

Αξιοπιστία και αναπαραγωγιμότητα των δεικτών HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI και McAuley σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Π.Α. Σαραφίδης
Α.Ν. Λαζαρίδης
Μ.Ι. Ποικιλίδου
Α.Ι. Κανάκη
Π. Ζεμπεκάκης
Ι. Τζιόλας
Π. Σταφυλάς
Ι. Γιώβος
Α.Α. Τουρκαντώνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός. Λόγω των τεχνικών δυσκολιών για την εφαρμογή του «χρυσού προτύπου» για τον προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη (AI), η διεθνής έρευνα ανέδειξε σειρά απλών δεικτών για τον υπολογισμό της AI. Η αξιοπιστία ορισμένων από αυτούς έχει ελεγχθεί σε διάφορες κατηγορίες ατόμων, τα δεδομένα όμως σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (AY) είναι ελάχιστα. Εξάλλου, σχεδόν ανύπαρκτα είναι τα στοιχεία για την αναπαραγωγιμότητα τέτοιων δεικτών. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αξιοπιστία και την αναπαραγωγιμότητα των δεικτών HOMA-IR, 1/HOMA-IR, και QUICKI και ενός νέου δείκτη, του δείκτη McAuley σε ασθενείς με AY και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2. **Υλικό και Μέθοδοι.** Εβδομήντα οκτώ ασθενείς με AY και ΣΔ τύπου 2 υποβλήθηκαν σε πρωινή αιμοληψία μετά από 12ωρη νηστεία για τη μέτρηση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των τριγλυκεριδίων. Από τις τιμές αυτές υπολογίστηκαν οι παραπάνω δείκτες, ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη (EI) προσδιορίστηκε με ακρίβεια με τη μέθοδο του υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp. Τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων των ασθενών προσδιορίστηκαν ξανά 2 εβδομάδες αργότερα. Εφαρμόστηκαν ανάλυση συσχετίσεων και πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης προκειμένου να εκτιμηθεί η αξιοπιστία των δεικτών αυτών σε σχέση με την υπολογιζόμενη με το clamp EI. Οι συντελεστές μεταβλητότητας μεταξύ των δύο επισκέψεων προσδιορίστηκαν προκειμένου να εκτιμηθεί η αναπαραγωγιμότητα των δεικτών. **Αποτελέσματα.** Ο δείκτης HOMA-IR παρουσίασε ισχυρή και αντίστροφη συσχέτιση με το δείκτη M ($r=-0,572$, $p<0,001$) που αποτελεί το βασικό δείκτη προσδιορισμού της EI με τη μέθοδο του clamp, καθώς και με κάθε άλλο δείκτη που προκύπτει από τη μέθοδο αυτή. Οι δείκτες 1/HOMA-IR και QUICKI παρουσίασαν θετικές συσχετίσεις με το δείκτη M ($r=0,342$, $p<0,05$ και $r=0,456$, $p<0,01$ αντίστοιχα) καθώς και με τους υπόλοιπους δείκτες του clamp, ενώ ο δείκτης McAuley παρουσίασε λιγότερο ισχυρές συσχετίσεις ($r=0,317$, $p<0,05$ με το δείκτη M). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι ο δείκτης HOMA-IR προβλέπει καλύτερα τη μεταβλητότητα του δείκτη M. Οι συντελεστές μεταβλητότητας μεταξύ των δύο επισκέψεων ήταν 23.5% για το δείκτη HOMA-IR, 19.2% για το δείκτη 1/HOMA-IR, 7.8% για το δείκτη QUICKI και 15.1% για το δείκτη McAuley. **Συμπεράσματα.** Οι δείκτες HOMA-IR, 1/HOMA-IR, και QUICKI

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

* Ανακοινώθηκε στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης της Ελληνικής Αντιυπερτασικής Εταιρείας που έγινε στη Θεσσαλονίκη, 1-3 Φεβρουαρίου 2007.

αποτελούν αξιόπιστα εργαλεία προσδιορισμού της ΑΙ σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΔ τύπου 2, ενώ η αξιοπιστία του δείκτη McAuley χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Ο δείκτης QUICKI παρουσιάζει καλύτερη αναπαραγωγικότητα σε σχέση με τους υπόλοιπους δείκτες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» ή «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» αναφέρεται στην ταυτόχρονη παρουσία στο ίδιο άτομο διαταραχών που αποτελούν παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (impaired glucose tolerance, IGT) ή ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2, η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία¹. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (ΑΙ) είχε προταθεί αρχικά ως η κεντρική διαταραχή του συνδρόμου, σχετιζόμενη αιτιολογικά με τις υπόλοιπες διαταραχές². Επιπρόσθετα, τόσο η ΑΙ όσο και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία βρέθηκαν σε προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες να συσχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου^{3,4}.

Σε ορισμένα άτομα η ΑΙ μπορεί να προηγείται της ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2 αρκετά χρόνια, ακόμη και δεκαετίες^{5,6}. Η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια αυτής της μακράς περιόδου μπορεί να έχει βλαπτικές επιδράσεις σε πολλούς ιστούς που δεν παρουσιάζουν ΑΙ και μέσω ποικίλων μηχανισμών να συμμετέχει στην εκδήλωση άλλων διαταραχών του συνδρόμου, π.χ. της ΑΥ ή της υπερτριγλυκεριδαίμιας^{7,8}. Επομένως ένα τμήμα των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να εμφανίσει ΑΥ αρκετό καιρό πριν από την εκδήλωση του ΣΔ τύπου 2.

Αρκετές μέθοδοι έχουν προταθεί για τον προσδιορισμό της ΑΙ ή της αντίστροφης μεταβλητής της, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ΕΙ) σε ανθρώπους. Ανάμεσα σε αυτές η μέθοδος του υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp, η οποία περιγράφηκε από τους DeFronzo και συν. το 1979⁹ αποτελεί μέχρι σήμερα το «χρυσό πρότυπο»¹⁰. Παρόλα αυτά, εξαιτίας των πολλών τεχνικών απαιτήσεων που παρουσιάζουν η μέθοδος του clamp, αλλά και αρκετές άλλες μέθοδοι προσδιορισμού της ΑΙ, είναι δύσκολο να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πράξη ή σε μεγάλου εύρους επιδημιολογικές μελέτες. Για το λόγο αυτό κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών έχουν προταθεί πολλοί απλοί δείκτες για τον προσδιορισμό της ΕΙ. Μερικοί από

τους δείκτες αυτούς προκύπτουν από την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (oral glucose tolerance test, OGTT), ενώ άλλοι από τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας¹. Η ευρεία χρήση των τελευταίων οφείλεται, όπως είναι ευνόητο, κυρίως στην ευκολία προσδιορισμού τους.

Ανάμεσα στους δείκτες αυτούς, ο πλέον γνωστός είναι ο δείκτης HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance index)¹¹, ενώ το αντίστροφο του HOMA-IR (1/HOMA-IR) και ο δείκτης QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)¹², χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο. Η αξιοπιστία (validity) των δεικτών αυτών σε σχέση με τη μέθοδο του clamp έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες, σε μεγάλη ποικιλία πληθυσμών¹³⁻²⁰, αλλά τα δεδομένα από υπερτασικούς ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα. Πρόσφατα οι McAuley και συν. πρότειναν έναν άλλο δείκτη που χρησιμοποιεί τις τιμές ινσουλίνης νηστείας και τριγλυκεριδίων και παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την ΕΙ υπολογιζόμενη με το clamp²¹, ο οποίος όμως δεν αξιολογήθηκε περαιτέρω. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα που αφορούν την αλληλία παράμετρο αξιολόγησης των δεικτών αυτών, την αναπαραγωγικότητα (reproducibility) είναι επίσης πολύ περιορισμένα^{11,13,19,22} συγκρινόμενα με τα στοιχεία πάνω στην αξιοπιστία τους.

Με βάση τα παραπάνω σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί την αξιοπιστία και την αναπαραγωγικότητα των δεικτών HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI και McAuley σε ένα πληθυσμό αποτελούμενο από ασθενείς οι οποίοι αρχικά εμφάνισαν ΑΥ και στη συνέχεια ΣΔ τύπου 2.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Από τους ασθενείς που παρακολουθούνται στο Υπερτασιολογικό και το Διαβητολογικό Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ., επιλέχθηκαν αυτοί με ΑΥ και ΣΔ τύπου 2 στους οποίους η διάγνωση της ΑΥ προηγήθηκε της διάγνωσης του ΣΔ τύπου 2. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ινσουλίνη, είχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}) >10%, ιστορικό δευτεροπαθούς υπέρτασης, επίπεδα κρεατινίνης ορού >2 mg/dL, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης τους τελευταίους 6 μήνες, καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA,

κακοήθεια ή οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που συνδέεται με πωχή πρόγνωση. Από τον πληθυσμό αυτό επιλέχθηκαν τυχαία 100 άτομα με κατάλογο που δημιουργήθηκε από ηλεκτρονικό υπολογιστή. Από τα άτομα αυτά 8 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, ενώ σε 6 περιπτώσεις δεν κατέστη δυνατή η επικοινωνία. Οι εναπομείναντες 86 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη με τη συγκατάθεση τους μετά από αντίστοιχη ενημέρωση. Τρεις από τους ασθενείς αυτούς δεν προσήλθαν για εκτίμηση στις προγραμματισμένες συναντήσεις, ενώ 5 δεν υποβλήθηκαν στη μέθοδο του clamp λόγω δυσκολιών στην τοποθέτηση των ενδοφλέβιων γραμμών. Συνεπώς η τελική ομάδα μελέτης περιελάμβανε 78 ασθενείς που άνηκαν στην Κανκάσια φυλή (36 άντρες και 42 γυναίκες) για τους οποίους υπήρχαν πλήρη δεδομένα τα οποία και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Πρωτόκολλο Μελέτης

Οι ασθενείς προσέρχονταν στο Εργαστήριο Κλινικών Δοκιμασιών της Α' Παθολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ. στις 7:00 π.μ. μετά από 12ωρη νηστεία και χωρίς λήψη πρωινών φαρμάκων. Εκεί λαμβάνονταν δείγματα αίματος προκειμένου να προσδιοριστούν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, τριγλυκεριδίων και HbA_{1c}. Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των δεικτών HOMA-IR, 1/HOMA-IR και QUICKI, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων νηστείας για τον προσδιορισμό του δείκτη McAuley, όπως περιγράφεται στη συνέχεια. Ακόμη, μετρήθηκε το σωματικό βάρος και το ύψος των ασθενών προκειμένου να καθοριστεί ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI). Προκειμένου να καθοριστεί η άλιπος μάζα κάθε ασθενούς, προσδιορίστηκε η σωματική σύσταση των συμμετεχόντων με τη μέθοδο της ανάλυσης βιοηλεκτρικής αντίστασης με χρήση της συσκευής Bodystat 1500 (Bodystat Ltd., Douglas, Isle of man, British Isles). Η ανάλυση βιοηλεκτρικής αντίστασης είναι μια απλή και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της σωματικής σύστασης^{23,24}. Μετά το πέρας των διαδικασιών αυτών προσδιοριζόταν η EI κάθε ασθενούς με τη μέθοδο του υπερινσουλιναϊμικού ευγλυκαιμικού clamp.

Δύο εβδομάδες μετά την πρώτη επίσκεψη οι ασθενείς επέστρεφαν στο εργαστήριο μετά από 12ωρη νηστεία και χωρίς λήψη των πρωινών φαρμάκων της αγωγής τους, προκειμένου να δώσουν

εκ νέου δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων (επίσκεψη 2). Με βάση τα επίπεδα αυτά προσδιορίστηκαν ξανά οι παραπάνω δείκτες, προκειμένου να αξιολογηθεί η αναπαραγωγικότητα τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Σε όλους τους ασθενείς συνεστήθη να διατηρήσουν τις διαιτητικές τους συνήθειες και τη φυσική τους δραστηριότητα αμετάβλητες κατά τη διάρκεια των δύο αυτών εβδομάδων, ώστε να αποφευχθούν σημαντικές διακυμάνσεις στην AI.

Εργαστηριακοί προσδιορισμοί

Υπερινσουλιναϊμικό Ευγλυκαιμικό Clamp

Το υπερινσουλιναϊμικό ευγλυκαιμικό clamp εκτελέστηκε όπως έχει περιγραφεί αλλού (9,10). Συνοπτικά, τοποθετήθηκαν δύο ενδοφλέβιες γραμμές έγχυσης, μια σε μια φλέβα του αντιβραχίου για την έγχυση ινσουλίνης και γλυκόζης και μια σε φλέβα της άκρας χειρός ή του καρπού με παλινδρομη φορά για τις συχνές αιμοληψίες. Μετά από μια αρχική έγχυση διάρκειας 10 min, η έγχυση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή στα 100 mU*m⁻²* min⁻¹ για τα επόμενα 110 λεπτά. Η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα προσδιοριζόταν κάθε 5 λεπτά και διατηρείτο στο ευγλυκαιμικό επίπεδο (90 mg/dl) μέσω μεταβαλλόμενης έγχυσης υδατικού διαλύματος δεξτρόζης 20%. Η μέση τιμή του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης κατά τη διάρκεια των τελικών 40 min της μελέτης (steady state) αντιπροσώπευε το βασικό δείκτη ινσουλινοευαισθησίας του clamp (δείκτης M) και ομαλοποιήθηκε περαιτέρω με το σωματικό βάρος (M_{bw}) και την άλιπο μάζα (M_{ffm}). Μέσος όρος τριών μετρήσεων ινσουλίνης στα 80, 100, και 120 min αντιπροσώπευε την ινσουλίνη σταθερής κατάστασης και χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω τυποποίηση των παραπάνω δεικτών (δείκτες M/I, M_{bw}/I και M_{ffm}/I) για λόγους σύγκρισης με άλλες μελέτες¹⁰. Ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης (Metabolic Clearance Rate, MCR), ο τελευταίος από τους δείκτες που απορρέουν από τη μέθοδο του clamp, υπολογίστηκε διαιρώντας τους αντίστοιχους δείκτες M με τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος κατά τη διάρκεια των τελικών 40 λεπτών.

Προσδιορισμός των υποκατάστατων δεικτών AI

Ο δείκτης HOMA-IR υπολογίστηκε σύμφωνα με το μαθηματικό τύπο που προτάθηκε από τους Matthews και συν.: HOMA-IR = [γλυκόζη νηστείας σε mmol/l * ινσουλίνη νηστείας σε μU/ml]/22,5.

Ο αντίστροφος δείκτης του HOMA-IR υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: $1/\text{HOMA-IR} = 1/[\text{HOMA-IR}]^{11}$. Ο δείκτης QUICKI προσδιορίστηκε από τον τύπο των Katz και συν.¹²: $\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{ινσουλίνη νηστείας σε } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{γλυκόζη νηστείας σε mg/dl})]$. Αντίστοιχα ο δείκτης McAuley υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: Δείκτης McAuley = $\exp[2.63 - 0.28 \ln(\text{ινσουλίνη νηστείας σε } \mu\text{U/ml}) - 0.31 \ln(\text{τριγλυκερίδια νηστείας σε mmol/L})]^{21}$.

Βιοχημικές Αναλύσεις

Τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους στον αυτόματο αναλυτή Roche/Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Basel, Ελβετία). Οι τιμές ινσουλίνης πλάσματος προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (radioimmunoassay, RIA) (DiaSorin, Saluggia, Italy). Η HbA_{1c} μετρήθηκε με υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (high-performance liquid chromatography, HPLC) (Menarini Diagnostics, Florence, Ιταλία). Οι μετρήσεις της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του clamp έγιναν με το φωτομετρικό αναλυτή HemoCue B-Glucose (HemoCue AB, Ängelholm, Σουηδία). Ο αναλυτής αυτός βρέθηκε εξαιρετικά ακριβής σε σύγκριση με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους²⁵. Σε προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας η συσκευή HemoCue παρουσίασε συντελεστή συσχέτισης $r=0.98$ με τις τιμές του εργαστηρίου και συντελεστή μεταβλητότητας εντός των μετρήσεων κάτω από 1.5%²⁶.

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση εκτελέστηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13 (SPSS PC Inc, Chicago, Illinois, ΗΠΑ). Όλα τα δεδομένα που εξετάστηκαν εκφράζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση. Η αξιοπιστία κάθε υποκατάστατου δείκτη εκτιμήθηκε με υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης (r) του Pearson μεταξύ αυτού και των δεικτών που απορρέουν από τη μέθοδο του clamp. Εφαρμόστηκε επίσης ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης προκειμένου να καθοριστεί αν η ηλικία, το φύλο και ο BMI επηρεάζουν τις σχέσεις ανάμεσα σε κάθε έναν από τους δείκτες αυτούς και το δείκτη M του clamp, καθώς και για να καθοριστεί ο δείκτης που προσομοιάζει καλύτερα (best fit) στην υπολογιζόμενη με τη μέθοδο του clamp EI.

Η αναπαραγωγικότητα κάθε δείκτη εκτιμήθηκε με τη χρήση του συντελεστή μεταβλητότητας

(coefficient of variance, CV) μεταξύ των τιμών κάθε δείκτη κατά την επίσκεψη 1 και κατά την επίσκεψη 2. Ο CV υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο: $\text{CV} = (\text{SD}/\bar{x}) * 100$ όπου SD είναι η τυπική απόκλιση της διαφοράς ανάμεσα στην επίσκεψη 1 και την επίσκεψη 2 και \bar{x} είναι η μέση τιμή για τις δύο επισκέψεις. Υπολογίστηκαν ακόμη συντελεστές συσχέτισης (r) του Pearson μεταξύ των τιμών κάθε δείκτη στις δύο επισκέψεις. Τέλος, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των μέσων τιμών ανάμεσα στην επίσκεψη 1 και στη επίσκεψη 2 με τη δοκιμασία t του Student για συζευγμένα δείγματα (paired-samples Student's t -test).

Κατά το σχεδιασμό της μελέτης, οι αναμενόμενες συσχετίσεις προσδιορίστηκαν στα επίπεδα του $r = 0,4-0,7$. Με βάση την υπόθεση αυτή, ο τελικός πληθυσμός της μελέτης είχε 80% ισχύ (power) για να ανιχνεύσει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της τάξεως του $r=0.30$ και πολύ υψηλότερη ισχύ για να ανιχνεύσει συσχετίσεις πάνω από αυτό το επίπεδο. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις συγκρίσεις ελήφθη το $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που συμμετείχε στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1, ενώ οι τιμές των υποκατάστατων δεικτών της AI και των δεικτών που υπολογίζονται με τη μέθοδο του υπερινσουλιναϊμικού εγγλυκαϊμικού clamp παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Από την ανάλυση συσχέτισης προέκυψε ότι ο δείκτης HOMA-IR παρουσίασε ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις με το δείκτη M ($r=-0,572$, $p < 0,001$) (Εικ. 1) και τους δείκτες M/I ($r=-0,768$, $p < 0,001$) και MCR ($r=-0,576$, $p < 0,001$) του clamp, καθώς και με τους παραπάνω δείκτες ομαλοποιημένους με το σωματικό βάρος ή την άλιπο μάζα (Πίν. 3). Ο δείκτης $1/\text{HOMA-IR}$ εμφάνισε ισχυρές θετικές συσχετίσεις με το δείκτη M ($r=0,342$, $p < 0,05$) καθώς και με τους υπόλοιπους δείκτες που απορρέουν από τη μέθοδο του clamp (Εικ. 1B και Πίν. 3). Ο δείκτης QUICKI, ο οποίος επίσης εκφράζει EI, παρουσιάζει ισχυρές θετικές συσχετίσεις με το δείκτη M ($r=0,456$, $p < 0,01$), καθώς και με τους υπόλοιπους δείκτες του clamp (Εικ. 1Γ, Πίν. 2). Αξιοσημείωτο είναι ότι οι δείκτες $1/\text{HOMA-IR}$ και QUICKI παρουσίασαν χαμηλότερους συντελεστές συσχέτισης με το δείκτη M, αλλά υψηλότερους με τον δείκτη M/I συγκριτικά με το δείκτη HOMA-IR. Ο δείκτης McAuley, τέλος, εμφάνισε

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης (m±SD)

	Σύνολο ασθενών	Άντρες	Γυναίκες
N	78	36	42
Ηλικία (έτη)	61,6±8,1	62,5±8,4	60,9±7,5
Διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη (έτη)	8,3±8,4	9,0±8,5	7,7±6,7
Διάρκεια αρτηριακής υπέρτασης (έτη)	14,1±10,8	15,7±9,3	12,8±10,6
Σωματικό βάρος (kg)	75,5±9,0	78,2±8,8	73,3±8,9
BMI (kg/m ²)	27,7±2,9	25,9±1,6	29,1±3,0
Λόγος περιμέτρου μέσης-ισχίων	0,93±0,07	0,95±0,06	0,90±0,07
Γλυκόζη (mg/dL)	152,5±33,4	156,1±30,0	149,6±36,4
Ινσουλίνη (μU/mL)	14,5±4,9	13,7±6,2	15,0±3,5
HbA _{1c} (%)	7,70±1,08	7,92±0,99	7,52±1,13
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	138,2±54,0	137,6±53,0	138,7±56,1
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	141,9±9,6	144,6±11,2	139,7±8,1
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	81,7±6,8	83,3±8,2	79,6±6,1

BMI: δείκτης μάζας σώματος, HbA_{1c}: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Πίνακας 2. Βασικές τιμές των δεικτών HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI και McAuley και των δεικτών που προκύπτουν με τη μέθοδο του υπερνισουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp (m±SD)

	Σύνολο ασθενών	Άντρες	Γυναίκες
HOMA-IR	5,37±1,87	5,23±2,21	5,49±1,59
1/HOMA-IR	0,214±0,098	0,232±0,130	0,198±0,061
QUICKI	0,303±0,015	0,306±0,019	0,301±0,012
Δείκτης McAuley	1,788±0,199	1,813±0,230	1,767±0,172
M (mmol*min ⁻¹)	2,79±0,83	3,01±0,97	2,61±0,66
M _{bw} (mol*min ⁻¹ *kg ⁻¹)	37,0±10,4	38,6±12,1	35,7±8,8
M _{ffm} (mol*min ⁻¹ *kg ⁻¹)	57,1±16,0	53,6±18,1	59,9±13,7
M/I (mmol*min ⁻¹ *nmol ⁻¹ *L)	2,83±0,90	3,07±1,14	2,63±0,60
M _{bw} /I (mol*min ⁻¹ *kg ⁻¹ *nmol ⁻¹ *L)	37,9±13,4	40,4±18,1	35,9±7,7
M _{ffm} /I (mol*min ⁻¹ *kg ⁻¹ *nmol ⁻¹ *L)	59,1±24,8	57,6±35,1	60,3±11,7
MCR (L*min ⁻¹)	0,56±0,17	0,60±0,19	0,52±0,13
MCR _{bw} (mL*min ⁻¹ *kg ⁻¹)	7,42±2,09	7,75±2,43	7,16±1,77
MCR _{ffm} (mL*min ⁻¹ *kg ⁻¹)	11,4±3,2	10,7±3,6	12,0±2,8

M, M_{bw}, και M_{ffm}: συνολικός σωματικός μεταβολισμός γλυκόζης σε απόλυτες τιμές και ομαλοποιημένος με το σωματικό βάρος και την άλιπο μάζα αντίστοιχα, M/I, M_{bw}/I, and M_{ffm}/I: οι ίδιοι δείκτες διααιρεμένοι με τη συγκέντρωση ινσουλίνης σταθερής κατάστασης, MCR, MCR_{bw}, MCR_{ffm}, μεταβολικοί ρυθμοί κάθαρσης, που προκύπτουν με διαίρεση των αντίστοιχων M- δεικτών με τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης σταθερής κατάστασης.

σημαντικές συσχετίσεις με το δείκτη M (r=0,317, p<0,05) και τους δείκτες M/I (r=0,546, p<0,001) και MCR (r=0,546, p<0,05). Παρόλα αυτά δεν παρουσίασε σημαντικές συσχετίσεις με τους δείκτες M_{ffm} και MCR_{ffm}, ενώ και οι συντελεστές συσχέτισης που εμφάνισε ήταν γενικά χαμηλότεροι από αυτούς των υπολοίπων δεικτών που ελέχθησαν στην παρούσα μελέτη (Εικ. 1Δ, Πίν. 3).

Για να ερευνηθεί η επιρροή παραμέτρων όπως είναι η ηλικία, το φύλο και ο BMI στη σχέση ανάμεσα σε καθέναν από τους παραπάνω δείκτες και στην ΕΙ μετρούμενη με τη μέθοδο του clamp, καθώς και για να καθορισθεί ο δείκτης που προ-

σομοιάζει καλύτερα στην υπολογιζόμενη ΕΙ εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Σε όλα τα μοντέλα που εφαρμόστηκαν ο δείκτης M συμπεριλήφθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή, ενώ η ηλικία, το φύλο και ο BMI ως κοινές ανεξάρτητες μεταβλητές. Ένας από τους δείκτες HOMA-IR (μοντέλο 1), 1/HOMA-IR (μοντέλο 2), QUICKI (μοντέλο 3) και McAuley (μοντέλο 4) συμπεριλήφθηκε ως επιπρόσθετη ανεξάρτητη μεταβλητή σε καθένα από τα αντίστοιχα μοντέλα. Η ηλικία των ασθενών δεν βρέθηκε να επηρεάζει καμία από τις παρατηρούμενες συσχετίσεις και περαιτέρω ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά τον

Πίνακας 3. Συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των υπό μελέτη δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη και των δεικτών του clamp

	M		M _{bw}		M _{fm}		M/I		M _{bw} /I		M _{fm} /I		MCR		MCR _{bw}		MCR _{fm}	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
HOMA-IR	-0,572	<0,001	-0,708	<0,001	-0,674	<0,001	-0,768	<0,001	-0,784	<0,001	-0,678	<0,001	-0,576	<0,001	-0,348	<0,001	-0,676	<0,001
1/HOMA-IR	0,342	<0,05	0,478	<0,01	0,559	<0,001	0,778	<0,001	0,822	<0,001	0,841	<0,001	0,343	<0,05	0,228	<0,05	0,559	<0,001
QUICKI	0,456	<0,01	0,589	<0,001	0,611	<0,001	0,793	<0,001	0,823	<0,001	0,781	<0,001	0,459	<0,01	0,590	<0,001	0,612	<0,001
McAuley	0,317	<0,05	0,385	<0,05	0,252	0,112	0,546	<0,001	0,573	<0,001	0,453	<0,01	0,324	<0,05	0,390	<0,05	0,259	0,102

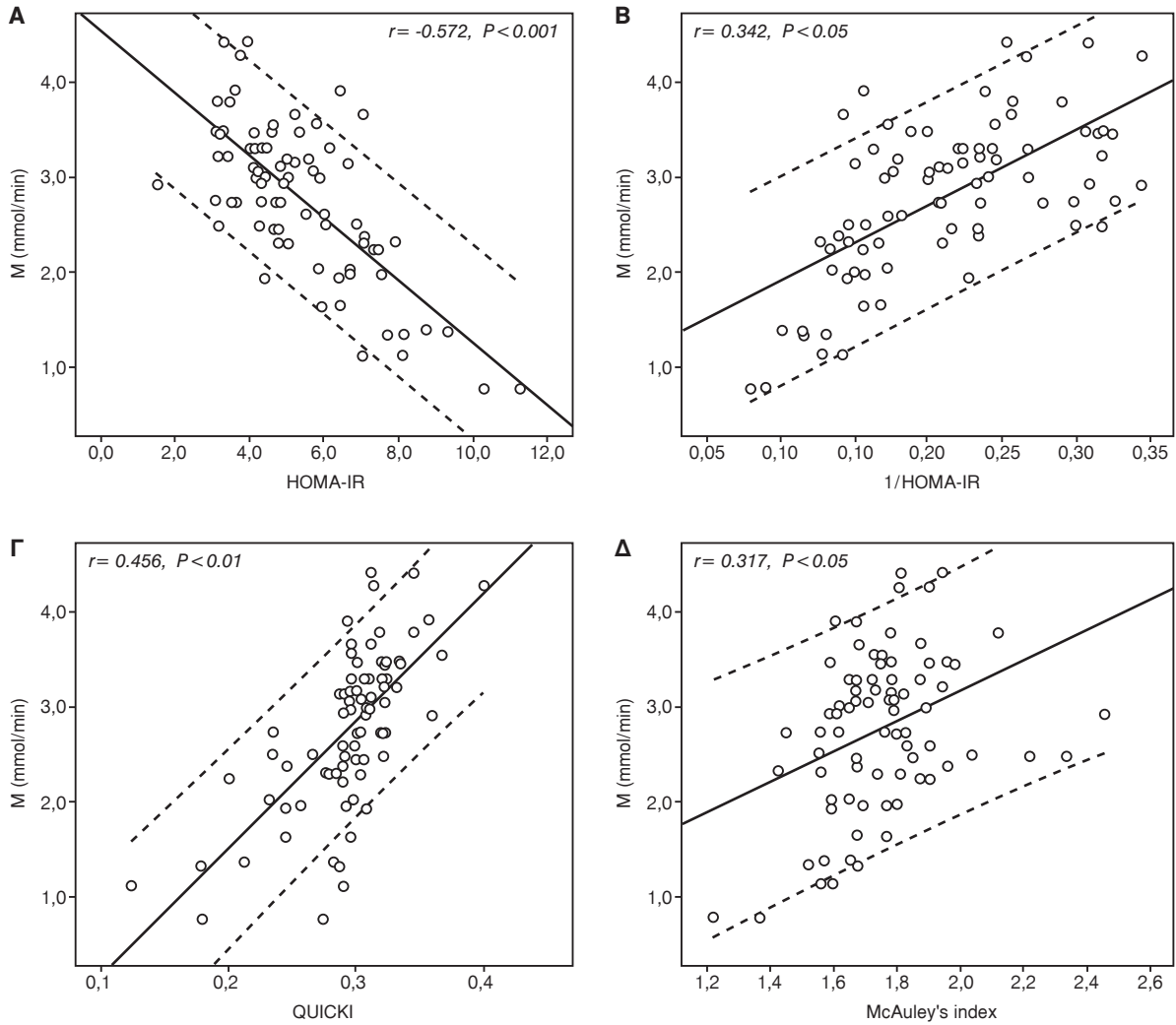
M, M_{bw} και M_{fm}: συνολικός σωματικός μεταβολισμός γλυκόζης σε απόλυτες τιμές και ομαλοποιημένος με το σωματικό βάρος και την άλιπο μάζα αντίστοιχα, M/I, M_{bw}/I, and M_{fm}/I: οι ίδιοι δείκτες διαφερόμενοι με τη συγκέντρωση ινσουλίνης σταθερής κατάστασης, MCR, MCR_{bw}, MCR_{fm}, μεταβολικοί ρυθμοί κάρβαρης, που προκύπτουν με διάφραση των αντίστοιχων M- δεικτών με τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης σταθερής κατάστασης.

αποκλεισμό της. Οι συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών HOMA-IR ή QUICKI και του δείκτη M ισχυροποιήθηκαν μετά από στάθμιση για το φύλο και το BMI, όπως υποδεικνύεται από τους αντίστοιχους συντελεστές β (coefficients of determination) (Πίν. 4). Η σχέση μεταξύ του δείκτη 1/HOMA-IR και του δείκτη M φαίνεται να επηρεάζεται μόνο από το φύλο των ασθενών και στάθμιση για τον παράγοντα αυτό ισχυροποιεί τη συσχέτιση αυτή. Αντίθετα, η συσχέτιση μεταξύ του δείκτη McAuley και του δείκτη M δεν φαίνεται να επηρεάζεται ούτε από το φύλο ούτε από το BMI των ασθενών. Όπως προκύπτει από τις σταθμισμένες τιμές R² (Πίν. 4) το μοντέλο του δείκτη HOMA-IR ερμηνεύει το 51.4% της μεταβλητότητας του δείκτη M, το μοντέλο του δείκτη 1/HOMA-IR το 24.7% και το μοντέλο του δείκτη QUICKI το 36.6%. Ο δείκτης McAuley ερμηνεύει μόνο το 18.1% της μεταβλητότητας του δείκτη M και μάλιστα χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

Σε ότι αφορά την αναπαραγωγικότητα, η σύγκριση μεταξύ των τιμών κάθε δείκτη κατά τις επισκέψεις 1 και 2 με τη δοκιμασία t του Student για συζευγμένα δείγματα έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Οι συντελεστές μεταβλητότητας (CV) για τις τιμές των δεικτών μεταξύ των επισκέψεων 1 και 2 ήταν 23,5% για το δείκτη HOMA-IR, 19,2% για το δείκτη 1/HOMA-IR, 7,8% για το δείκτη QUICKI και 15,1% για το δείκτη McAuley. Τέλος, οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των τιμών των δεικτών κατά τις επισκέψεις 1 και 2 ήταν r=0.367, p<0.05 για το δείκτη HOMA-IR, r=0.409, p<0.05 για τον 1/HOMA-IR, r=0.782, p<0.01 για τον QUICKI και r= 0.545, p<0.05 για το δείκτη McAuley αντίστοιχα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να καθοριστεί η αξιοπιστία και η αναπαραγωγικότητα των δεικτών HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI και McAuley σε έναν πληθυσμό ασθενών που εμφάνισαν ΑΥ πριν από την εκδήλωση ΣΔ τύπου 2. Η επιλογή αυτού του τύπου ασθενών έγινε για δύο λόγους: α) οι ασθενείς αυτοί απαντώνται πολύ συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη και β) ο τύπος αυτός των ασθενών βρίσκεται πολύ κοντά από πλευράς παθοφυσιολογίας στη φυσική πορεία του μεταβολικού συνδρόμου, επομένως θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από διαφορετικά επίπεδα ΑΙ σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό των υπέρτασι-



Εικ. 1. Συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών HOMA-IR (Α), 1/HOMA-IR (Β), QUICKI (Γ) και McAuley (Δ) και του δείκτη M του clamp ($r = -0,572, p < 0,001, r = 0,342, p < 0,05, r = 0,456, p < 0,01, \text{ and } r = 0,317, p < 0,05, \text{ αντίστοιχα}$).

Πίνακας 4. Μοντέλα ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης που περιλαμβάνουν το φύλο, το BMI και έναν εκ των υπό μελέτη δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη αντίστοιχα σαν ανεξάρτητες μεταβλητές και το δείκτη M του clamp σαν εξαρτημένη μεταβλητή.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	β	P	β	P	β	P	β	P
Φύλο	-0,454	<0,01	-0,381	<0,05	-0,398	<0,05	-0,355	NS
BMI	0,442	<0,01	0,365	NS	0,422	<0,05	0,261	NS
HOMA-IR	-0,691	<0,001						
1/HOMA-IR			0,433	<0,05				
QUICKI					0,57	<0,001		
McAuley							0,302	NS
R ²	0,514 (P<0,001)		0,247 (P<0,05)		0,366 (P<0,01)		0,181 (P=0,127)	

BMI: δείκτης μάζας σώματος

κών ασθενών, ή το συνολικό πληθυσμό των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι περιέχουν άτομα με ποικίλα επίπεδα ΑΙ²⁷. Πράγματι παλαιότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ασθενείς με ΑΥ και ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο βαθμό ΑΙ από νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2^{28,29}. Καθώς η αξιοπιστία και η αναπαραγωγικότητα οποιουδήποτε δείκτη που χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο μιας μετρήσιμης παραμέτρου συνήθως μειώνονται σε πληθυσμούς με ακραίες τιμές της παραμέτρου αυτής, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ουσιαστικά ο έλεγχος των παραπάνω δεικτών σε έναν πληθυσμό με ακραίες τιμές ΑΙ, κάτι που δεν έχει επαναληφθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Για λόγους επάρκειας συγκρίσεων με άλλες έρευνες στη μελέτη αυτή υπολογίσαμε συσχετίσεις με όλους του δείκτες που προκύπτουν με τη μέθοδο του clamp και όχι επιλεκτικά με έναν από αυτούς, όπως συνέβη στις περισσότερες μελέτες του είδους. Επιπρόσθετα, στη μελέτη αυτή προσδιορίστηκε και η αναπαραγωγικότητα των εξετασθέντων δεικτών ΑΙ, για την οποία υπάρχουν διεθνώς ελάχιστα στοιχεία. Αξίζει να σημειωθεί ακόμη ότι η παρούσα μελέτη είχε ένα από τα μεγαλύτερα σε μέγεθος δείγματα ανάμεσα στις μελέτες τέτοιου είδους.

Το κύριο εύρημα της μελέτης μας είναι ότι στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών οι δείκτες HOMA-IR, 1/HOMA-IR και QUICKI παρουσίασαν ισχυρές και σημαντικές συσχετίσεις με όλους τους δείκτες που προκύπτουν με τη μέθοδο του clamp. Αυτά τα αποτελέσματα επιπροστίθενται στα υπάρχοντα δεδομένα για την αξιοπιστία των δεικτών αυτών για τον προσδιορισμό της ΕΙ. Ο δείκτης McAuley εμφάνισε σημαντικές αλλά λιγότερο ισχυρές συσχετίσεις με τους περισσότερους από τους δείκτες του clamp. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι ο δείκτης HOMA-IR αποτελεί την καλύτερη προσομοίωση (best fit) της προσδιοριζόμενης με το clamp ΕΙ. Από την άλλη πλευρά, οι δείκτες HOMA-IR, 1/HOMA-IR και McAuley παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλούς συντελεστές μεταβλητότητας, εύρημα το οποίο θέτει υπό αμφισβήτηση την αναπαραγωγικότητα τους.

Από την αρχική περιγραφή του δείκτη HOMA-IR¹¹ αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της μετρούμενης με τη μέθοδο του clamp ΕΙ σε διάφορες ομάδες π.χ. υγιή, λεπτόσωμα άτομα^{14,16,30,31}, παχύσαρκα άτομα^{14-16,31}, ασθενείς με IGT¹⁶, με ΣΔ τύπου 2¹³⁻¹⁶, με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)¹⁶, έγκυες γυναίκες¹⁷, καθώς και σε παιδιά και εφήβους^{18,32}.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν την αξιοπιστία του HOMA-IR σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, όπως σε ηλικιωμένα άτομα ή γυναίκες με PCOS^{33,34}.

Πολύ λιγότερες μελέτες διερεύνησαν την αξιοπιστία του δείκτη HOMA-IR σε ασθενείς με ΑΥ. Οι Bonora και συν. εξέτασαν το δείκτη HOMA-IR σε 115 άτομα με διάφορους βαθμούς ανοχής γλυκόζης. Στην υποομάδα των υπερτασικών ασθενών ο δείκτης HOMA-IR εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση ($r=-0,762$) με την ΕΙ εκφραζόμενη με το δείκτη M_{fpm} ¹⁴. Σε άλλη μελέτη σε 27 υπερτασικούς ασθενείς οι Lansang και συν. παρατήρησαν ότι ο δείκτης HOMA-IR εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση ($r=-0,640$) με το δείκτη M ³⁵. Η παρούσα μελέτη ενισχύει τα ευρήματα αυτά καθώς παρουσίασε παρόμοιους συντελεστές συσχέτισης σε ένα πολύ μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Ο δείκτης QUICKI βρέθηκε επίσης να εκφράζει με αξιοπιστία την ΕΙ μετρούμενη με τη μέθοδο του clamp σε ένα παρόμοιο ευρύ φάσμα τύπων ασθενών^{12,16-20,30-32}, αλλά και πάλι υπάρχουν μελέτες με αντίθετα ευρήματα^{33,34}. Στη μοναδική μελέτη που εξέτασε την αξιοπιστία του δείκτη QUICKI σε υπερτασικούς, ο δείκτης αυτός εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση με την ΕΙ εκφραζόμενη με το δείκτη M_{bw}/I ($r=0,840$) σε 27 ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς ΣΔ³⁶. Η αξιοπιστία του δείκτη 1/HOMA-IR έχει εκτιμηθεί σε φυσιολογικά άτομα, καθώς και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2^{19,20} αλλά μόνο η παραπάνω μελέτη περιλάμβανε υπερτασικούς ασθενείς καταδεικνύοντας παρόμοιες, καλές συσχετίσεις ($r=0,820$)³⁶. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν πλήρως με τα παραπάνω, καθώς παρατηρήσαμε σχεδόν ταυτόσημες συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών αυτών και του δείκτη M_{bw}/I .

Οι McAuley και συν. ανέφεραν ότι ο δείκτης που πρότειναν παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με την ΕΙ σε σχέση με πολλούς άλλους δείκτες συμπεριλαμβανομένων των δεικτών HOMA-IR, Bennett, καθώς και του λόγου ινσουλίνη προς γλυκόζη νηστείας²¹. Επίσης μια πρόσφατη μελέτη, η οποία περιλάμβανε 51 λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων υποστηρίζει ότι ο δείκτης McAuley παρουσιάζει καλύτερες συσχετίσεις με την ΕΙ μετρούμενη με τη μέθοδο του clamp συγκριτικά με τους δείκτες HOMA-IR και QUICKI³⁷. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα αυτά καθώς μεταξύ των δεικτών που αξιολογήθηκαν ο δείκτης McAuley παρουσιάζει τις λιγότερο ισχυρές συσχετίσεις με την ΕΙ. Θα πρέπει

να σημειωθεί ότι στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη οι μέσες τιμές τριγλυκεριδίων κυμαίνονταν εντός των φυσιολογικών ορίων, σε αντίθεση με τα επίπεδα γλυκόζης, ενώ στη μελέτη των McAuley και συν. τα άτομα που συμμετείχαν είχαν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και τριγλυκεριδίων²¹. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτή η ασυμφωνία σε ότι αφορά τον πληθυσμό που συμμετείχε στη μελέτη θα μπορούσε να επηρεάσει την απόδοση του συγκεκριμένου δείκτη. Περαιτέρω διερεύνηση κρίνεται αναγκαία προκειμένου να διευκρινιστεί η αξιοπιστία του.

Στη μελέτη μας εφαρμόστηκε επίσης πολυπαραγοντική ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε το δείκτη M σαν ανεξάρτητη μεταβλητή προκειμένου να καθοριστεί ποιος από τους δείκτες αυτούς αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη της ΕΙ, μετρούμενης με τη μέθοδο του clamp. Το πρώτο μοντέλο που περιλάμβανε το φύλο, το BMI και το δείκτη HOMA-IR ως ανεξάρτητες μεταβλητές προέβλεψε 51.4% της μεταβλητότητας του δείκτη M με τη χρήση του εξής τύπου για τον υπολογισμό του: $M=0,568-0,746* \text{φύλο} +0,125* \text{BMI}-0,305* \text{HOMA-IR}$, όπου $\text{φύλο} = 0$ για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες. Οι δείκτες 1/HOMA-IR και QUICKI είναι λιγότερο ισχυροί προγνωστικοί δείκτες της υπολογιζόμενης με clamp ΕΙ, γεγονός το οποίο διαφέρει από προηγούμενα ευρήματα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, όπου οι δείκτες αυτοί προέβλεπαν το 55% της μεταβλητότητας της ΕΙ¹⁹. Ο δείκτης McAuley δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της μεταβλητότητας του δείκτη M στον πληθυσμό αυτό.

Σε ότι αφορά την αναπαραγωγικότητα, αν και οι Matthews και συν. παρατήρησαν εξαρχής χαμηλή ακρίβεια του μοντέλου HOMA-IR (CV=31%) και υποστήριξαν ότι αυτό θα μπορούσε να περιορίσει τη χρήση του¹¹, στη συνέχεια εξαιρετικά λίγες μελέτες διεθνώς εξέτασαν την παράμετρο αυτή^{13,38} συγκριτικά με αυτές που αξιολόγησαν την αξιοπιστία. Στην αρχική περιγραφή του δείκτη QUICKI οι Katz και συν. υποστήριξαν ότι ο δείκτης που προτείνουν παρουσιάζει υψηλή αναπαραγωγικότητα. Η εκτίμηση όμως της αναπαραγωγικότητας έγινε με σύγκριση της συσχέτισης που παρουσιάζει κάθε μια από δύο διαφορετικές μετρήσεις του δείκτη QUICKI που πραγματοποιήσαν με την υπολογιζόμενη με clamp ΕΙ και όχι με καθορισμό του CV και των συσχέτισεων μεταξύ των δύο μετρήσεων¹². Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν CV της τάξης 11.7% για το δείκτη HOMA-IR¹³, 11,4%

για το δείκτη 1/HOMA-IR¹⁴ και 2% για το δείκτη QUICKI¹⁹ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ενώ καμία μελέτη μέχρι στιγμής δεν έχει αξιολογήσει την αναπαραγωγικότητα του δείκτη McAuley. Στην εργασία μας η αναπαραγωγικότητα των δεικτών αυτών είναι χαμηλότερη από αυτή που αναφέρουν οι παραπάνω μελέτες και σε ότι αφορά το δείκτη HOMA-IR προσεγγίζει την εκτίμηση των Matthews και συν.¹¹. Σε ένα μεικτό πληθυσμό αποτελούμενο από υγιείς λεπτόσωμους, παχύσαρκους και ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οι Mather και συν. ανέφεραν CV της τάξης του 51% για τη μέθοδο HOMA και 5% για το δείκτη QUICKI²².

Μια πιο λεπτομερής μελέτη υποστηρίζει την ύπαρξη σημαντικής ενδοατομικής (intraindividual) μεταβλητότητας στο δείκτη HOMA-IR, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα³⁸. Η μεταβλητότητα αυτή μπορεί να αντικατοπτρίζει την ενδοατομική μεταβλητότητα των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης η οποία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 συγκριτικά με άτομα που παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης³⁹. Το ερώτημα που τίθεται είναι αν η βιολογική αυτή απόκλιση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης αντικατοπτρίζομενη στους ανωτέρω δείκτες περιορίζει την ικανότητα τους να εκτιμήσουν με αξιοπιστία την ΕΙ. Οι μελέτες πάνω στην αναπαραγωγικότητα της μεθόδου του clamp είναι επίσης ελάχιστες και αναφέρουν CV που κυμαίνεται από 5.8%⁴⁰ έως 15%⁴¹. Εάν οι τιμές CV της μεθόδου του clamp είναι επίσης υψηλές αυτό πρακτικά σημαίνει την ύπαρξη πραγματικής ενδοατομικής μεταβλητότητας της ΕΙ και συνεπώς οι δείκτες αυτοί θα απεικόνιζαν απλά ένα φυσιολογικό φαινόμενο. Αντίθετα, αν η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου του clamp κυμαίνεται γύρω στο 5%, οι παραπάνω δείκτες πρέπει να υποστούν περαιτέρω βελτιώσεις. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της αναπαραγωγικότητας της μεθόδου του clamp και των υπολοίπων δεικτών προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν αποτελούν τμήμα των ασθενών που παρακολουθούνται στα Εξωτερικά Ιατρεία ενός Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου. Ο βαθμός στον οποίο οι ασθενείς αυτοί διαφέρουν από τους ασθενείς που παρακολουθούνται σε γενικά νοσοκομεία, κέντρα υγείας και ιδιωτικά ιατρεία δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί. Δεύτερον, το ιστορικό

ΑΥ και ΣΔ τύπου 2 στους ασθενείς αυτούς στηρίχθηκε στα στοιχεία που υπήρχαν στη βάση δεδομένων των Εξωτερικών Ιατρείων. Αν και η συλλογή των δεδομένων αυτών είναι συστηματική, το ιστορικό εμφάνισης των ασθενειών αυτών λαμβάνεται από τον ασθενή και συνεπώς θα μπορούσαν να υπάρχουν συστηματικά σφάλματα κατά την ανάκληση αυτών των πληροφοριών από τους ασθενείς (recall bias). Επιπλέον, δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό τα δεδομένα αυτά ισχύουν και για το γενικό πληθυσμό με ΑΥ, εφόσον οι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν και ΣΔ τύπου 2, και το αντίστροφο. Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη αποσκοπούσε κυρίως στη διερεύνηση των δεικτών αυτών σε ασθενείς στους οποίους η εκδήλωση ΑΥ προηγείται της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, για λόγους που εκτέθηκαν προηγουμένα.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή καταδεικνύει ότι οι δείκτες HOMA-IR, 1/HOMA-IR και QUICKI είναι αξιόπιστα εργαλεία για τον προσδιορισμό της ΕΙ σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΔ τύπου 2. Ο δείκτης McAuley παρουσίασε λιγότερο ισχυρές συσχετίσεις με την υπολογιζόμενη με το clamp ΕΙ και θα ήταν προτιμότερο να μην χρησιμοποιείται στη θέση των παραπάνω δεικτών. Ο δείκτης HOMA-IR εμφανίζεται να προβλέπει μεγαλύτερο μέρος τη μεταβλητότητας της ΕΙ, ενώ ο δείκτης QUICKI παρουσιάζει πολύ καλύτερη αναπαραγωγικότητα. Με βάση τα δεδομένα αυτά και μέχρι να διευκρινιστεί περαιτέρω η αναπαραγωγικότητα των δεικτών HOMA-IR και 1/HOMA-IR με νέες έρευνες, ο δείκτης QUICKI φαίνεται να υπερέχει ελαφρώς στον προσδιορισμό της ΕΙ στο συγκεκριμένο τύπο ασθενών.

SUMMARY

Sarafidis PA, Lasaridis AN, Pikilidou MI, Kanaki A, Zebekakis P, Tziolas I, Stafilas P, Yovos J, Tourkantonis AA. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension* 2007; 16: 109-120.

The aim of this study was to evaluate the validity and reliability of Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) index, its reciprocal (1/HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) and McAuley's index in hypertensive diabetic patients. In 78 patients with hypertension and type 2 diabetes glucose, insulin and triglyceride levels were determined after a 12-hour fast to

calculate these indices and insulin sensitivity (IS) was measured with the hyperinsulinemic euglycemic clamp technique. Two weeks later, subjects had again their glucose, insulin and triglycerides measured. Simple and multiple linear regression analysis were applied to assess the validity of these indices compared to clamp IS and coefficients of variation between the two visits were estimated to assess their reproducibility. HOMA-IR index was strongly and inversely correlated with the basic IS clamp index, the M-value ($r=-0.572$, $p<0.001$), M-value normalized with subjects' body weight or fat-free mass and every other clamp-derived index. 1/HOMA-IR and QUICKI indices were positively correlated with the M-value ($r=0.342$, $p<0.05$, and $r=0.456$, $p<0.01$ respectively) and the rest clamp indices. McAuley's index generally presented less strong correlations ($r=0.317$, $p<0.05$ with M-value). In multivariate analysis HOMA-IR was the best fit of clamp-derived IS. Coefficients of variation between the two visits were 23.5% for HOMA-IR, 19.2% for 1/HOMA-IR, 7.8% for QUICKI and 15.1% for McAuley's index. In conclusion, HOMA-IR, 1/HOMA-IR, and QUICKI are valid estimates of clamp-derived IS in patients with hypertension and type 2 diabetes, whereas the validity of McAuley's index needs further evaluation. QUICKI showed better reproducibility than the other indices.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006; 24: 621-626.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-1184.
4. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1097-1102.
5. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94: 1714-1721.
6. Turner NC, Clapham JC. Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res* 1998; 51: 33-94.
7. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
8. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of PPAR γ agonists

- explaining a possible blood pressure lowering effect. *Am J Hypertens* 2006; 19: 646-653.
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223.
 10. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 16: 895-906.
 11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
 12. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.
 13. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22: 818-822.
 14. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. 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* 2000; 23: 57-63.
 15. Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J* 2001; 48: 81-86.
 16. Bastard JP, Rabasa-Lhoret R, Maachi M, Ducluzeau PH, Andreelli F, Vidal H, et al. What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans? *Diabetes Metab* 2003; 29: 285-288.
 17. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: 1602-1607.
 18. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 144: 47-55.
 19. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, et al. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2426-2432.
 20. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, et al. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1481-1484.
 21. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis B, Bamed NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24: 460-464.
 22. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5457-5464.
 23. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(Suppl): 436S-448S.
 24. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* 1996; 12: 749-762.
 25. Voss EM, Cembrowski GS. Performance characteristics of the HemoCue B-Glucose analyzer using whole-blood samples. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 711-713.
 26. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pagkalos EM, Hitoglou-Makedou AD, Pliakos CI, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *J Hypertens* 2004; 22: 1769-1777.
 27. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
 28. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 518-526.
 29. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 83-88.
 30. Cheng C, Campbell KL, Kushner H, Falkner BE. Correlation of oral glucose tolerance test-derived estimates of insulin sensitivity with insulin clamp measurements in an African-American cohort. *Metabolism* 2004; 53: 1107-1112.
 31. Strackowski M, Stepien A, Kowalska I, Kinalska I. Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit* 2004; 10: 480-484.
 32. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 27: 314-319.
 33. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Mura-shima S, Morioka K, et al. Neither homeostasis model assessment nor quantitative insulin sensitivity check index can predict insulin resistance in elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5332-5335.

34. *Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G.* Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1273-1276.
35. *Lansang MC, Williams GH, Carroll JS.* Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 51-53.
36. *Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ.* QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 804-812.
37. *Oterdoom LH, de Vries AP, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, Gansevoort RT, et al.* Validation of insulin resistance indexes in a stable renal transplant population. *Diabetes Care* 2005; 28: 2424-2429.
38. *Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL.* Biological variation of homeostasis model assessment-derived insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2022-2025.
39. *Mooy JM, Grootenhuys PA, de VH, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al.* Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39: 298-305.
40. *Soop M, Nygren J, Brismar K, Thorell A, Ljungqvist O.* The hyperinsulinaemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 367-374.
41. *Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B.* The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 27-36.