη G/I από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ), και β) ένα νέο δείκτη ISI [composite]. Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 24 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (φυσιολογική και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης). Η μελέτη έγινε σε δύο διαδοχικές ημέρες και περιελάμβανε τη διενέργεια αρχικά ΔΑΓ και την επόμενη ημέρα ΔΙΑ. Από τη ΔΑΓ υπολογίστηκαν οι δείκτες G/I και ISI [composite], και έγινε και η κατάταξη των ατόμων σε ομάδες. Από τη ΔΙΑ υπολογίστηκε ο ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης. Από τη μελέτη των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι σε αντίθεση με το δείκτη G/I, ο νέος δείκτης παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη μέθοδο αναφοράς τόσο στους μάρτυρες ( $r=0,81$   $p<0,05$ ) όσο και στους ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ( $r=0,70$   $p<0,05$ ). Έτσι αποτελεί μία αξιόπιστη και απλή μέθοδο εκτίμησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης με εύκολη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη.

### Εισαγωγή

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αποτελεί κοινή μεταβολική διαταραχή σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Η ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού<sup>1</sup> (ΔΙΑ – euglycemic insulin clamp) θεωρείται από όλους τους ερευνητές ως μέθοδος εκλογής για την μελέτη της ινσουλινοαντοχής παρέχοντας μάλιστα ένα ποσοτικό μέτρο της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Από την άλλη πλευρά, το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι είναι αρκετά πολύπλοκη, καθιστώντας έτσι δύσκολη την εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη. Για το

**Β' Παθολογική Κλινική**  
**του ΑΠΘ**  
**Ιπποκράτειο Νοσοκομείο**  
**Θεσσαλονίκης**

Πίνακας 1. Υλικό της μελέτης

	Ομάδα Α (Φυσιολογική ΔΑΓ)	Ομάδα Β (IGT)	Σύνολο
n (Α/Γ)	14 (6/8)	10 (2/8)	24 (8/16)
Ηλικία	46±5	54±6	50±5
BMI	27±1	30±2	28±2
FPG (mg/dl)	90±3	97±2*	93±2
FPI (μU/ml)	10±2	15±3*	12±2

Μέση τιμή ± SD, \* p<0,01

λόγο αυτό ακόμα και σήμερα για την καθημερινή εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται άλλες πιο εύκολες μέθοδοι.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ)<sup>2</sup>. Μια άλλη μέθοδος που έχει προταθεί για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι η μέθοδος HOMA<sup>3</sup>, η οποία είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που στηρίζεται στις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας.

Πρόσφατα προτάθηκε ένας νέος δείκτης εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ISI [composite], ο οποίος ουσιαστικά αποτελεί συνδυασμό της ΔΑΓ και της μεθόδου HOMA, και οποίος είναι εύκολος για την εφαρμογή του στην κλινική πράξη και έχει καλή συσχέτιση με τη μέτρηση της ευαισθησίας από τη δοκιμασία ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού ινσουλινικού αποκλεισμού (ΔΙΑ)<sup>4</sup>.

Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση της μεθόδου αναφοράς (ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού – ΔΙΑ) με α) το συνήθως χρησιμοποιούμενο δείκτη G/I από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ), και β) με το νέο δείκτη ISI [composite].

## Υλικό – Μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν 24 συνολικά ασθενείς, 8 άνδρες και 16 γυναίκες, μέσης ηλικίας 50±5 ετών, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στη Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη. Κανένα από τα εξετασθέντα άτομα δε λάμβανε φάρμακα που επηρεάζουν την ευαισθησία στη γλυκόζη.

Η μελέτη έγινε σε δύο διαδοχικές ημέρες και περιελάμβανε τη διενέργεια αρχικά ΔΑΓ και την επόμενη ημέρα ΔΙΑ. Από τη ΔΑΓ υπολογίσθηκαν

οι δείκτες G/I και ISI [composite] και έγινε και η κατάταξη των ατόμων σε ομάδες. Από τη ΔΙΑ υπολογίσθηκε ο ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης.

## Ομάδες

Η ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες έγινε με βάση τα κριτήρια της ADA<sup>5</sup>. Στην ομάδα Α περιελήφθησαν 14 συνολικά άτομα (6 άνδρες και 8 γυναίκες) με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, μέσης ηλικίας 46±5, οι οποίοι είχαν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) 27±1. Οι μέσες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας ήταν 90±3 mg/dl και 10±2 μU/ml αντίστοιχα. Η ομάδα Β (άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης) αποτελούνταν από 10 άτομα (2 άνδρες και 8 γυναίκες) μέσης ηλικίας 54±6 με ΔΜΣ 30±2. Οι μέσες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας ήταν 97±2 mg/dl και 15±3 μU/ml αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

## Ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού

Η μελέτη ξεκινούσε στις 8:00 πμ χωρίς το άτομο να έχει λάβει τροφή από δώδεκα τουλάχιστον ώρες. Στη βραχιόνια φλέβα τοποθετούνταν καθετήρας 20 gauge για την έγχυση διαλυμάτων γλυκόζης και ινσουλίνης, ενώ στον καρπό του άλλου χεριού εισάγονταν ανάστροφα άλλος καθετήρας. Προκειμένου να ληφθούν δείγματα αρτηριοποιημένου φλεβικού αίματος, το χέρι τοποθετούνταν σε θερμαινόμενο κλωβό (62° C). Η βατότητα του καθετήρα διατηρούνταν με την αργή έγχυση NaCl 0.9%, η συνολική ποσότητα του οποίου δεν υπερέβαινε τα 100-150 ml. Η έγχυση ινσουλίνης γινόταν αρχικά με ρυθμό 100 mU/m<sup>2</sup> min για πέντε λεπτά, στη συνέχεια 60 mU/m<sup>2</sup> min για άλλα πέντε λεπτά, και τέλος 40 mU/m<sup>2</sup> min για το υπόλοιπο τμήμα της μελέτης (110 λεπτά). Για τη διατήρηση ευγλυκαιμίας, γινόταν έγχυση διαλύματος γλυκόζης 20%, με ρυθμό ανάλογο των επιπέδων γλυκόζης πλά-



σματος της οποίας η τιμή υπολογίζονταν ανά 5 (πέντε) λεπτά της ώρας<sup>1</sup>.

### Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Στις 8:00 πμ, και χωρίς το άτομο να έχει λάβει τροφή από δώδεκα τουλάχιστον ώρες, διενεργούνταν δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με λήψη προτύπου γεύματος γλυκόζης 75 g. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος, γινόταν αιμοληψία σε χρόνους -30, -15, 0, 30, 60, 90, και 120 λεπτά από την έναρξη της μελέτης. Στη συνέχεια γινόταν η κατάταξη των ατόμων σε ομάδες σύμφωνα με τα κριτήρια της ADA και υπολογίζονταν οι δείκτες G/I και ISI [composite].

### Υπολογισμοί

Ο δείκτης ISI [composite] προσδιορίστηκε σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{ISI [composite]} = \frac{10000}{\sqrt{(\text{FPG} \times \text{FPI}) \times (\text{G} \times \text{I})_4}}$$

όπου: FPG = η μέση τιμή γλυκόζης πριν τη ΔΑΓ,  
FPI = η μέση τιμή ινσουλίνης πριν τη ΔΑΓ,  
G = η μέση τιμή γλυκόζης κατά τη ΔΑΓ, και  
I = η μέση τιμή ινσουλίνης κατά τη ΔΑΓ.

Για τον υπολογισμό του ρυθμού ινσουλινεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης (M) από την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλι-

νικού αποκλεισμού χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης κατά τα τελευταία δύο 20λεπτα, οπότε και οι ασθενείς βρίσκονταν σε κατάσταση ισορροπίας (σταθερής ευγλυκαιμίας).

### Αποτελέσματα

Η ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως μετρήθηκε με την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού, παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη ISI [composite]. Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο εμφανής στα άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ( $r=0.81$ ,  $p<0,01$ ) (Πίν. 2) και λιγότερο έντονη στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ( $r=0.70$ ,  $p<0,01$ ) (Πίν. 3).

### Συζήτηση

Ο όρος ινσουλिनoαντοχή υποδηλώνει την ανάγκη ύπαρξης απρόσφορα υψηλών επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος προκειμένου να διατηρηθεί η φυσιολογική ομοίωση της γλυκόζης. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1939 από τους Himsworth και Kerr<sup>6</sup> για να περιγράψουν την μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης μετά από χορήγηση ινσουλίνης, που παρατηρείται σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς. Η έννοια της ινσουλινoαντοχής περιλαμβάνει τόσο τις μεταβολικές – μεταβολισμός υδατανθράκων, λιπιδίων και

**Πίνακας 2.** Πίνακας συσχέτισης δεικτών ευαισθησίας στην ινσουλίνη από την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού και τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.

	Ινσουλινoεξαρτώμενος ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης (M)	G/I	ISI [composite]
M	1	–	–
G/I	0,23	1	–
ISI [composite]	0,81*	0,59	1

Μέση τιμή ± SD, \*  $p<0,01$

**Πίνακας 3.** Πίνακας συσχέτισης δεικτών ευαισθησίας στην ινσουλίνη από την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού και τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης.

	Ινσουλινoεξαρτώμενος ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης (M)	G/I	ISI [composite]
M	1	–	–
G/I	0,14	1	–
ISI [composite]	0,70*	0,52	1

Μέση τιμή ± SD, \*  $p<0,01$

πρωτεϊνών —, όσο και τις τροφικές — ανάπτυξη, διαφοροποίηση, σύνθεση του DNA —, δράσεις της ινσουλίνης.

Μέχρι το 1970 η ινσουλινοαντοχή δε θεωρούνταν ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Η ανακάλυψη του υποδοχέα της ινσουλίνης άνοιξε καινούριους δρόμους στην έρευνα της δράσης της ινσουλίνης. Έτσι τώρα γνωρίζουμε ότι κάποιου βαθμού ινσουλινοαντοχή παρατηρείται σε σχεδόν όλα τα διαβητικά σύνδρομα και σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις με παθολογική ή φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.

Τα τελευταία χρόνια επιτεύχθηκε σημαντική πρόοδος στην έρευνα στον τομέα της ινσουλινοαντοχής. Οι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ινσουλινοαντοχή είναι πολλές. Έτσι για παράδειγμα στον καλά ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 δεν παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη, που αντίθετα εμφανίζεται στον πλημμελώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 1. Κυρίως, η ινσουλινοαντοχή αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΔ τύπου 2<sup>7-11</sup> ενώ απαντά και σε άλλες καταστάσεις όπως: α) παχυσαρκία<sup>12-15</sup>, β) υπέρταση<sup>16-21</sup>, γ) δυσλιπιδαιμία<sup>17,22</sup>, δ) στεφανιαία νόσος<sup>17</sup>, ε) υπερούριχαμία<sup>17, 23</sup> και στ) σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών<sup>24,25</sup>.

Αρχικά η έρευνα της ινσουλινοαντοχής περιελάμβανε την εκτίμηση του βαθμού της μεταβολικής απάντησης που προκαλεί η ινσουλίνη. Τα τελευταία 30 χρόνια η έμφαση δίδεται όμως στον προσδιορισμό της ικανότητας της ινσουλίνης να ρυθμίζει τη γλυκόζη αίματος.

Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την *in vivo* εκτίμηση της δράσης της ινσουλίνης είναι πολλές. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ). Δεδομένης της χρονικής αλληλεξάρτησης όμως της ινσουλίνης και της γλυκόζης κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμασίας, είναι δύσκολο να διακριθούν οι διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης από τις διαταραχές στην ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Κατόπιν αναπτύχθηκε η δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης<sup>26</sup> σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν οι συνέπειες της αλληλεπίδρασης μεταξύ γλυκόζης και ινσουλίνης, και να εκτιμάται έτσι μόνο η δράση της ινσουλίνης. Εντούτοις και η δοκιμασία αυτή έχει πολλά μειονεκτήματα (αρρυθμίες, πιθανή αλληλεπίδραση επινεφρίνης<sup>27</sup>, προπρανολόλης<sup>28</sup> με την ινσουλίνη, μη ικανοποιητική καταστολή ηπατικής παραγωγής γλυκόζης<sup>29</sup>). Έτσι λόγω αυτών των μειονεκτημάτων, αναπτύχθηκε μια άλλη μέθοδος, η ευγλυκαιμική δοκιμασία ινσουλινοκλεισμού (ΔΙΑ —

euglycemic insulin clamp)<sup>1</sup>, η οποία πλέον υιοθετήθηκε στη σύγχρονη έρευνα της ινσουλινοαντοχής.

Τα χαρακτηριστικά που θα έπρεπε να έχει η ιδανική μέθοδος εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι<sup>30</sup>:

1. να είναι αξιόπιστη, με επαναληψιμότητα στα αποτελέσματά της,
2. να είναι απλή στην εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη,
3. να είναι ποσοτική,
4. να είναι κατά το δυνατόν λιγότερο επεμβατική,
5. να προσομοιάζει κατά το δυνατόν καλύτερα τις φυσιολογικές συνθήκες μεταβολισμού της γλυκόζης, και
6. να είναι οικονομική.

Σήμερα πλέον, η ευγλυκαιμική υπερινσουλιναϊμική δοκιμασία ινσουλινοκλεισμού θεωρείται από όλους τους ερευνητές ως μέθοδος αναφοράς για την μελέτη της ινσουλινοαντοχής<sup>2</sup>. Εξ ορισμού γίνεται υπό συνθήκες ευγλυκαιμίας, οπότε αποφεύγονται οι κίνδυνοι της υπογλυκαιμίας και της συνακόλουθης νευροενδοκρινικής απάντησης. Επιπλέον παρέχει ένα ποσοτικό μέτρο της ευαισθησίας στην ινσουλίνη<sup>1</sup>.

Από την άλλη πλευρά, το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι είναι αρκετά πολύπλοκη, καθιστώντας έτσι δύσκολη την εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη. Για το λόγο αυτό ακόμα και σήμερα για την καθημερινή εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται άλλες πιο εύκολες μέθοδοι<sup>2</sup>.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ). Η συγκέντρωση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ΔΑΓ δίνει ένα μέτρο της ολικής ανοχής γλυκόζης, η οποία ταξινομείται ως φυσιολογική, διαταραγμένη (IGT) ή ΣΔ. Για κάθε χρονική στιγμή υπολογίζεται ο λόγος G/I, και όσο μικρότερη η αύξηση της γλυκόζης ανά μονάδα ινσουλίνης, τόσο πιο ευαίσθητος ο ασθενής στην ινσουλίνη<sup>31</sup>. Εντούτοις η χρήση του λόγου G/I έχει αρκετά μειονεκτήματα<sup>2</sup> όπως: 1) η ΔΑΓ είναι μία εξέταση με χαμηλή επαναληψιμότητα, και σε επανειλημμένες μετρήσεις στο ίδιο άτομο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ τους κατά 25-30%, 2) ο ρυθμός απορρόφησης της γλυκόζης από τον πεπτικό σωλήνα διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της γλυκόζης να είναι διαφορετική και να μεταβάλλεται διαρκώς. Δεδομένης δε της ανεξάρτητης δράσης της γλυκόζης να καταστέλλει την



ηπατική παραγωγή της, και να προκαλεί την περιφερική πρόσληψή της, είναι σχεδόν αδύνατο να έχουμε σωστό μέτρο της ινσουλινοεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης<sup>32</sup>, 3) η συγκέντρωση της ινσουλίνης μεταβάλλεται διαρκώς, και είναι διαφορετική από άτομο σε άτομο λόγω αφενός μεν της διαρκώς μεταβαλλόμενης συγκέντρωσης γλυκόζης, αφετέρου δε του διαφορετικού ερεθίσματος από τον εντεροϊνσουλινοικό άξονα στο β-κύτταρο, 4) η γλυκόζη και η ινσουλίνη έχουν στενή αλληλεπίδραση μεταξύ τους ενώ καμία δεν είναι σταθερή, με αποτέλεσμα τη δυσχέρεια ακριβούς εκτίμησης του λόγου G/I, 5) η πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς επηρεάζεται ανεξάρτητα από την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναίμια, με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να διακρίνουμε μεταξύ γλυκοζοπροκλητικής και ινσουλινοπροκλητικής ανθεκτικότητας στη γλυκόζη, 6) η ΔΑΓ δεν παρέχει ποσοτικό μέτρο του ινσουλινοεξαρτώμενου μεταβολισμού γλυκόζης, 7) η ΔΑΓ δε διακρίνει μεταξύ των διάφορων παθογενετικών μηχανισμών αντίστασης στην ινσουλίνη (μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από περιφερικούς ιστούς – αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης).

Μια άλλη μέθοδος που έχει προταθεί για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι η μέθοδος HOMA, η οποία είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που στηρίζεται στις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας<sup>3</sup>. Βάσει των στοιχείων της βιβλιογραφίας έχουν σχεδιαστεί καμπύλες οι οποίες συνδέουν τη γλυκόζη βασικής κατάστασης με την έκκριση ινσουλίνης, σε άτομα με διάφορους βαθμούς διαταραχής της έκκρισης ινσουλίνης. Παρόμοιες καμπύλες σχεδιάστηκαν και για τη σχέση ρυθμού μεταβολισμού γλυκόζης με την ινσουλίνη πλάσματος. Έτσι για κάθε βαθμό ιστικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη και εκκριτικής ικανότητας, το μοντέλο προβλέπει τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και το αντίστροφο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της μεθόδου αναφοράς (ευγλυκαιμική υπερινσουλιναϊκή δοκιμασία ινσουλινοκλεισμού – ΔΙΑ) με δύο δείκτες ευαισθησίας στην ινσουλίνη, που προκύπτουν από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης: 1) το συνήθως χρησιμοποιούμενο δείκτη G/I, και 2) έναν νέο δείκτη ISI [composite] ο οποίος αποτελεί συνδυασμό του δείκτη G/I και της μεθόδου HOMA<sup>4</sup>. Ο νέος αυτός δείκτης ουσιαστικά αντανάκλα την ικανότητα της ινσουλίνης αφενός να καταστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και αφετέρου να προάγει την περιφερική

πρόσληψη γλυκόζης. Αποτελεί δηλαδή μία σύνθεση τόσο της ηπατικής όσο και της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, συνεκτιμώντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη τόσο σε βασικές συνθήκες (γλυκόζη νηστείας x ινσουλίνη νηστείας), όσο και μετά από κατανάλωση γλυκόζης (μέση γλυκόζη ΔΑΓ x μέση ινσουλίνη ΔΑΓ). Για τον υπολογισμό του χρησιμοποιούνται τα δεδομένα που προκύπτουν από μία κλασική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, καθιστώντας έτσι εύκολη την εφαρμογή του στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον όμως, και σε αντίθεση με το συνήθως χρησιμοποιούμενο δείκτη G/I που επίσης προκύπτει από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, ο νέος δείκτης ISI [composite] έχει καλή συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως αυτή μετράται με τη δοκιμασία ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού ινσουλινοκλεισμού (ΔΙΑ), σε άτομα τόσο με φυσιολογική όσο και με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Δεδομένου δε ότι η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης είναι μία δοκιμασία που γίνεται εύκολα και συχνά στις περισσότερες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, ο νέος αυτός δείκτης μπορεί να χρησιμοποιείται με αξιόπιστα αποτελέσματα για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην καθημερινή κλινική πράξη.

## Summary

**Magoula I, Tsapas A, Paletas K, Bekiari E, Kapsaliaris A, Dimitrakopoulos K, Leykos N. Comparative study of insulin sensitivity indices and euglycemic insulin clamp. Hellen Diabetol Chron 2004; 2: 158-164.**

Insulin resistance is a common metabolic disturbance in various diseases. The only reliable method of quantitative assessment of whole-body insulin sensitivity is the direct measure of insulin sensitivity derived from the euglycemic hyperinsulinemic insulin clamp. However, due to technical difficulties, the insulin clamp is not a method that could be applied in every-day practice. Several indices have therefore been proposed for the assessment of insulin sensitivity, which however have not been validated by comparing them with the golden standard. Aim of this study was to compare the insulin sensitivity as it was measured by the euglycemic hyperinsulinemic insulin clamp, with the glucose/insulin (G/I) ratio and a new index of whole-body insulin sensitivity (ISI [composite]), both derived from the OGTT. We studied 24 subjects, who were divided in two groups, according to their glucose tolerance (normal and impaired glucose tolerance).



After a 12-h overnight fast all subjects underwent a 75-g OGTT and on the next day a euglycemic insulin clamp. The indices of insulin sensitivity derived from the OGTT data (G/I and ISI [composite]) were compared with the euglycemic insulin clamp results by correlation analysis. According to our results, the novel index, unlike the G/I ratio, is a reasonable and reliable estimation of whole body insulin sensitivity, as it was measured with the insulin clamp, and therefore it can be used safely in every-day practice.

## Βιβλιογραφία

1. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
2. Matsuda M, De Fronzo RQ. In vivo measurement of insulin sensitivity in humans. In: Draznin B, Rizza R, eds. *Clinical Research in Diabetes and Obesity: Part I: Methods, Assessment, and Metabolic Regulation*. Totowa, NJ, Humana Press, 1997; 23-65.
3. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
4. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1462-1470.
5. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl. 1):S5-S19.
6. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939; 4: 120-52.
7. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1982; 23: 313-19.
8. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin Invest* 1985; 76: 149-55.
9. DeFronzo RA. Lilly Lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
10. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35: 389-397.
11. Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S, Ratheiser K, Zych K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989; 84: 205-13.
12. Felber JP, Meyer HU, Curchod B, et al. Glucose storage and oxidation in different degrees of human obesity measured by continuous indirect calorimetry. *Diabetologia* 1981; 20: 39-44.
13. Bogardus C, Lillioja S, Mott D, Reaven GR, Kashiwagi A, Foley J. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest* 1984; 73: 800-5.
14. Felber JP, Jallut D, Golay A, Munger R, Fras-carolo P, Jequier E. Obesity to diabetes. A longitudinal study of glucose metabolism in man. *Diabetes* 1989; 20 (suppl. 1): 221 A.
15. Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo, Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988(b);4:727-47.
16. Reaven GM. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Hypertriglyceridemia in the Etiology and Clinical Course of Hypertension. *The American Journal of Medicine* 1991; 90:suppl 2A: 7s-12s.
17. Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia. Role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. *Diabet Metab* 1991; 17: 78-86.
18. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
19. Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *Journal of Hypertension* 1997; 15 (suppl 1): S25-S30.
20. Lender D, Arauz-Pacheco C, Adams-Huet B, Raskin P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension* 1997; 29: 111-114.
21. Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 243-248.
22. Golay A, Felber JP, Meyer HU, Curchod B, Maeder E, Jequier E. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. *Metabolism* 1984; 33: 111-16.
23. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, Frascerra S, Ciociaro D, Ferrannini E. Effect of Insulin on Renal Sodium and Uric Acid Handling in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 746-752.
24. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-1266.
25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
26. Shen S-W, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 1970; 49: 2151-2160.
27. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717-721.
28. Kimmerling G, Javorski C, Olefsky JM, Reaven GM. Locating the site(s) of insulin resistance in patients with nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25: 673-8.
29. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven

- G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 1981; 30: 387-392.
30. Τσάπας Α. Η επίδραση της υπερινσουλιναϊμίας στη νεφροσωληναριακή μεταφορά του νατρίου σε μονήρη νεφρό. Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2002. 88-89. Διδακτορική διατριβή.
31. Caro J. Insulin resistance in obese and non-obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 691-695.
32. DeFronzo RA, Ferrannini E, Hendler R, Felig P, Wahren J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 1983; 32: 35-45.

**Λέξεις κλειδιά:**

Ινσουλινοαντοχή  
Ευγλυκαιμική υπερινσουλιναϊμική δοκιμασία  
ινσουλινοκλεισμού  
Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης  
Λόγος γλυκόζη/ινσουλίνη

**Key words:**

Insulin resistance  
Euglycemic hyperinsulinemic insulin clamp  
OGTT  
Glucose/Insulin ratio (G/I)  
ISI (composite)