

489 - 4

4

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ

**«ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ  
ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ»**

**ΤΟΥΡΝΗΣ Θ. ΣΥΜΕΩΝ**  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003**

1200/2003



---

*Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν 5343/32. άρθρο 202, παράγραφος 2.*

Ημερομηνία Αιτήσεως του Υποψηφίου : 25 Νοεμβρίου 1998

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 11 Ιανουαρίου 1999

Ημερομηνία Τροποποίησης Σύνθεσης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 3 Μαρτίου 2000

Ημερομηνία Ορισμού του Θέματος : 3 Φεβρουαρίου 1999

Ημερομηνία Καταθέσεως Διδακτορικής Διατριβής : 11 Δεκεμβρίου 2002

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ :**

*Στέφανος Φούσας*

*Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (από 11-01-1999 έως 02-03-2000)*

*Δημήτριος Σιδεράς*

*Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (από 03-03-2000)*

### **ΜΕΛΗ :**

*Αγαθοκλής Τσατσούλης*

*Καθηγητής Ενδοκρινολογίας/Παθολογίας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.*

*Ιωάννης Γουδέβενος*

*Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.*

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής : *Νίκη Αγράντη*  
*Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<i>Δημήτριος Σιδεράς</i>	<i>Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων</i>
<i>Αγαθοκλής Τσατσούλης</i>	<i>Καθηγητής Ενδοκρινολογίας/Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.</i>
<i>Ιωάννης Γουδέβενος</i>	<i>Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.</i>
<i>Μωϋσής Ελισάφ</i>	<i>Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.</i>
<i>Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος</i>	<i>Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.</i>
<i>Δάμπος Μιχάλης</i>	<i>Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.</i>
<i>Θεόφιλος Κωλέττης</i>	<i>Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.</i>

**Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η Διατριβή : « ΑΡΙΣΤΑ »**

*... στη σύζυγό μου ...*

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ένα βιολογικό φαινόμενο το οποίο χαρακτηρίζεται από μείωση της αναμενόμενης δράσης της ινσουλίνης. Παρότι αρχικά θεωρήθηκε αποκλειστικό χαρακτηριστικό των διαβητικών ασθενών, σύντομα διαπιστώθηκε ότι αποτελεί κομβικό σημείο πολλών καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικών διαταραχών.

Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι στα πλαίσια του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία ενδεχόμενα συμβάλλει στην προοδευτική έκπτωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας και στις κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται με την πλήρη εγκατάσταση του συνδρόμου. Παρόλα αυτά ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος, ενώ οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης είναι ελεγχόμενης ευαισθησίας.

Στην παρούσα μελέτη, η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αξιολογήθηκε με τη μέθοδο αναφοράς, τη δοκιμασία ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναιμικής καθήλωσης της γλυκόζης. Παράλληλα διερευνήθηκε η επίδραση της υποκείμενης αιτιολογίας (ισχαιμική έναντι ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας), η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με τη βαρύτητα της έκπτωσης της μυοκαρδιακής λειτουργίας, με τις νευροορμονικές μεταβολές και την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση που παρατηρείται στην πλήρη εκδήλωση του συνδρόμου.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον αγαπητό συνάδελφο κ. Αλέξανδρο Στεφανίδη, τον κ. Στυλιανό Χαντανή και τον κ. Σπύρο Αργυράκη, η συμβολή των οποίων υπήρξε καθοριστική στην πραγματοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Επίσης εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Επίκουρο Καθηγητή και Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Τζανείου Νοσοκομείου κ. Στέφανο Φούσσα για τη συμπαράσταση, την υποστήριξη και την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή μου κ. Φίλιππο Καλδρυμίδα, για την πολύπλευρη και αμέριστη συμπαράσταση του σε όλη τη διάρκεια της παρούσας μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ θερμά την κ. Δήμητρα Μπασδαγιάννη, επισκέπτρια υγείας στο Διαβητολογικό Κέντρο του Τζανείου Νοσοκομείου, τον κ. Παντελή Νάτση και την κ. Παρασκευή Κουτσιούμπα, στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Μεταξά, για την πραγματοποίηση των ορμονικών προσδιορισμών, καθώς και την κ. Μαρία Δήμα και την κ. Μαρία Παπανικολάου, στο Ανοσολογικό Εργαστήριο του Τζανείου Νοσοκομείου. Τέλος ανεκτίμητη υπήρξε η συμβολή και η συμπαράσταση της κ. Στέλλας Ηρακλειανού, σε όλη τη διάρκεια του παρόντος έργου.

Εκφράζω επίσης της ευχαριστίες στον κ. Αγαθοκλή Τσατσούλη, καθηγητή Ενδοκρινολογίας/Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στον κ. Ιωάννη Γουδέβενο, αναπληρωτή καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την υποστήριξη τους και τις πολύτιμες παρατηρήσεις τους σε όλη τη διάρκεια της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την κ. Ασημίνα Μητράκου για την βοήθεια της τόσο στην εκμάθηση της μεθόδου του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp, όσο και για τις πολύτιμες παρατηρήσεις της, σε όλη τη διάρκεια της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον καθηγητή Καρδιολογίας, κ. Δημήτριο Σιδερά για την επίβλεψη και τη σημαντική βοήθεια του στην ολοκλήρωση του έργου τούτου.

Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω το παρόν πόνημα στο δάσκαλο μου κ. Ανδρέα Μελιδώνη.

Συμεών Τουρνής

Πειραιάς  
Νοέμβριος 2002

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1.</b>	<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
2.1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ .....	12
2.2.	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	14
2.3.	Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ .....	15
2.4.	ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ .....	24
2.5.	ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	30
2.6.	ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑ .....	37
2.7.	ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	41
2.8.	ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	42
<b>3.</b>	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
3.1.	ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ .....	51
3.2.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	54
3.3.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	56
3.4.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	60
3.5.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	61
3.6.	ABSTRACT .....	62
3.7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	63
3.8.	ΕΙΚΟΝΕΣ .....	79
3.9.	ΣΧΗΜΑΤΑ .....	94
3.10.	ΠΙΝΑΚΕΣ .....	97

## 1. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### *Προσωπικά στοιχεία*

Γόπος	Ερμούπολη - Σύρου
Ημερομηνία γέννησης	4 Δεκεμβρίου 1968
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος

### *Μόρφωση*

1986-1993	Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής
1983-1986	Α΄ Λύκειο Χίου
1980-1983	Γ΄ Γυμνάσιο Χίου

### *Γλώσσες*

Ελληνική	Μητρική
Αγγλική	Proficiency Degree

### *Εργασία*

Δεκέμβριος 1998 – Δεκέμβριος 2002	Ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας Ενδοκρινολογικό Τμήμα Γ.Π.Α.Ν.Π. ΜΕΤΑΞΑ.
Σεπτέμβριος 1996 – Σήμερα	Επιστημονικός Συνεργάτης, Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά
Σεπτέμβριος 1996 - Σεπτέμβριος 1998	Ειδικευόμενος Α΄ Παθολογικής Κλινικής Γ.Π.Ν.Π. ΤΖΑΝΕΙΟ
Φεβρουάριος 1995 – Ιούλιος 1996	Υπηρεσία υπαίθρου Περιφερειακό Ιατρείο Ίου Κυκλάδων.

### *Στρατιωτική Υπηρεσία*

Σεπτέμβριος 1993 – Δεκέμβριος 1994	Υπρέτησα στη Χίο ως οπλίτης Ιατρός 96 ΤΥΕΘ / ΣΤΕΠ .
------------------------------------	---

27/02/2003

Απόκτηση τίτλου Ειδικότητας  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ



### ***Επιστημονική Δραστηριότητα***

Συμμετείχα μέχρι σήμερα :

1. Στη συγγραφή 53 εργασιών, οι οποίες ανακοινώθηκαν σε Ελληνικά Συνέδρια, καθώς και 18 εργασιών, οι οποίες ανακοινώθηκαν σε Διεθνή Συνέδρια.
2. Στη συγγραφή 20 εργασιών, εκ των οποίων οκτώ δημοσιεύθηκαν σε ξενόγλωσσα περιοδικά.
3. Στη συγγραφή μιας μονογραφίας και τριών βιβλίων με θέμα το σακχαρώδη διαβήτη και τις δυσλιπιδαιμίες.
4. Επίσης ήμουν ομιλητής σε τρεις ομιλίες με θέμα το σακχαρώδη διαβήτη, ενώ από το 1999 συμμετέχω ως εκπαιδευτής στα ετήσια μετεκπαιδευτικά σεμινάρια του Διαβητολογικού Κέντρου του Τζανείου Νοσοκομείου.
5. Από τον Μάρτιο του 2001 συμμετέχω στη συντακτική Επιτροπή του Περιοδικού της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρίας “Διαβητολογικά Νέα”.

## **2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Κατάλογος Συντμήσεων

BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
EHC	Euglycaemic Hyperinsulinemic Clamp	Δοκιμασία Υπερινσουλιναιμικής Ευγλυκαιμικής καθήλωσης της γλυκόζης
ΕΛΟ	Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα	
GLUT	Glucose Transporters	Μεταφορείς γλυκόζης
FSIVGTT with MMA	Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test with Minimal Model Analysis	Ενδοφλέβια Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης με συχνή δειγματοληψία και ανάλυση ελαχίστου μοντέλου
HHC	Hyperglycemic Hyperinsulinemic Clamp	Δοκιμασία Υπερινσουλιναιμικής Υπεργλυκαιμικής καθήλωσης της γλυκόζης
HOMA	Homeostasis Model Assessment	Εκτίμηση με ομοιοστατικό μοντέλο
IA	Ινσουλινοαντίσταση	
IGF-1	Insulin-like Growth Factor –1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1
IRS	Insulin Receptor Substrate	Υπόστρωμα του ινσουλινικού υποδοχέα
IL-6	Interukin – 6	Ιντερλευκίνη –6
KA	Καρδιακή Ανεπάρκεια	
KE	Κλάσμα Εξωθήσεως	
L-NMMA	N <sup>G</sup> -monomethyl-L-arginine	N-μονομεθυλική-L-αργινίνη
NYHA class	New York Heart Association class	Κλάση κατά NYHA
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor –1	Αναστολέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου- 1
TNF-α	Tumor Necrosis factor-α	Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων –α
WHR	Waist –Hip Ratio	Λόγος περιμέτρου μέσης-γοφών

## 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (insulin resistance) είναι ένα βιολογικό φαινόμενο, το οποίο χαρακτηρίζεται από μικρότερη της αναμενόμενης βιολογική δράση της ινσουλίνης [1]. Η αρχική περιγραφή του αφορούσε αποκλειστικά στο μεταβολισμό της γλυκόζης, τόσο τον οξειδωτικό όσο και τον μη οξειδωτικό, στο επίπεδο του ήπατος, των σκελετικών μυών και στο λιπώδη ιστό. Στη συνέχεια συμπεριέλαβε και τις λοιπές μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, κύρια αναφορικά με το μεταβολισμό των λιπών, τις δράσεις στη διακίνηση ιόντων καθώς και τις αγγειακές δράσεις της ινσουλίνης, θέτοντας την παθοφυσιολογική βάση της σχέσης ινσουλινοαντίστασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί κομβικό σημείο του “Μεταβολικού συνδρόμου - Σύνδρομο X”, το οποίο περιγράφηκε από τον Reaven [2] το 1988 και χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, αιμορρολογικές διαταραχές και προδιάθεση για αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο [3]. Παράλληλα το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη παρατηρείται σε σειρά άλλων παθολογικών και μη καταστάσεων, όπως στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, τύπου A και B αντίσταση στην ινσουλίνη, σε γενετικά σύνδρομα όπως ο λεπρεχονισμός και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall, στο σύνδρομο Cushing, στην ακρομεγαλία, στη νεφρική ανεπάρκεια, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κλπ.

Πρόσφατες μελέτες [4,5,6] δεικνύουν ότι στα πλαίσια του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία ενδεχόμενα συμβάλλει στην προοδευτική έκπτωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας και στις κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται με την πλήρη εγκατάσταση του συνδρόμου.

Οι μηχανισμοί ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης στην καρδιακή ανεπάρκεια αφορούν στη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, κύρια μέσω αύξησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στη μείωση της μυϊκής μάζας και στις δομικές μεταβολές των σκελετικών μυών, στη δράση κυτοκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) καθώς και στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Η κλινική σημασία της μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ακόμη αντικείμενο μελέτης καθώς λείπουν καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες. Συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν έμμεσα από άλλες παθολογικές καταστάσεις όπου ο ρόλος της ινσουλινοαντίστασης είναι περισσότερο διευκρινισμένος. Έτσι η αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη [7] και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας είναι οι πλέον πιθανές δυσμενείς συνέπειες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αφορούν στην τροποποίηση των χρησιμοποιούμενων ενεργειακών υποστρωμάτων από το μυοκάρδιο προς όφελος των ελεύθερων λιπαρών οξέων με συνέπεια την αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο και την πρόκληση αρρυθμιών, την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου από την ινσουλίνη, την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων λόγω μείωσης της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης με αποτέλεσμα δυσμενείς δράσεις στη μυοκαρδιακή λειτουργία και στην ικανότητα προς άσκηση καθώς και περαιτέρω διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Σημαντικό πρόβλημα στην αξιολόγηση των στοιχείων σχετικά με την ινσουλινοαντίσταση αποτελεί ο μεγάλος αριθμός των παραμέτρων που τροποποιούν την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης καθώς και η αξιοπιστία των χρησιμοποιούμενων μεθόδων για την αξιολόγηση της *in vivo*. Η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, η φυλή, το κάπνισμα, το σωματικό λίπος και η κατανομή

του, το διαιτολόγιο, το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής όπως τα στεροειδή, οι β-αποκλειστές ή τα θειαζιδικά διουρητικά είναι ορισμένοι μόνο από τους παράγοντες που επηρεάζουν λιγότερο ή περισσότερο την ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης. Αναφορικά με τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους παρότι η HOMA [8] αποτελεί τον πλέον εύχρηστο τρόπο για μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, η συσχέτιση της με τη μέθοδο αναφοράς, το EHC [9,10], δεν ξεπερνά το 0.6. Επίσης, η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με συχνή δειγματοληψία και ανάλυση ελαχίστου μοντέλου (FSIVGTT with MMA) [11] χαρακτηρίζεται από περιορισμούς όπως η δραστηριότητα της γλυκόζης (η ικανότητα δηλαδή των μεταβολών των επιπέδων της ίδιας της γλυκόζης υπό βασικές τιμές ινσουλίνης και ανεξάρτητα από τις μεταβολές αυτής, να καταστέλλουν την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και να προάγουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς - glucose effectiveness) και οι παραδοχές του μοντέλου, με αποτέλεσμα να περιγράφονται συσχετίσεις με το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊκό clamp της τάξεως του 0.4-0.9 [12].

Οι μέχρι σήμερα μελέτες σχετικά με την ινσουλινοαντίσταση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συμπεριέλαβαν είτε μικρό αριθμό ασθενών (n=8) [4,5] με ποικίλης αιτιολογίας συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, είτε η εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με ανάλυση ελαχίστου μοντέλου, μέθοδος η οποία όπως αναφέρθηκε υπολείπεται του EHC [5,6].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της ύπαρξης ινσουλινοαντίστασης (ΙΑ) στην καρδιακή ανεπάρκεια, η επίδραση της υποκείμενης αιτιολογίας (ισχαιμική έναντι ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας) και η συσχέτιση της ΙΑ τόσο με τη βαρύτητα της έκπτωσης της μυοκαρδιακής λειτουργίας, όσο και με τις νευροορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται στην πλήρη εκδήλωση του συνδρόμου.

Σειρά μεθόδων χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ευαισθησίας του οργανισμού στη δράση της ινσουλίνης *in vivo*. Η πλέον αξιόπιστη (“the gold standard”) [9,10] είναι η δοκιμασία του EHC, η χρήση της οποίας θα αποτελέσει ένα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης .

## 2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Όπως αναφέρθηκε ο όρος «αντίσταση στην ινσουλίνη», παρόλο που δεν είναι ο πλέον δόκιμος, χρησιμοποιείται ευρέως και αφορά στη δράση της ινσουλίνης αναφορικά με την πρόσληψη, το μεταβολισμό και την αποθήκευση της γλυκόζης. Στη δεκαετία του 1930, λίγα χρόνια μετά την ανακάλυψη και την κλινική χρήση της ινσουλίνης το 1922/1923 από τους Banting και Best, ο Himsworth [13] μελετώντας την απάντηση της γλυκόζης κατά την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με ταυτόχρονη χορήγηση ινσουλίνης υποστήριξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς θα έπρεπε να διακριθούν σε δυο ομάδες, α] τους ευαίσθητους στην ινσουλίνη (insulin sensitive) και β] τους μη ευαίσθητους στην ινσουλίνη (insulin insensitive). Συνεχίζοντας την παρατήρηση του υποστήριξε ότι οι δυο αυτές μορφές ινσουλινικής ευαισθησίας αντιστοιχούσαν αδρά στις δύο κλινικές μορφές σακχαρώδη διαβήτη, τους σημερινούς τύπου 1 και τύπου 2, αντίστοιχα.

Οι αρχικές αυτές παρατηρήσεις επανήλθαν στο προσκήνιο με την ανακάλυψη και την εισαγωγή στην κλινική πράξη της ραδιοανοσολογικής μεθόδου (RIA- Berson & Yalow, 1960) [14]. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη των ενηλίκων είχαν συγκρίσιμα ή και υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης συγκριτικά με μη διαβητικούς και με δεδομένη την αρνητική παλίνδρομη αυτορρύθμιση (negative feedback) μεταξύ ινσουλίνης και γλυκόζης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ιστοί σε αυτούς τους ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης. Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι η υπερινσουλιναιμία ήταν ένα σχετικά πρώιμο φαινόμενο κατά την εξέλιξη του διαβητικού συνδρόμου και ότι η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας νηστείας συνοδευόταν από προοδευτική μείωση των επιπέδων ινσουλίνης.

Στη δεκαετία του 1970, η ανάπτυξη μεθόδων μελέτης του υποδοχέα της ινσουλίνης έδωσε νέα ώθηση στη μελέτη της ινσουλινοαντίστασης. Διαπιστώθηκε ότι οι υποδοχείς της ινσουλίνης είχαν ευρεία κατανομή και ότι υπόκεινταν σε δυναμική αρνητική αυτόλογη υπορρύθμιση (down regulation). Παρ' όλα αυτά, η εκτίμηση του αριθμού και της λειτουργικότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης κύρια σε μονοκύτταρα καθιστούσε δυσχερή την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με την δράση της ινσουλίνης στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, καθώς αφορά ιστούς όπως μυϊκός, ο λιπώδης και ο ηπατικός.

Παράλληλα με την ανάπτυξη *in vitro* μεθόδων για τη μελέτη της δράσης της ινσουλίνης σε κυτταρικό επίπεδο, αναπτύχθηκαν μέθοδοι για την εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και *in vivo*. Η δοκιμασία της ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναιμικής καθήλωσης της γλυκόζης (EHC), η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Andres το 1966 [15], έδωσε τη δυνατότητα αξιολόγησης της δράσης ινσουλίνης με τη μορφή δοσοεξάρτητης καμπύλης, με άλλα λόγια κατέστησε δυνατή την ποσοτική εκτίμηση, χωρίς την παρεμβολή αντιρροπιστικών ορμονών. Η δοκιμασία αυτή, με τροποποιήσεις από την αρχική της περιγραφή [16,9,10], παραμένει ως σήμερα η πρότυπη μέθοδος (“gold standard”).

## 2.3 Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

### A. ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Η ινσουλίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που εκκρίνεται από τα β- κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος σε απάντηση ποικίλων φυσιολογικών και φαρμακολογικών ερεθισμάτων [17,18] (**Πίνακας 1, σελ. 97**). Αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες, την Α (21 αμινοξέα) και τη Β (30 αμινοξέα), οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς, ενώ ένας τρίτος δεσμός υφίσταται στην Α άλυσσο του μορίου της [19] (**Εικόνα 1 και 2, σελ. 79**). Η ινσουλίνη ασκεί πολλαπλές δράσεις οι οποίες αφορούν στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, τη διακίνηση ιόντων, την κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση και τον αγγειακό τόνο. Το υπεύθυνο γονίδιο για τη σύνθεση της εδράζεται στα βραχέα σκέλη του χρωμοσώματος 11 (11p15).

Η έκκριση της ινσουλίνης χαρακτηρίζεται από δυο φάσεις, την 1<sup>η</sup> ταχεία φάση, η οποία αφορά στην απελευθέρωση της αποθηκευμένης στα εκκριτικά κοκκία ινσουλίνης και τη 2<sup>η</sup> όψιμη, παρατεταμένη φάση έκκρισης, η οποία αντιστοιχεί στο σχηματισμό και απελευθέρωση νεοσχηματισθείσας ινσουλίνης [20]. Η έκκριση της ινσουλίνης σε απάντηση γλυκαιμικών ερεθισμάτων απαιτεί την είσοδο και το μεταβολισμό της γλυκόζης στο β-κύτταρο του παγκρέατος. Κομβικό σημείο στο μεταβολισμό της αποτελεί το ένζυμο γλυκοκινάση, το οποίο αποτελεί τον αισθητήρα γλυκόζης (glucose sensor) [21].

Η ινσουλίνη μετά την έκκριση και την απελευθέρωση της στην κυκλοφορία, μεταφέρεται στους ιστούς-στόχους, χωρίς να δεσμεύεται από πρωτεΐνες. Οι δράση της πραγματοποιείται μέσω ειδικών υποδοχέων. Ο ινσουλινικός υποδοχέας είναι ένα ετεροτετραμερές [22,23,24], με ενδογενείς ιδιότητες κινάσης της τυροσίνης (β-υπομονάδα). Το υπεύθυνο γονίδιο εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19, κοντά στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της LDL. Αποτελείται από 2α και 2β πεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Συγκεκριμένα 2 δισουλφιδικοί δεσμοί συνδέουν τις α αλυσίδες, ενώ οι αλυσίδες α και β συνδέονται με ένα δεσμό. Όλοι οι ανωτέρω δεσμοί βρίσκονται εξωκυττάρια. Η ινσουλίνη συνδέεται σε συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων της μιας α-υπομονάδας του υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή προκαλεί περαιτέρω προσέγγιση των δύο α – υπομονάδων, μεταβολή της τριτοταγούς δομής του υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη σύνδεση ATP στο ενδοκυττάριο τμήμα της αντίπλευρης β-υπομονάδας. Η σύνδεση αυτή προκαλεί αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα, με συνέπεια την ενεργοποίηση της ενδογενούς δραστηριότητας κινάσης της τυροσίνης. Οι κύριες θέσεις αυτοφωσφορυλίωσης είναι: 1) Στην ενεργό αγκύλη της καταλυτικής υπομονάδας : Y<sup>1158</sup>, Y<sup>1160</sup> και Y<sup>1162</sup>, 2) Στη διαμεμβρανική περιοχή της β-υπομονάδας : Y<sup>972</sup> και 3) Στο καρβοξυτελικό άκρο : Y<sup>1134</sup>. Η φωσφορυλίωση των υπολειμμάτων τυροσίνης στις ανωτέρω θέσεις έχει διαφορετική λειτουργική σημασία. Έτσι η φωσφορυλίωση στη θέση της ενεργού αγκύλης της καταλυτικής υπομονάδας είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση της δραστηριότητας κινάσης της τυροσίνης του ινσουλινικού υποδοχέα, η φωσφορυλίωση στη διαμεμβρανική περιοχή καθιστά δυνατή την αλληλεπίδραση ποικίλων ενδοκυττάρων υποστρωμάτων με τον ινσουλινικό υποδοχέα, παρέχοντας έτσι θέσεις πρόσδεσης οι οποίες αυξάνουν τη σταθερότητα του συμπλέγματος. Τέλος η φωσφορυλίωση στο καρβοξυτελικό άκρο εμπλέκεται στις μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης (**Εικόνα 3, σελ. 80**).

Πέραν της ινσουλίνης, φυσικοί συνδέτες του ινσουλινικού υποδοχέα είναι οι ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες 1 και 2 (IGF-1 και IGF-2). Η συνάφεια του

IGF-1 για τον ινσουλινικό υποδοχέα είναι 100-1000 φορές μικρότερη της ινσουλίνης, καθώς όμως η συγκέντρωση του στο πλάσμα είναι 100 φορές μεγαλύτερη αυτής της ινσουλίνης, δεν αποκλείεται η ύπαρξη σημαντικής δράσης του IGF-1 δια μέσου του υποδοχέα της ινσουλίνης [25]. Τέλος ο IGF-2 εμφανίζει την ίδια συνάφεια για τον υποδοχέα της ινσουλίνης και τον υποδοχέα του IGF-1. Η φυσιολογική του δράση δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Φαίνεται να εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας από μεσεγγυματικούς όγκους [26].

Όπως γίνεται αντιληπτό διαταραχές στη φωσφορυλίωση του ινσουλινικού υποδοχέα προκαλούν μείωση της δράσης της ινσουλίνης. Έτσι η φωσφορυλίωση της β-υπομονάδας όχι σε υπολείμματα τυροσίνης, αλλά σε υπολείμματα σερίνης ή θρεονίνης περιορίζουν την ενεργοποίηση του. Η χρόνια υπερινσουλιαιμία ενδεχόμενα δια μέσου και του υποδοχέα IGF-1 ενεργοποιεί κινάσες της σερίνης, οι οποίες φωσφορυλιώνουν τον ινσουλινικό υποδοχέα και μειώνουν τη δράση της ινσουλίνης. Επίσης αντι-ινσουλινικές ορμόνες και κυτοκίνες (TNF- $\alpha$ ) ενεργοποιούν κινάσες της σερίνης, όπως την PKC, οι οποίες φωσφορυλιώνουν τον ινσουλινικό υποδοχέα ή το υπόστρωμά του, μειώνοντας την περαιτέρω μετάδοση του σήματος ενδοκυττάρια.

Το επόμενο κομβικό σημείο στην ενδοκυττάρια μετάδοση της ινσουλινικής δράσης εντοπίζεται στο υπόστρωμα του ινσουλινικού υποδοχέα (IRS- Insulin Receptor Substrate) [27,28]. Η ενεργοποίηση της δραστηριότητας κινάσης της τυροσίνης του ινσουλινικού υποδοχέα μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης προκαλεί φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων του IRS σε ορισμένη αλληλουχία αμινοξέων (Y- $\chi$ - $\chi$ -M), με αποτέλεσμα τη δημιουργία θέσεων αναγνώρισης και αλληλεπίδρασης με άλλα μόρια, τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία αλληλουχίας αμινοξέων με δομή Src 2 (SH2), τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούνται. Τέτοια μόρια είναι η Grb2, Nck, οι SHP2 πρωτεϊνικές φωσφατάσες της τυροσίνης και κύρια η ρυθμιστική υπομονάδα της PI 3-κινάσης [23].

Οι οικογένεια των IRSs (**Εικόνα 4, σελ. 80**) αποτελείται από τέσσερις στενά σχετιζόμενες πρωτεΐνες (IRS-1 ως 4), τις ισομορφές πρωτεϊνών πρόσδεσης Sch, τα μέλη της οικογένειας SIRP, τη Gab-1, Cbl και APS [23]. Η πολλαπλή σημασία των IRSs φαίνεται σε διαγονιδιακά πειραματόζωα με απώλεια των αντίστοιχων υποστρωμάτων. Έτσι η απώλεια του IRS-1 προκαλεί σημαντική καθυστέρηση της ανάπτυξης και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης [29], η απώλεια του IRS-2 προκαλεί σημαντική μείωση της ευαισθησίας των περιφερειακών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και μείωση της ανάπτυξης των β-κυττάρων του παγκρέατος [30], η απώλεια του IRS-3 δεν οδηγεί σε συγκεκριμένο φαινότυπο [31], ενώ η απώλεια του IRS-4 προκαλεί ήπια μείωση της σωματικής ανάπτυξης και ινσουλινοαντίσταση [32]. Τέλος η αδρανοποίηση του Gab-1 προκαλεί εμβρυϊκό θάνατο, υποδεικνύοντας ρόλο του Gab-1 ως ηπατικού αυξητικού παράγοντα [33].

Η μετάδοση του ενδοκυττάρια σήματος συνεχίζεται με την ενεργοποίηση της 3-κινάσης της φωσφορικής ινοσιτόλης (PI 3-κινάση) (**Εικόνα 5, σελ. 81**). Η PI 3-κινάση καταλύει την προσθήκη ενός μορίου φωσφόρου στη θέση D3 του δακτυλίου της ινοσιτόλης της φωσφοϊνοσιτόλης, οδηγώντας στο σχηματισμό 3-φωσφορικής ινοσιτόλης [22]. Το ένζυμο αυτό αποτελείται από δυο υπομονάδες με διαφορετική λειτουργική αποστολή: α) Τη ρυθμιστική υπομονάδα, η οποία υφίσταται σε πολλές ισομορφές (Regulatory Subunit: p85- $\alpha$ , p85- $\beta$ , p55/AS53, p55<sup>PIK</sup> και p50) και β) Την καταλυτική υπομονάδα 110KDa. Η παραγωγή 3-P φωσφατιδυλινοσιτόλης προκαλεί ενεργοποίηση σειράς κινασών, μεταβολές στην ενδοκυττάρια κυκλοφορία και επαγωγή της αύξησης. Ο ρόλος της PI-3 κινάσης στη δράση της ινσουλίνης



αποδεικνύεται από πειράματα αναστολής της δράσης και των δυο υπομονάδων της κινάσης, όπου παρατηρείται αναστολή της ινσουλινοεξάρτητης πρόσληψης της γλυκόζης, της σύνθεσης γλυκογόνου, τριγλυκεριδίων και πρωτεϊνών καθώς και περιορισμός της ρύθμισης έκφρασης γονιδίων. Παρόλα αυτά η PI 3-κινάση φαίνεται να έχει περισσότερο επιτρεπτικό ρόλο στη δράση της ινσουλίνης [34]. Το γεγονός αυτό συνάγεται από δυο παρατηρήσεις: α) Παρότι σειρά αυξητικών παραγόντων προκαλούν ενεργοποίηση της PI 3-κινάσης, μόνο η δια της ινσουλίνης ενεργοποίηση προκαλεί αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα. β) Διαγονιδιακό πειραματόζωο με εξάλειψη του γονιδίου της ρυθμιστικής p85 υπομονάδας, παρουσιάζει αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από σειρά ινσουλινοεξάρτητων ιστών [35]. Παράλληλα η ενεργοποίηση της PI 3-κινάσης μέσω της IL-4 δεν προκαλεί μετακίνηση των μεταφορέων γλυκόζης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη [34]. Το ίδιο συμβαίνει και σε περιπτώσεις υπερέκφρασης της PI 3-κινάσης. Η πιθανή εξήγηση είναι ότι η ρυθμιστική υπομονάδα ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην ενεργοποίηση της δραστηριότητας της κινάσης και η εξάλειψη της αυξάνει την δραστηριότητα της καταλυτικής υπομονάδας.

Οι στόχοι της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (PIP3) [22], η συγκέντρωση της οποίας αυξάνει μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της είναι πολλαπλές PI-εξαρτώμενες κινάσες της σερίνης και θρεονίνης, όπως η PI-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση 1 και 2 (PKC-1 και 2), η Akt-κινάση (PKB), η εκ του άλατος και των γλυκοκορτικοειδών επαγόμενες κινάσες, οι άτυπες ισομορφές της κινάσης της πρωτεΐνης C ζ και λ (atypical PKC ζ / λ), η ευαίσθητη στη βορτμαννίνη (αναστολέας της PI 3-κινάσης, με αντιμυκητιασική δράση) κινάση και η ενεργοποιούμενη από την ινσουλίνη κινάση της σερίνης.

Η αύξηση της PIP3 προκαλεί τη φωσφορυλίωση αρχικά της PDK-1 και 2, οι οποίες με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν την akt-κινάση, η φωσφορυλίωση της οποίας πραγματοποιείται στην περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης. Υπάρχουν τρεις ισομορφές της akt-κινάσης, οι οποίες ενεργοποιούνται με φωσφορυλίωση στη θέση T<sup>308</sup> και S<sup>473</sup>. Μετά τη φωσφορυλίωση της, η akt-κινάση μετακινείται προς τον πυρήνα, όπου επάγει την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα, τη λιπογένεση, τη γλυκογονοσύνθεση, την πρωτεϊνοσύνθεση και την κυτταρική επιβίωση [22].

Η οικογένεια των PKC ενεργοποιείται μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της και ενέχεται σε σειρά ινσουλινοεξάρτητων δράσεων, τόσο ευνοϊκών όσο και δυσμενών.

Πέραν της οδού της PI-3 κινάσης, φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλες ενδοκυττάρειες οδοί, οι οποίες ενεργοποιούνται και οδηγούν στην είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα. Μια από αυτές είναι η οδός της πρωτο-ογκοπρωτεΐνης Cbl [36]. Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιείται μετά τη φωσφορυλίωση του IRS-1. Η φωσφορυλίωση της Cbl απαιτεί την παρουσία μιας πρωτεΐνης πρόσδεσης, της CAP, η οποία συνδέεται διαμέσου του καρβοξυτελικού της άκρου (SH3 δομής) με περιοχή της Cbl πλούσια σε υπολείμματα προλίνης. Σημειώνεται ότι η έκφραση της πρωτεΐνης CAP αυξάνεται κατά τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και ρυθμίζεται μεταγραφικά από τους αγωνιστές των υποδοχέων PPARγ, τις θειοζολιδινενδιόνες [37]. Τέλος διαγονιδιακό πειραματόζωο με αναστολή της δράσης της CAP παρουσιάζει πλήρη κατάργηση της ινσουλινοεξάρτητης πρόσληψης γλυκόζης και της μετακίνησης των GLUT 4 στην κυτταρική μεμβράνη [23].

Η ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα πραγματοποιείται δια της κινητοποίησης των μεταφορέων γλυκόζης GLUT 4 στην κυτταροπλασματική μεμβράνη [38]. Σε απουσία ινσουλίνης, το 90% των GLUT 4 βρίσκεται ενδοκυττάρια

σχηματίζοντας κυστίδια (vesicles) σε συνδυασμό με πρωτεΐνες, όπως η αντιδρώσα στην ινσουλίνη αμινοπεπτιδάση (insulin responsive aminopeptidase), η v-SNARE και η Rab-4 (**Εικόνα 6, σελ. 81**). Μετά την δράση της ινσουλίνης, κατά την άσκηση ή τη μυϊκή σύσπαση, οι GLUT 4 μετακινούνται προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη, όπου σχηματίζουν συμπλέγματα με πρωτεΐνες όπως η t-SNARE, με αποτέλεσμα τη συγχώνευση τους, με αυτή. Μετά το πέρας της δράσης της ινσουλίνης, οι GLUT 4 αποσύρονται στο εσωτερικό του κυττάρου, μετά την απομάκρυνση κυστιδίων πλούσιων σε κλαθρίνη, τα οποία περιβάλλουν τους GLUT-4.

Ο τερματισμός της δράσης της ινσουλίνης αποτελεί ιδιαίτερα ενδιαφέρον φυσιολογικό φαινόμενο, με σημαντικές προεκτάσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Σημαντικό ρόλο παίζουν φωσφατάσες (PTP1B και LAR), οι οποίες αποφωσφορυλιώνουν τον ινσουλινικό υποδοχέα. Σε πειραματικά μοντέλα, η απουσία της πρωτεϊνικής φωσφατάσης της τυροσίνης 1b προκαλεί αυξημένη ινσουλινική ευαισθησία και αδυναμία εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης μετά από διαιτητική παρέμβαση υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος [39].

## **B. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**

### **B1. ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ**

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη, η οποία διαφοροποιείται από τις υπόλοιπες σε πάρα πολλά επίπεδα. Φυλογενετικά είναι μια «αρχαία» ορμόνη, καθώς ανευρίσκεται σε ιστούς ασπόνδυλων οργανισμών [40]. Σε αντίθεση με άλλες ορμόνες, η έκκριση της δεν υπόκειται σε έλεγχο από υποθαλαμικούς ή υποφυσιακούς παράγοντες, αλλά εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα του κύριου υποστρώματος της, της γλυκόζης. Παρότι οι δράσεις της αφορούν σε όλο το φάσμα του ενδιάμεσου μεταβολισμού, οι κυριότερες αφορούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, τα επίπεδα της οποίας, σε αντίθεση με αυτά των λιπιδίων και των αμινοξέων, αποτελούν ομοιοστατική παράμετρο, με στενά όρια διακύμανσης (3-8 mmol\*L<sup>-1</sup>).

Οι κύριες δράσεις της ινσουλίνης στον ενδιάμεσο μεταβολισμό είναι [17,18,41]:

#### **1. Μεταβολισμός των Υδατανθράκων**

- 1.1. Αυξάνει τη μεταφορά της γλυκόζης δια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης στο λιπώδη, στο μυϊκό ιστό και στο νεφρό.
- 1.2. Επάγει τη γλυκόλυση στο λιπώδη και στο μυϊκό ιστό.
- 1.3. Επάγει την αποθήκευση της γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου στο ήπαρ, στο λιπώδη και στο μυϊκό ιστό.
- 1.4. Καταστέλλει τη διάσπαση του γλυκογόνου στο μυϊκό ιστό και στο ήπαρ.
- 1.5. Αναστέλλει τη γλυκονογένεση στο ήπαρ και στο νεφρό.

#### **2. Μεταβολισμός των Λιπών**

- 2.1. Καταστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, προκαλώντας μείωση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων.
- 2.2. Επάγει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στους περισσότερους ιστούς, παρότι σε μικρό βαθμό στον άνθρωπο.
- 2.3. Αυξάνει τη σύνθεση των πολύ-χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) στο ήπαρ.
- 2.4. Αυξάνει την πρόσληψη των τριγλυκεριδίων, αφού προηγουμένως διασπαστούν ενδαγγειακά, από το λιπώδη και το μυϊκό ιστό.

- 2.5. Μειώνει το ρυθμό οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο μυϊκό ιστό και στο ήπαρ.
- 2.6. Αυξάνει τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ.

### 3. Μεταβολισμός Πρωτεϊνών

- 3.1. Αυξάνει το ρυθμό μεταφοράς ορισμένων αμινοξέων στους ιστούς.
- 3.2. Αυξάνει το ρυθμό πρωτεϊνοσύνθεσης στο μυϊκό, λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς.
- 3.3. Καταστέλλει την πρωτεϊνόλυση στους σκελετικούς μύες και στο μυοκάρδιο.
- 3.4. Μειώνει το σχηματισμό της ουρίας.

## B2. ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΙΟΝΤΩΝ

Η ινσουλίνη ασκεί σημαντικές δράσεις στη διακίνηση ιόντων. Ο κύριος μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση της αντλίας Na-K-ATPάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για την έξοδο του νατρίου και την είσοδο του καλίου στα κύτταρα. Η αντλία αυτή ενεργοποιείται από την ινσουλίνη, ενώ φαίνεται ότι η λειτουργία της ευνοείται από τη χρήση ATP, που προέρχεται από τη γλυκόλυση.

### 1. ΚΑΛΙΟ

Ιn νίνο η ινσουλίνη προκαλεί σημαντική μετακίνηση του καλίου ενδοκυττάρια, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με υποκαλιαιμία [40]. Η δράση αυτή είναι ανεξάρτητη από την ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης [42]. Παράλληλα προκαλείται σημαντική μείωση της αποβολής καλίου από το νεφρό της τάξεως του 70% [43]. Παρόλα αυτά, η υποκαλιαιμική δράση της ινσουλίνης παρουσιάζει προοδευτική μείωση της ισχύος της καθώς η είσοδος του καλίου ενδοκυττάρια αυξάνει την διαφορά συγκέντρωσης καλίου μεταξύ ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου διαμερίσματος καθιστώντας δυσχερή την περαιτέρω είσοδο του καλίου. Παράλληλα το ήπαρ, ενώ αρχικά απαντά με απόσυρση του καλίου από την κυκλοφορία, καθώς εμφανίζεται υποκαλιαιμία αντιδρά με απελευθέρωση καλίου. Αναφορικά με τον άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης και των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II, ενώ τα επίπεδα της αλδοστερόνης καταστέλλονται, υπό την επίδραση της υποκαλιαιμίας *per se* [44]. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της αποβολής καλίου από το νεφρό. Το κύκλωμα ινσουλίνη-κάλιο ολοκληρώνεται με την επίδραση της υποκαλιαιμίας στην έκκριση της ινσουλίνης. Σε υγιείς η πρόκληση καλιοπενίας (μείωση κατά 5% του καλίου του οργανισμού) προκαλεί μείωση κατά 25% της ινσουλινεκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου του παγκρέατος σε απάντηση στην υπεργλυκαιμία [45]. Στο μηχανισμό αυτό αποδίδεται και διαταραχή της ινσουλινέκκρισης η οποία παρατηρείται κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

### 2. ΝΑΤΡΙΟ

Η πρώτη αναφορά ότι η ινσουλίνη ασκεί σημαντική αντινατριουρητική δράση έγινε από τον DeFronzo το 1975 [43]. Η δράση αυτή εμφανίζεται χωρίς σημαντική μεταβολή του ρυθμού της σπειραματικής διηθήσεως ή της κάθαρσης του λιθίου, εντοπίζοντας έτσι το φαινόμενο στο άπω σωληνάριο. Η αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου προκαλεί αύξηση της φλεβικής επαναφοράς με συνέπεια την αύξηση του όγκου παλμού, της αρτηριακής πίεσης και κατά συνέπεια την αποβολή της περίσσειας νατρίου. Παρόλα αυτά σε καταστάσεις χρόνιας υπερινσουλιναϊμίας – ινσουλινοαντίστασης, όπου ενώ διαταράσσονται οι μεταβολικές δράσεις της

ινσουλίνης, διατηρούνται οι δράσεις στη διακίνηση ιόντων, είναι δυνατό το φαινόμενο αυτό σε συνδυασμό με την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, να έχει υπερτασιογόνο δράση [46,47].

### 3. ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Η ινσουλίνη αλλά και ο IGF-1 ασκούν σημαντικές δράσεις στα επίπεδα του Ca σε επίπεδο ενδοθηλιακού αλλά και λείου μυϊκού κυττάρου (λ.μ.κ.), οι οποίες οδηγούν σε μείωση του αγγειακού τόνου [48]. Επιπρόσθετα, ο IGF-1, σε αντίθεση με την ινσουλίνη συντίθεται και τοπικά στα λ.μ.κ. και στα μυοκαρδιακά κύτταρα σε απάντηση ποικίλων ερεθισμάτων, όπως η διατμητική τάση, η αγγειοτενσίνη II, ο PDGF, κλπ [48]. Οι μηχανισμοί δια των οποίων η ινσουλίνη και ο IGF-1 τροποποιούν τα κυτταρικά επίπεδα ασβεστίου είναι:

- I. Αύξηση της δραστηριότητας της Ca-ATP-άσης στην πλασματοκυτταρική μεμβράνη και στα ενδοκυττάρια οργανύλια [49].
- II. Ενεργοποίηση των Ca-εξάρτητων καναλιών καλίου, δράση η οποία είναι NO – εξάρτητη, υποδηλώνοντας εναλλακτική οδό δράσης του NO (πλην του cGMP) [50].
- III. Αύξηση της δραστηριότητας της Na-K-ATPάσης [48], τόσο μέσω αύξησης της σύνθεσης των  $\alpha 2$  υπομονάδων της αντλίας και της μετακίνησης τους από τον ενδοκυττάριο χώρο στην πλασματοκυτταρική μεμβράνη, αλλά και έμμεσα μέσω αύξησης της εισόδου της γλυκόζης στα κύτταρα και κατά συνέπεια και της αερόβιας γλυκόλυσης και παραγωγής ATP, καθώς το παραγόμενο από την γλυκολυτική οδό ATP χρησιμοποιείται εκλεκτικά για τη λειτουργία των αντλιών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η δράση της ινσουλίνης αναφορικά με τη δράση των αντλιών παρουσιάζει διαφορές στους διάφορους ιστούς. Έτσι στους σκελετικούς μύες προκαλεί μετακίνηση των υπομονάδων στην κυτταρική μεμβράνη, στα λιποκύτταρα αυξάνει τη συνάφεια για το νάτριο, στο ήπαρ και στους μύες αυξάνει την ανταλλαγή νατρίου-υδρογόνου, ενώ στα λεία μυϊκά κύτταρα αυξάνει τη σύνθεση της καταλυτικής ( $\alpha 2$ ) υπομονάδας, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί την αντλία.
- IV. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δράση της ινσουλίνης στα επίπεδα ασβεστίου στα αιμοπετάλια. In vitro η ινσουλίνη αναστέλλει τις αιχμές ασβεστίου σε απάντηση σε διεγερτικά ερεθίσματα, μειώνοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [51]. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρείται σε αιμοπετάλια ατόμων με ινσουλινοαντίσταση. In vivo, υπό συνθήκες EHC παρατηρείται αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στα αιμοπετάλια ατόμων με ινσουλινοαντίσταση [52], όχι όμως και σε ινσουλινοευαίσθητους μάρτυρες. Η σημασία του φαινομένου έγκειται στη δημιουργία αυξημένης τάσεως για συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

### 4. ΜΑΓΝΗΣΙΟ

Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του μαγνησίου φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στις αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις που παρατηρούνται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, καθώς ασκεί σημαντικές αντιοξειδωτικές δράσεις, ενώ παράλληλα ευοδώνει την αγγειοδιασταλτική απάντηση της προστακυκλίνης [48]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ινσουλίνη αυξάνει την είσοδο μαγνησίου στα κύτταρα, οι συγκεντρώσεις του οποίου είναι μειωμένες σε τύπου 1 και τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς. Αντίστροφα έχει περιγραφεί ότι η εξωγενής χορήγηση μαγνησίου βελτιώνει τη δράση της ινσουλίνης σε κυτταρικό επίπεδο.

### **B3. ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ**

Φυσιολογικές ποσότητες ινσουλίνης προκαλούν αύξηση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης των λιποκυττάρων, των κυττάρων των σκελετικών μυών και των μυοκαρδιακών κυττάρων κατά λίγα mV, λόγω συσσώρευσης αρνητικών φορτίων στο εσωτερικό [53,54]. Η δράση αυτή είναι ανεξάρτητη από τον ινσουλινοεξαρτώμενο μεταβολισμό της γλυκόζης, εμφανίζεται ήδη από πρώτα 30 λεπτά υπερινσουλιναϊμίας και σχετίζεται αφενός μεν με τη διέγερση της αντλίας Na-K-ATPάσης [40] και αφετέρου με την τροποποίηση της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ειδικότερα αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και μείωσης του παρασυμπαθητικού συστήματος. Ο κύριος διαμεσολαβητής της δράσεως της ινσουλίνης είναι το κάλιο, τα επίπεδα του οποίου αντίστροφα ασκούν δράση στην έκκριση ινσουλίνης [55]. Η φυσιολογική σημασία των δράσεων αυτών φαίνεται χαρακτηριστικά μετά από το γεύμα. Έτσι η μεταγευματική αύξηση της ινσουλίνης προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή στο σπλαχνικό διαμέρισμα και είσοδο καλίου ενδοκυττάρια. Η είσοδος καλίου προκαλεί αύξηση του δυναμικού ενέργειας με συνέπεια την αύξηση της ανθεκτικότητας των κυττάρων στα ηλεκτρικά ερεθίσματα. Συνέπεια αυτής της δράσεως είναι η παράταση του QT<sub>c</sub> και μείωση του HRV. Αντίστροφα η μείωση των επιπέδων καλίου, η αύξηση του δραστηριότητας του συμπαθητικού (α2 δράση) καταστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης, ενώ η αύξηση των επιπέδων καλίου καταστέλλει την δραστηριότητα του συμπαθητικού (**Σχήμα 1 και 2, σελ. 94, 95**).

### **B4 . ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**

Η ινσουλίνη είναι ίσως η ορμόνη με τη μεγαλύτερη ποικιλία δράσεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Όπως αναφέρθηκε ασκεί τη σημαντικότερη ρυθμιστική δράση στο μεταβολισμό των ενεργειακών υποστρωμάτων, ενώ παράλληλα επηρεάζει τη διακίνηση ιόντων, την κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Ήδη από την εποχή της αρχικής χρησιμοποίησής της στην κλινική πράξη περιγράφηκαν υποτασικά επεισόδια [56], τα οποία στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν τόσο σε μη διαβητικούς ασθενείς [57] όσο και σε διαβητικούς ασθενείς [58], ιδιαίτερα με αυτόνομη νευροπάθεια. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον αναθερμάνθηκε λόγω των πολλαπλών αναφορών [59,60], οι οποίες συσχετίζουν την ινσουλίνη με τα καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς επίσης και πειραματικών δεδομένων τα οποία συνδέουν τις μεταβολικές με τις αγγειακές δράσεις της ινσουλίνης [61].

Η συστηματική υπερινσουλιναϊμία προκαλεί σημαντική μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων της τάξεως του 20-60% [62]. Το αποτέλεσμα αυτό ποικίλει στις διάφορες μελέτες λόγω διαφορών στα επίπεδα της ινσουλίνης, στη διάρκεια της υπερινσουλιναϊμίας καθώς και στη μέθοδο εκτίμησης της απάντησης του αγγειακού δικτύου. Απαιτείται ικανή χρονική διάρκεια (τουλάχιστον 60-90 min) υπερινσουλιναϊμίας για την εμφάνιση της απάντησης αυτής. Παρατηρείται εκλεκτικά στους σκελετικούς μύες, τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα. Το ποσό της μυϊκής μάζας, ο βαθμός της φυσικής δραστηριότητας καθώς και η πυκνότητα του τριχοειδικού δικτύου επηρεάζουν σημαντικά την αγγειοδιασταλτική απάντηση [63]. Η αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης φαίνεται να εξαρτάται από τον παράλληλο μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς επί παρουσίας γλυκόζης η αύξηση της αιματικής ροής είναι μεγαλύτερη κατά 50% [64,65]. Η δράση αυτή δεν οφείλεται σε οσμωτική δράση της γλυκόζης, καθώς δεν προκαλείται από της L-γλυκόζη.

Η αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης είναι ενδοθήλιο-εξαρτώμενη, καθώς αναστέλλεται από ταυτόχρονη χορήγηση L-NMMA [66]. Η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη L-αργινίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [67], αυξάνοντας τη δραστηριότητα του συστήματος μεταφοράς  $\gamma^+$  (ενδεχόμενα αυξάνοντας και τη σύνθεση του de novo- λόγω του ικανού χρόνου που απαιτείται για την εμφάνιση του αγγειοδιασταλτικού αποτελέσματος [68]). Επίσης η ινσουλίνη αυξάνει τη συγκέντρωση του Ca στα ενδοθηλιακά κύτταρα, πιθανόν μέσω αύξησης της δραστηριότητας της Na/K ATPάσης, γεγονός που προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της NO-συνθάσης [62]. Αντίθετα η ινσουλίνη φυσιολογικά προκαλεί μείωση του Ca ενδοκυττάρια στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, γεγονός που προκαλεί αγγειοδιαστολή. Επί ινσουλινοαντίστασης παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του Ca ενδοκυττάρια στις λμι των αγγείων και στα αιμοπετάλια. (Σχήμα 3, σελ 96)

Αναφορικά με τη δράση της ινσουλίνης στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, τόσο η βραχεία χορήγηση της όσο και η λήψη υδατανθρακούχου γεύματος αυξάνουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ, με σχετικά εκλεκτική δράση στους σκελετικούς μύες [69]. Η δράση αυτή είναι κεντρική και πραγματοποιείται είτε άμεσα είτε μέσω αύξησης του CRH. Σε βασική κατάσταση, οι παχύσαρκοι παρουσιάζουν σημαντική διέγερση του ΣΝΣ, η οποία όμως δεν αυξάνεται περαιτέρω κατά τη βραχεία υπερινσουλιναίμια, είναι ειδική για την ινσουλίνη και δεν σχετίζεται με τη διαταραχή με την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης. Παρ' όλα αυτά η δράση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες και καταστάσεις. Έτσι ασθενείς με ινσουλίωμα δεν παρουσιάζουν αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ, όπως επίσης και παχύσαρκοι Pima ινδιάνοι. Οι πιθανές ερμηνείες είναι : α) Υπάρχει δυσχέρεια περαιτέρω δραστηριοποίησης του ΣΝΣ επί παχυσαρκίας β) Διαταραχή στην παραγωγή NO μπορεί να σχετίζεται καθώς το NO αναστέλλει την κεντρική διέγερση του ΣΝΣ τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους.

Αναφορικά με τη δράση της ινσουλίνης στην καρδιακή παροχή είναι τεκμηριωμένο ότι τόσο η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης [70] όσο και μετά από φόρτιση με γλυκόζη [71] παρατηρείται σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής της τάξεως του 25% σε άτομα με ακέραιη ινσουλιδική ευαισθησία (με  $EC_{50}$ : 70  $\mu$ U/ml), σε αντίθεση με παχύσαρκους. Η αύξηση αυτή αποδίδεται σε αύξηση τόσο της καρδιακής συχνότητας όσο και του όγκου παλμού. Σχετικά με την επίδραση της οξείας υπερινσουλιναίμιας στην αρτηριακή πίεση καλά σχεδιασμένες μελέτες με ενδαρτηριακή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης διαπιστώνουν μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 2-3% [70].

Τα δεδομένα είναι ασαφή αναφορικά με τη σχέση αιμοδυναμικής και μεταβολικής δράσης της ινσουλίνης. Βάση της αρχής του Fick :  $Glucose\ uptake = AVGD * BF$  (Glucose uptake : πρόσληψη γλυκόζης, AVGD : αρτηριοφλεβική διαφορά της γλυκόζης και BF : αιματική ροή) γίνεται φανερό ότι η αύξηση της αιματικής ροής και άρα η αύξηση της παροχής υποστρώματος (γλυκόζης) θα προκαλούσε αντίστροφα μείωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς γλυκόζης καθώς θα μειωνόταν σημαντικά ο παρεχόμενος χρόνος διέλευσης από την περιοχή ανταλλαγής, με τελικό αποτέλεσμα πολύ μικρή αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς. Η υπόθεση αυτή ισχύει εφόσον τόσο η επιφάνεια ανταλλαγής (ο αριθμός των τριχοειδών που είναι μεταβολικά ενεργά) όσο και η διαπερατότητα παραμένουν σταθερά. Το φαινόμενο αυτό έχει εκφραστεί μαθηματικά από τον Renkin[72] :  $J_g = Ca * Q (1 - e^{-PS/Q})$ , όπου  $J_g$  είναι το ποσό της γλυκόζης που προσλαμβάνεται από τους ιστούς, Ca η αρτηριακή

συγκέντρωση της γλυκόζης, Q η αιματική ροή, P η διαπερατότητα των μεμβρανών για τη γλυκόζη και S η τριχοειδική ενδοθηλιακή επιφάνεια των τριχοειδών, η οποία εκτίθεται στη εν λόγω αιματική ροή. Στην πραγματικότητα η επιφάνεια ανταλλαγής δεν είναι σταθερή, αλλά υπό την επίδραση του τόνου των προτριχοειδικών σφικτήρων ή των τροφικών αρτηριολίων, ρυθμίζεται η παροχή αίματος, η οποία είναι ετερογενής [72,73]. Άρα η αιμοδυναμική δράση της ινσουλίνης θα συμβάλλει στην αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς μόνο στην περίπτωση που προκαλεί «στρατολόγηση» τριχοειδών, δηλαδή στην περίπτωση που αυξάνει την επιφάνεια ανταλλαγής. Μελέτη των Baron και συν [74] διαπίστωσε ότι ο διπλασιασμός της αιματικής ροής με ενδαρτηριακή έγχυση μεταχολίνης προκάλεσε μείωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς γλυκόζης κατά 32%, ενώ παράλληλα αυξήθηκε η περιοχική πρόσληψη της γλυκόζης κατά 40,1%, φαινόμενο το οποίο παρουσίαζε σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση μόνο με ολοσωματική περιφερική ινσουλινική ευαισθησία. Με άλλα λόγια ο βαθμός της ινσουλινικής ευαισθησίας είναι ο κύριος ρυθμιστής της ικανότητας μεταβολών της αιματικής ροής να τροποποιούν την πρόσληψη γλυκόζης στο μυϊκό ιστό. Αντίστροφα η ενδαρτηριακή έγχυση L-NMMA προκάλεσε μείωση της αιματικής ροής κατά 50,1%, αύξηση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς γλυκόζης κατά 56,6% και μείωση της πρόσληψης γλυκόζης κατά 21,5%. Με βάση τα στοιχεία αυτά και την προβλεπόμενη μεταβολή της πρόσληψης της γλυκόζης βάση της εξίσωσης του Renkin, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της αιματικής ροής προκαλεί μικρότερη μείωση της AVGD από την προβλεπόμενη και αντίστροφα η μείωση της αιματικής ροής προκαλεί μικρότερη αύξηση της AVGD. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν στο ότι η ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα συνδέεται με την ικανότητα της ινσουλίνης να προκαλεί αγγειοδιαστολή. Η σχέση αυτή είναι σημαντικότερη σε καταστάσεις ακέραιης ινσουλινικής ευαισθησίας, ενώ η συμβολή της στην πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς περιορίζεται καθώς επιτείνεται η ινσουλινοαντοχή. Πέραν της αγγειοδιαστολής, η ινσουλίνη προκαλεί αύξηση και του αριθμού των τριχοειδών που είναι μεταβολικά δραστικά (στρατολόγηση τριχοειδών). Ενδεχόμενα η διαταραχή αυτή να παίζει σημαντικό ρόλο και στην κάθαρση μορίων πλούσιων σε τριγλυκερίδια. Παρόλα αυτά θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι δράσεις αυτές της ινσουλίνης δεν έχουν μελετηθεί υπό καταστάσεις που να προσομοιάζουν περισσότερο προς τις φυσιολογικές, καθώς οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και η διάρκεια επίτευξης αυτών απέχουν κατά πολύ από το φυσιολογικό.

## 2.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ρύθμιση της δράσης των ορμονών καθορίζεται κατεξοχήν μέσω μεταβολών στο ρυθμό έκκρισης τους. Με εξαίρεση σοβαρές παθολογικές καταστάσεις (όπως ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια) ο ρυθμός αποδόμησής τους είναι σταθερός, ενώ σπάνια είναι η ρύθμιση της δράσης τους δια μεταβολών στην αντίστοιχη ιστική ευαισθησία. Εξαίρεση αποτελεί η ινσουλίνη, όπου η μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της είναι εξαιρετικά συχνό φαινόμενο, τόσο σε φυσιολογικές (εφηβεία, εγκυμοσύνη) όσο και σε παθολογικές καταστάσεις (παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης).

Οι δράσεις της ινσουλίνης, όπως αναφέρθηκε, εκτείνονται πέρα του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αφορούν στο μεταβολισμό των λιπών και των πρωτεϊνών, τη διακίνηση ιόντων, την κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση και τον αγγειακό τόνο. Οι περισσότερες μέθοδοι αξιολογούν τη δράση της ινσουλίνης αναφορικά με το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η διαπίστωση μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης εκτιμώμενη με τις κατωτέρω δοκιμασίες αφορά αποκλειστικά στο μεταβολισμό της γλυκόζης και δεν μπορεί να επεκταθεί και στις υπόλοιπες δράσεις της ινσουλίνης (πχ διατήρηση της μιτοχόνου δράσης της ινσουλίνης στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου). Επίσης θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι οι δοκιμασίες αυτές επηρεάζονται από σειρά παραγόντων, όπως ο βαθμός της γλυκαιμίας, η διαίτα και η σωματική άσκηση.

Η εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης *in vivo* μπορεί να πραγματοποιηθεί με σειρά διαφορετικών μεθόδων (**Πίνακας 2, σελ. 98**). Προτού προχωρήσουμε στην περιγραφή των μεθόδων αυτών κρίνεται σκόπιμο να διευκρινισθούν ορισμένοι όροι:

1. Με τον όρο ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης ορίζεται η ποσότητα της γλυκόζης ανά μονάδα ινσουλίνης που προσλαμβάνεται από τους ινσουλινοεξάρτητους ιστούς του οργανισμού.
2. Με τον όρο δραστηκότητα της γλυκόζης (glucose effectiveness) ορίζεται ως η ικανότητα των μεταβολών των επιπέδων της ίδιας της γλυκόζης υπό βασικές τιμές ινσουλίνης και ανεξάρτητα από τις μεταβολές αυτής, να καταστέλλουν την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και να προάγουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.

### ❖ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, παρουσιάζοντας αρνητική συσχέτιση με τους αντίστοιχους δείκτες. Παρόλα αυτά, τόσο η ινσουλίνη νηστείας όσο και ο λόγος γλυκόζης / ινσουλίνης ή αντίστροφα, ερμηνεύουν ιδανικά μόλις το 25% της μεταβλητότητας της *in vivo* ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [75]. Η φτωχή συσχέτιση οφείλεται στο ότι τα επίπεδα ινσουλίνης επηρεάζονται και από το ρυθμό κάθαρσης της και από την εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου του παγκρέατος. Έτσι η ακρίβεια των εκτιμήσεων εκπίπτει καθώς προχωρούμε από τη φυσιολογική στην παθολογική ανοχή στη γλυκόζη [76]. Η παράλληλη χρήση των τιμών γλυκόζης δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά την



ευαισθησία, καθώς τα επίπεδα της επηρεάζονται από ακόμη περισσότερες παραμέτρους (πχ. επίπεδα γλυκαγόνης στην πυλαία κυκλοφορία). Τέλος, η χρήση του γινομένου ινσουλίνη \* γλυκόζη νηστείας [76] φαίνεται να παρέχει μεγαλύτερη συσχέτιση με τους δείκτες ινσουλινικής ευαισθησίας όπως εκτιμώνται με το EHC. Όσο μεγαλύτερο είναι το γινόμενο, τόσο μεγαλύτερη η αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

### ❖ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ (Oral Glucose Tolerance Test- OGTT)

Η από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση των διαταραχών της ομοιόστασης της γλυκόζης. Δεδομένου ότι η απάντηση του οργανισμού στη φόρτιση εξαρτάται από την ινσουλινεκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου και την ιστική ινσουλινευαισθησία, η ΔΑΓ χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά τόσο με την περιφερική ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης όσο και εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου [77,78,79,80,81]. Κλασικά η ΔΑΓ πραγματοποιείται με χορήγηση από του στόματος 75 gr άνυδρου γλυκόζης ( $1,75 \text{ gr} \cdot \text{Kg}^{-1}$ ) και προσδιορισμό της γλυκόζης και ινσουλίνης σε χρόνους 0, 30, 60, 90 και 120 min. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι :

A) Αναφορικά με την ινσουλινεκκριτική ικανότητα του β- κυττάρου :

1.  $\Delta \text{Ins}_{30} / \Delta \text{Gluc}_{30}$  [78]
2. 1<sup>η</sup> φάση έκκρισης ινσουλίνης :  $1^{\text{st}} \text{PH}_{\text{est}} = 1283 + 1,829 \cdot \text{Ins}_{30} - 138,7 \cdot \text{Gluc}_0 + 3,772 \cdot \text{Ins}_0$  [79].
3. 2<sup>η</sup> φάση έκκρισης ινσουλίνης :  $2^{\text{nd}} \text{PH}_{\text{est}} = 287 + 0,4164 \cdot \text{Ins}_{30} - 26,07 \cdot \text{Gluc}_0 + 0,9226 \cdot \text{Ins}_0$  [79].

Οι δύο τελευταίες εξισώσεις, οι οποίες πλεονεκτούν στο ότι διακρίνουν μεταξύ της 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> φάσης έκκρισης της ινσουλίνης, έχουν συσχέτιση με τους αντίστοιχους δείκτες, όπως αυτοί προκύπτουν από τη δοκιμασία της υπερινσουλιναϊμικής υπεργλυκαιμικής καθήλωσης της γλυκόζης (HHC), της τάξεως του 0,78.

B) Αναφορικά με την περιφερική ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

1. Επιφάνεια υπό την καμπύλη της ινσουλίνης διορθωμένη ως προς τη βασική τιμή σε σχέση με το χρόνο (Area Under Incremental Curve) [80].
2.  $\text{SI}_{\text{Cederholm}} = [75.000 + (\text{Gluc}_0 - \text{Gluc}_{120}) \cdot 1,15 \cdot 180 \cdot 0,19 \cdot \text{BΜ}] / [120 \cdot \log(\text{Ins}_{\text{mean}}) \cdot (\text{Gluc}_{\text{mean}})]$  [81].
3.  $\text{ISI}_{\text{Matsuda}} = 10000 / \text{SR} \{[(\text{Gluc}_0 \cdot \text{Ins}_0) \cdot (\text{Ins}_{\text{mean}}) \cdot (\text{Gluc}_{\text{mean}})]\}$  [77]
4.  $\text{MCR}_{\text{est}} = 18,8 - 0,271 \cdot \text{BΜI} - 0,0052 \cdot \text{Ins}_{120} - 0,27 \cdot \text{Gluc}_{90}$  [79]
5.  $\text{ISI}_{\text{est}} = 0,226 - 0,0032 \cdot \text{BΜI} - 0,0000645 \cdot \text{Ins}_{120} - 0,0037 \cdot \text{Gluc}_{90}$  [79]

(όπου  $\text{Ins}_{\text{mean}}$  και  $\text{Gluc}_{\text{mean}}$ : η μέση τιμή της ινσουλίνης και της γλυκόζης στη διάρκεια της δοκιμασίας,  $\text{Ins}_t$  και  $\text{Gluc}_t$ , η τιμή της ινσουλίνης και της γλυκόζης στον αντίστοιχο χρόνο, SR: Τετραγωνική ρίζα,  $\Delta \text{Ins}_{30}$ :  $\text{Ins}_{30} - \text{Ins}_0$  και  $\Delta \text{Gluc}_{30}$ :  $\text{Gluc}_{30} - \text{Gluc}_0$ ).

### ❖ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ (ITT: Insulin Tolerance Test)

Η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης (ITT) χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της επάρκειας του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα αναφορικά με την κορτιζόλη και την αυξητική ορμόνη. Πραγματοποιείται με εφάπαξ χορήγηση ινσουλίνης ( $0,1 \text{ U} \cdot \text{Kg}^{-1}$ ) και προσδιορισμό του ρυθμού μείωσης της γλυκόζης ανά 5 min στο χρονικό

διάστημα 10-40 min από την έναρξη. Η κλίση της καμπύλης χρησιμοποιείται ως δείκτης ιστικής ινσουλινικής ευαισθησίας ( $K_{ITT}$ ). Όσο μεγαλύτερη είναι η κλίση (slope) τόσο μεγαλύτερη η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης αξιολογεί τόσο την ινσουλινοεξαρτώμενη περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης όσο και την εξαρτώμενη από την γλυκόζη (glucose effectiveness) και παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τους αντίστοιχους δείκτες του EHC [82,83]. Το κύριο μειονέκτημα είναι η πρόκληση υπογλυκαιμίας, η οποία πέρα από δυσάρεστη εμπεριέχει κινδύνους από το καρδιαγγειακό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (αρρυθμίες, επιληπτική κρίση). Παράλληλα η έκλυση αντιρροπιστικών ορμονών (κατεχολαμίνες, γλυκαγόνη, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) παρεμβαίνει στην ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

#### ❖ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ (IST: Insulin Suppression Test)

Η Δοκιμασία Καταστολής Ινσουλίνης είναι κατά ένα τρόπο η αντίστροφη του EHC. Προϋποθέτει την καταστολή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης, η οποία επιτυγχάνεται είτε με α) Χορήγηση αδρεναλίνης ( $6\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , σε σταθερό ρυθμό) και προπρανολόλης ( $5\text{mg}$  iv bolus και κατόπιν  $80\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ) για την καταστολή της εκ της αδρεναλίνης αύξησης της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης) [84] ή β) με χορήγηση σωματοστατίνης ( $250\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ) [85]. Παράλληλα χορηγούνται σε σταθερό ρυθμό γλυκόζη ( $33\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{Kg}^{-1}$ ) και ινσουλίνη ( $0,48\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Η δοκιμασία διαρκεί 3 ώρες. Εντός των 3 h τα επίπεδα ινσουλίνης εγγίζουν την τιμή των  $600\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Steady State Plasma Insulin-SSPI), ενώ τα αντίστοιχα της γλυκόζης κυμαίνονται μεταξύ  $5-8\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Steady State Plasma Glucose-SSPG), αντιστρόφως ανάλογα με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Ο λόγος SSPG / SSPI τα τελευταία 30-60 min της δοκιμασίας αποτελεί το δείκτη ευαισθησίας ινσουλίνης. Μειονεκτήματα αποτελούν η δυσχερής πρακτικά επίτευξη σταθερών επιπέδων γλυκόζης με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε ινσουλινευαίσθητους και υπεργλυκαιμίας και γλυκοζουρίας σε ινσουλινάντοχους ασθενείς. Επίσης η χορήγηση αδρεναλίνης συνοδεύεται από εμφάνιση αρρυθμιών στο 17% των περιπτώσεων, ενώ η καταστολή της ενδογενούς έκκρισης της ινσουλίνης και η προκαλούμενη άμεσα ή έμμεσα περιφερική ινσουλινοαντίσταση δεν είναι προβλέψιμα. Η σωματοστατίνη στερείται δυσμενών καρδιαγγειακών επιδράσεων, όμως η παράλληλη καταστολή σειράς γαστρεντερικών και υποφυσιακών ορμονών, όπως και η ενδεχόμενη ανεξάρτητη δράση της στην κάθαρση της γλυκόζης [86], καθιστούν τη χρήση της προβληματική.

#### ❖ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕ ΟΜΟΙΟΣΤΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ (Homeostasis Model Assessment-HOMA)

Με τη μέθοδο αυτή καθίσταται δυνατή η ταυτόχρονη εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και της εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου του παγκρέατος με βάση τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Οι αντίστοιχες εξισώσεις είναι :

- $IR_{HOMA} = (Ins_0 * Gluc_0)/135$  [87]. [ $\text{pmol/L}\cdot\text{mmol/L}$ ] Επειδή η τιμή παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τους δείκτες που προκύπτουν από το EHC, συχνά χρησιμοποιείται ο λόγος  $1/IR_{HOMA}$ .
- $Secr_{HOMA} = (Ins_0 * 3,33)/(Gluc_0 - 3,5)$  [87]

Η συσχέτιση με τους αντίστοιχους δείκτες του EHC και του HHC είναι της τάξεως του 0.6. Πλεονεκτήματα αποτελούν η ευκολία εφαρμογής της μεθόδου, ενώ μειονεκτήματα είναι η φτωχή συσχέτιση των εκτιμώμενων παραμέτρων με τις αντίστοιχες του EHC και HHC. Ιδιαίτερα για την περιφερική ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ο δείκτης περιγράφει κυρίως την ινσουλινοαντίσταση σε ηπατικό επίπεδο, κάνοντας έτσι την παραδοχή ότι η μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε επίπεδο μυϊκού κυττάρου είναι ανάλογη με αυτήν σε επίπεδο ήπατος.

Πρόσφατα περιγράφηκε ένας νέος δείκτης για την αξιολόγηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ο δείκτης QUICKI (Quantitative Insulin sensitivity Check Index) [12], ο οποίος ορίζεται ως :  $1/[\log(\text{Ins}_0) + \log(\text{Glu}_0)]$  εκφραζόμενα σε  $\mu\text{U/ml}$  και  $\text{mg/dl}$  αντίστοιχα. Ο QUICKI φαίνεται να υπερέχει το δείκτη HOMA καθώς η χρήση λογαριθμικής μετατροπής ομαλοποιεί τη συχνά μη κανονική κατανομή των επιπέδων ινσουλίνης.

#### ❖ ΣΥΝΕΧΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ (Constant Infusion of Glucose with Model Assessment- CIGMA)

Στη δοκιμασία αυτή χορηγείται γλυκόζη iv ( $5\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{Kg}^{-1}$  ιδανικού βάρους) για 60 min και προσδιορίζονται τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο τέλος της δοκιμασίας. Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [75]. Είναι φανερό ότι μεταβολές στην έκκριση ή και στην κάθαρση της ινσουλίνης, καθώς και η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας οδηγούν σε εσφαλμένες εκτιμήσεις, με αποτέλεσμα η μέθοδος να μη χρησιμοποιείται ευρέως.

#### ❖ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ ΜΕ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΛΑΧΙΣΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test with Minimal Model Analysis- FSIGT with MMA).

Η «ανάλυση ελάχιστου μοντέλου» βασίζεται στην κλασσική ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, κατά την οποία η ομοιοστασία της γλυκόζης αξιολογείται με βάση το ρυθμό μείωσης των επιπέδων γλυκόζης και εκφράζεται με την τιμή  $k$ . Η τιμή  $k$  αντικατοπτρίζει τον % ρυθμό μείωσης των επιπέδων γλυκόζης ανά λεπτό και υπολογίζεται από το χρόνο που απαιτείται για τη πτώση των επιπέδων της κατά 50%.  $[K(\text{glucose}) = (0,693 \cdot t_{1/2}^{-1} \cdot 100)]$ . Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης παρατηρείται αρχικά ταχεία αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης (1<sup>η</sup> φάση έκκρισης), η οποία μετά από παροδική κάμψη παρουσιάζει μια δεύτερη, βραδύτερη και παρατεταμένη αύξηση (2<sup>η</sup> φάση έκκρισης της ινσουλίνης). Η χρήση της IVGTT μειονεκτούσε στο ότι δεν διέκρινε κατά πόσο οι διαταραχές στην κάθαρση της γλυκόζης οφειλόταν σε έκπτωση της εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου ή σε μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Με την «ανάλυση ελάχιστου μοντέλου» [11], κατέστη δυνατή η αξιολόγηση με μαθηματικό μοντέλο, της σχέσης μεταξύ γλυκόζης και ινσουλίνης και η εκτίμηση τόσο της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης όσο και της δραστηριότητας της γλυκόζης (glucose effectiveness) και της εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου του παγκρέατος. Λαμβάνονται δείγματα αίματος σε χρόνο -15,-10,-5,-1 και 0 min και στη συνέχεια χορηγείται γλυκόζη ενδοφλεβίως ( $0,3-0,5 \text{ gr} \cdot \text{Kg}^{-1} \text{ iv}$ ) εντός 2 min.

Ακολουθούν πολλαπλές δειγματοληψίες για τον προσδιορισμό γλυκόζης και ινσουλίνης για χρονικό διάστημα 180min. Το πρόβλημα της εφαρμογής της μεθόδου σε ασθενείς με έκπτωση της λειτουργικότητας του β-κυττάρου αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση τουλβουταμίδης ή ινσουλίνης ενδοφλεβίως 20 min μετά τη χορήγηση γλυκόζης. Οι προσδιοριζόμενοι δείκτες αναφορικά με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης είναι:

- $S_I$ : ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει την ικανότητα της ινσουλίνης να επάγει την συνολική κάθαρση της γλυκόζης από το εξωκυττάριο υγρό, τόσο καταστέλλοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης όσο και ενισχύοντας την περιφερική χρησιμοποίησή της.
- $S_G$ : ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει την ικανότητα της γλυκόζης να επάγει την απομάκρυνσή της από το εξωκυττάριο διαμέρισμα σε βασικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης, ανεξάρτητα από μεταβολές στα επίπεδα αυτής (glucose effectiveness).

Η δοκιμασία παρουσιάζει ικανοποιητική συσχέτιση με τους αντίστοιχους δείκτες του EC [88] και μπορεί να εφαρμοσθεί σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, καθώς είναι λιγότερο επεμβατική. Μειονεκτήματα αποτελούν η χρήση μαθηματικού μοντέλου, η οποία εγγενώς υπόκειται σε παραδοχές καθώς και το ότι η συσχέτιση και η αξιολόγηση της ινσουλινικής ευαισθησίας είναι ίσως λιγότερο αξιόπιστη σε ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης.

#### ❖ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΥΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΚΗΣ ΚΑΘΗΛΩΣΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (EUGLYCAEMIC HYPERINSULINAEMIC CLAMP TECHNIQUE-EHC).

Υπάρχει καθολική αποδοχή ότι η δοκιμασία της ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναιμικής καθήλωσης της γλυκόζης αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς (gold standard) για την εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αναφορικά με το μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε συνθήκες νηστείας (postabsorptive state) η γλυκόζη που χρησιμοποιείται από τους ιστούς προέρχεται από τις ενδογενείς παρακαταθήκες, την ηπατική γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση. Το τοπίο αλλάζει μεταγευματικά, όπου η εξωγενής γλυκόζη προκαλεί ταχεία (εντός 8-10 λεπτών) αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης, αρχικά στην πυλαία κυκλοφορία και στη συνέχεια και στο πλάσμα, με αποτέλεσμα την καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και την αύξηση της περιφερικής χρησιμοποίησής της από τους ιστούς, κύρια από το μυϊκό και το λιπώδη ιστό. Κατά τη δοκιμασία χορηγείται ινσουλίνη στάγδην ενδοφλεβίως σε σταθερό ρυθμό (με ή χωρίς προηγούμενη δόση φόρτισης) με σκοπό την επίτευξη σταθερής υπερινσουλιναιμίας της τάξεως των 60-100  $\mu\text{U}/\text{ml}$  μετά από μία έως δύο ώρες αντίστοιχα, αποσκοπώντας στην καταστολή της ενδογενούς (ηπατικής) παραγωγής γλυκόζης, ώστε να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση της περιφερικής και μόνο δράσης της. Είναι προφανές ότι η διατήρηση ευγλυκαιμίας (5  $\text{mmol}/\text{L}$  - 90  $\text{mg}/\text{dl}$ ) απαιτεί την ταυτόχρονη χορήγηση γλυκόζης σε μεταβαλλόμενη δόση ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος. Στο χρονικό διάστημα της σταθερής υπερινσουλιναιμίας, ο ρυθμός χορήγησης γλυκόζης αντιπροσωπεύει την ικανότητα της ινσουλίνης να προάγει το μεταβολισμό της στους περιφερικούς ιστούς, κύρια στο μυϊκό ιστό (περίπου 75%). Άρα όσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (M value) για τη διατήρηση ευγλυκαιμίας, τόσο μεγαλύτερη η ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Η τιμή της ολικής πρόσληψης γλυκόζης (M value) μπορεί να διορθωθεί ως προς το σωματικό βάρος (Mbw), την

ελεύθερη λίπους μάζα σώματος (ffm- Mffm), το βασικό μεταβολικό ρυθμό (BMR- Mbmr) και τα επίπεδα της ινσουλίνης στο χρονικό διάστημα της σταθερής ινσουλιναϊμίας (Δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης- ISI) [75]. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η ανάγκη χρήσης δυο φλεβικών γραμμών και γενικά η επεμβατικότητά της, το υψηλό κόστος και η χρονική διάρκεια της (τουλάχιστον 3,5-4 ώρες), η ανάγκη εκπαιδευμένου προσωπικού, καθώς και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας με το πέρας της δοκιμασίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με «ακέραιη» ινσουλινική ευαισθησία.

#### **Δείκτες ευαισθησίας ινσουλίνης**

- 1. M value :** Αποτελεί τη μέση τιμή του ρυθμού χορήγησης γλυκόζης κατά τη τελευταία ώρα της δοκιμασίας, διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος και εκφράζεται σε : (μmol/ Kg / min).
- 2. Insulin sensitivity Index (ISI):** Ο δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης προσδιορίζεται από το κλάσμα της μέσης τιμής του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης (GIR) στη διάρκεια της τελευταίας ώρας της δοκιμασίας (σε μmol/Kg/min) προς τη μέση τιμή επιπέδων ινσουλίνης στο ίδιο χρονικό διάστημα (pmol/L).

## 2.5 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη περιγράφει τη μειωμένη βιολογική απάντηση των ιστών στην ινσουλίνη [1]. Στα πρώιμα στάδια ο περιορισμός της δράσης της αντιρροπείται με αύξηση της έκκρισής της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της ομοιόστασης. Ταυτόχρονα σε ιστούς που διατηρούν φυσιολογική απάντηση στη δράση της ινσουλίνης, η αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπερέκφραση των δράσεων της, τόσο μέσω του ινσουλινικού υποδοχέα όσο και δια του υποδοχέα του IGF-1 [93].

Το 1988 ο Gerald Reaven [2] περιέγραψε το σύνδρομο X (μεταβολικό σύνδρομο- **Πίνακας 3 και 4, σελ. 100, 101**), το οποίο χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, όπως η υπέρταση, η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και η δυσλιπιδαιμία έχοντας ως κομβικό σημείο την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρόλα αυτά η πρώτη παρατήρηση της συνύπαρξης των διαταραχών αυτών χρονολογείται από τις αρχές του 20ου αιώνα, όταν ο Kylin περιέγραψε τη συνύπαρξη υπέρτασης, υπεργλυκαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας [94]. Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών οι γνώσεις μας εμπλουτίστηκαν τόσο σε επιδημιολογικό όσο και σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, ώστε το μεταβολικό σύνδρομο να αποτελεί σήμερα δευτερογενή στόχο θεραπευτικής παρέμβασης στα πλαίσια της αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων [95].

### A. Αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία

Οι λιπιδαιμικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο είναι η αύξηση των τριγλυκεριδίων, η μείωση της HDL-χοληστερόλης, οι δομικές μεταβολές της LDL-χοληστερόλης (μικρά και πυκνά σωματίδια LDL), καθώς και η μεταγενεατική υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία αποδίδεται στην αύξηση των VLDL και των λιποπρωτεϊνικών υπολειμμάτων των VLDL και Χυλομικρών (**εικόνα 7, σελ. 82**) [96]. Η βασική διαταραχή έγκειται στην αδυναμία του λιποκυττάρου να αποθηκεύσει την περίσσεια ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων, λειτουργία στην οποία καταλυτικό ρόλο παίζει η ινσουλίνη. Η αύξηση της παροχής ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) στην κυκλοφορία, λόγω αδυναμίας αποθήκευσης των με τη μορφή τριγλυκεριδίων ή και πρωτογενώς αυξημένης απελευθέρωσης τους από το λιπώδη ιστό, έχει σαν αποτέλεσμα την τροφοδότηση του ήπατος με αυξημένο ενεργειακό φορτίο. Επίσης συμμετέχουν σε σημαντικά μικρότερο βαθμό α) οι ηπατικές κυτταροπλασματικές αποθήκες τριγλυκεριδίων, β) τα ΕΛΟ, τα οποία προέρχονται από την ενδοκυττάρια λιπόλυση τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών και γ) η de novo σύνθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Το φαινόμενο αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης VLDL [97]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η apoB, η οποία είναι η κύρια λιποπρωτεΐνη των VLDL, συντίθεται σε σταθερό ρυθμό και η έκκριση της καθορίζεται σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, ανάλογα με το ποσό των τριγλυκεριδίων και των εστέρων χοληστερόλης του πυρήνα των λιποπρωτεϊνών και τη δραστηριότητα της MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein). Σε απουσία λιπιδίων του πυρήνα, η apo B μετακινείται ατελώς στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τελικά υφίσταται αποδόμηση. Σε αντίθετη περίπτωση, το ήπαρ απαντά με αύξηση της σύνθεσης των VLDL. Αναφορικά με την δράση της ινσουλίνης per se στο σχηματισμό και στην έκκριση των VLDL, in vitro μελέτες δείχνουν ότι η βραχεία υπερινσουλιναιμία αναστέλλει τη σύνθεση της apoB και αυξάνει τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αντίθετα παρατεταμένη επώαση των κυτταροκαλλιιεργειών σε

υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αυξάνει τη σύνθεση των VLDL, πιθανόν λόγω ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης στα πλαίσια της “χρόνιας υπερινσουλιναιμίας”. In vivo μελέτες, δείχνουν ότι η οξεία υπερινσουλιναιμία καταστέλλει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, δράση η οποία διαταράσσεται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, όπως στην παχυσαρκία και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [96].

Η αύξηση των VLDL προκαλεί την αύξηση της μεταφοράς τριγλυκεριδίων από τη VLDL στην HDL και αντίστροφα εστέρων χοληστερόλης από την HDL στη VLDL, υπό τη δράση της CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein). Ο εμπλουτισμός των σωματιδίων της HDL με τριγλυκερίδια έχει σαν αποτέλεσμα την υδρόλυση τους από την ηπατική λιπάση και πιθανόν και την λιποπρωτεϊνική λιπάση, με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους της. Η μείωση του μεγέθους της HDL έχει σαν αποτέλεσμα την διήθηση της από Α από το νεφρό και την αποδόμησή της στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Με τον ίδιο ακριβώς μηχανισμό, η ανταλλαγή λιπιδίων μεταξύ VLDL και LDL ενδαγγειακά υπό τη δράση της CETP, έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL.

Οι μηχανισμοί δια των οποίων οι ανωτέρω λιπιδαιμικές διαταραχές οδηγούν σε αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο είναι πολλαπλοί:

- Η αύξηση των VLDL per se αλλά και ο εμπλουτισμός τους με εστέρες χοληστερόλης φέρουν μεγαλύτερα ποσά χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα [99].
- Η αύξηση της σύνθεσης VLDL, όπως και η μειωμένη ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από την ινσουλίνη επιτείνει την μεταγευματική λιπαιμία, καθώς ανταγωνίζεται με τα χυλομικρά για την υδρόλυση από την λιποπρωτεϊνική λιπάση [100].
- Η μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή του μηχανισμού της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, με συνέπεια τη μείωση της απόσυρσης της περίσσειας χοληστερόλης από τους ιστούς και ενδεχόμενα μείωση και της αντιοξειδωτικής δράσης της HDL.
- Τέλος οι δομικές μεταβολές του μορίου της LDL (μικρά και πυκνά σωματίδια) είναι περισσότερο αθηρογόνα λόγω μείωσης της μεταβολικής κάθαρσης, μεγαλύτερης ευαισθησίας στην οξείδωση και ευκολότερης διείσδυσης στο αγγειακό τοίχωμα [101, 102].

## **B. Αντίσταση στην ινσουλίνη και Αρτηριακή Υπέρταση**

Η σχέση ινσουλινοαντίστασης με την αρτηριακή υπέρταση δεν είναι τόσο ισχυρή όσο αυτή με τη δυσλιπιδαιμία. Σειρά μελετών παρατήρησης (observational studies) δείχνουν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς, όπως και οι πρώτου βαθμού συγγενείς αυτών, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και μειωμένη ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης ανεξάρτητα από το βαθμό της παχυσαρκίας [103,104]. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι μόνο το 50% περίπου των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζουν ινσουλινοαντίσταση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [105,106]. Αντίστροφα δεν παρουσιάζουν όλοι οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση αντίσταση στην ινσουλίνη ούτε και η φαρμακευτική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε αποκατάσταση των μεταβολικών διαταραχών [105]. Πέραν των ανωτέρω, φυλετικές διαφορές φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο [107,108]. Τα ανωτέρω συνηγορούν σε κοινή γενετική βάση της αρτηριακής υπέρτασης και της ινσουλινοαντίστασης, όπου η ινσουλινοαντίσταση ασκεί περαιτέρω επιτρεπτικό αλλά και ανεξάρτητο ρόλο στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την

ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, τη διαταραχή στη διακίνηση ιόντων, τη μιτογόνο δράση στο αγγειακό τοίχωμα και τη μειωμένη αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης [96,106]. Η τελευταία δράση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς φαίνεται οτι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα καταστέλλουν τόσο την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς όσο και την ινσουλινοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή. Η μελέτη HOPE [109] έδειξε οτι η χορήγηση  $\alpha$ -ΜΕΑ (ραμιπρίλης) σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα ή διαβητικούς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου μειώνει κατά 34% (RR=0.66, CI=0.51-0.85) την πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά η υπόθεση οτι η διαταραχή της ινσουλινοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής συμβάλλει στην πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς και στην εμφάνιση ή την επιδείνωση της αρτηριακής υπέρτασης δεν έχει αποδειχθεί.

### **Γ. Αντίσταση στην ινσουλίνη και αιμορρολογικές διαταραχές**

Οι αιμορρολογικές διαταραχές περιγράφονται συχνά στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου. Οι κύριες διαταραχές αφορούν στην αύξηση του ινωδογόνου [110], του παράγοντα VII [111] και του PAI-1 [112]. Αναφορικά με το ινωδογόνο, οι υπεύθυνοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αύξηση της σύνθεσης όσο και μείωση της μεταβολικής του κάθαρσης. Ο παράγοντας VII αυξάνει στα πλαίσια της μεταγευματικής λιπαιμίας, υποδηλώνοντας ένα επιπρόσθετο μηχανισμό όπου η μεταγευματική αύξηση των υπολειμμάτων αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η σχέση του PAI-1 με την ινσουλινοαντίσταση είναι τεκμηριωμένη τόσο επιδημιολογικά όσο και παθοφυσιολογικά. Σειρά μελετών τεκμηριώνουν την αύξηση του PAI-1 σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης [113,114] όπως επίσης και την σημαντική προγνωστική αξία του τόσο στην παρουσία [115,116] όσο και στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου [117,118]. Παράγοντες οι οποίοι ρυθμίζουν τα επίπεδα του PAI-1 [119] (**Εικόνα 8, σελ. 82**) είναι η γλυκόζη, η ινσουλίνη, η προϊνσουλίνη και ιδιαίτερα τα προϊόντα διάσπασης (split) προϊνσουλίνης, η αγγειοτενσίνη II και οι VLDL. Αντίστροφα τα οιστρογόνα και η αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας με ινσουλίνη αλλά όχι με σουλφονουλιδίες, οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του PAI-1. Τέλος η επίτευξη ευγλυκαιμίας στα πλαίσια οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία παρεμποδίζει την αύξηση του PAI-1 [120].

### **Δ. Αντίσταση στην ινσουλίνη και μικρολευκωματινουργία**

Η μικρολευκωματινουργία, η οποία ορίζεται ως η αποβολή λευκωματίνης στα ούρα 24ωρου μεταξύ 30-300 mg, αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων [96]. Χαρακτηριστικά πρόσφατη μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη (Botnia Study) διαπίστωσε οτι η μικρολευκωματινουργία σχετίζεται με σχεδόν τριπλασιασμό του σχετικού κινδύνου (RR=2.8) καρδιαγγειακού θανάτου [121]. Σειρά μελετών δείχνουν την ισχυρή συσχέτισή της με σειρά παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, όπως τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, την κεντρική παχυσαρκία, τη δισλιπιδαιμία, την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση καθώς και την απουσία της φυσιολογικής νυκτερινής της πτώσης, την ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη γλυκόζης και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [122,123,124]. Το γεγονός οτι η μικρολευκωματινουργία σχετίζεται με αυξημένη



διατριχοειδική διαφυγή λευκωματίνης [125], υποδηλώνει ότι αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

### **Ε. Αντίσταση στην ινσουλίνη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Το ενδοθήλιο επενδύει τον αυλό των αγγείων σχηματίζοντας μια διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ του αίματος και των λείων μυϊκών κυττάρων. Πέρα από τη λειτουργία του ως φυσικού φραγμού, ασκεί σημαντικές δράσεις, οι οποίες αφορούν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της διαπερατότητας, στην ισορροπία μεταξύ πήξης και ινοδάλυσης, στην αύξηση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων και στη σύσταση της υπενδοθηλιακής θεμέλιας ουσίας (**Πίνακας 5, σελ. 102**) [126,127,128].

Ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ευρύς και αφορά στη διαφόρου βαθμού διαταραχή των λειτουργιών του ενδοθηλίου. Κλασικά ο όρος αναφέρεται στη διαταραχή της αγγειοδιασταλτικής απάντησης στην ακετυλοχολίνη ή στην υπεραιμία, η οποία είναι NO-εξάρτητη και αξιολογείται *in vivo* με λιγότερο ή περισσότερο επεμβατικές μεθόδους (Laser Doppler ροομετρία, πληθυσμογραφία, θερμοδιάλυση, κλπ) [127]. Επίσης η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου μπορεί να αξιολογηθεί με χημικές μεθόδους, τον προσδιορισμό δηλαδή στον ορό ουσιών οι οποίες παράγονται από αυτό, όπως τα μόρια προσκόλλησης (sICAM-1, sVCAM-1, ενδοθηλίνη-1, PAI-1, vWF, κλπ.).

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται σε σειρά παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται ισχυρά με το μεταβολικό σύνδρομο, όπως στην αρτηριακή υπέρταση [129], στη δυσλιπιδαιμία [130], στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη [131], στη στεφανιαία νόσο [129], στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [132], στο διαβήτη κύησης [133], στο κάπνισμα [134] και στην καρδιακή ανεπάρκεια [135]. Παρόλα αυτά η ακριβής σχέση ινσουλινοαντίστασης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δεν έχει ακόμη σαφώς διευκρινισθεί. Σειρά μελετών παρατήρησης περιγράφουν σημαντική συσχέτιση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τόσο βιοχημικούς (sVCAM-1, sICAM-1, sE-selectin, vWF) [136,137,138], όσο και με λειτουργικούς όπως είναι η αγγειοδιασταλτική απάντηση μετά από χορήγηση μεταχολίνης [65]. Οι μηχανισμοί δια των οποίων η ινσουλινοαντίσταση θα μπορούσε να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι :

1. Η αύξηση των ΕΛΟ, χαρακτηριστική των καταστάσεων ινσουλινοαντίστασης, προκαλεί διαταραχή τόσο της βασικής (shear stress induced) όσο και της ινσουλινοεξάρτητης αγγειοδιαστολής, με διαφορετική όμως χρόνο- και δοσοεξάρτητη απαιτούμενη έκθεση [64,65].
2. Η μείωση της πρόσληψης της γλυκόζης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να προκαλέσει μείωση της παραγωγής ATP, με αποτέλεσμα μείωση της δραστηριότητας αντλιών και άρα μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με συνέπεια μείωση της δραστηριότητας της NO-συνθάσης [64,65]. Παράλληλα η μείωση της πρόσληψης γλυκόζης έχει σα συνέπεια τη μείωση της εκτροπής της γλυκόζης στο δρόμο των μονοφωσφορικών πεντοζών, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής αναχθέντος NADP, το οποίο αποτελεί συμπαράγοντα της NO-συνθάσης.
3. Οι οξειδωμένες LDL, ο σχηματισμός των οποίων ευνοείται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου [130].

Αντίστροφα οι μηχανισμοί δια των οποίων η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλεί ή και επιδεινώνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης είναι:

1. Σε καταστάσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παρατηρείται τοπικά αυξημένη έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των επιπέδων αγγειοτενσίνης II. Σε κυτταρικό επίπεδο η AgII προκαλεί φωσφορυλίωση του IRS-1 και 2, με αποτέλεσμα την αναστολή, παράδοξα, της ινσουλινοεξαρτώμενης διέγερσης της PI-3 κινάσης. Χαρακτηριστικά η AgII προκαλεί μείωση κατά 30-50% της σύνδεσης της ρυθμιστικής υπομονάδας p85 της PI 3 κινάσης με το IRS-1, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο [139,140].
2. Η αυξημένη έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη αποδόμηση της βραδυκινίνης. Η μείωση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό των ευνοϊκών δράσεων της στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης όπως είναι η αύξηση της αιματικής ροής στους σκελετικούς μύες, η οποία είναι NO-εξάρτητη δια των b2-υποδοχέων, αλλά και η ανεξάρτητη ευνοϊκή της δράση στην μετα-υποδοχειακή δράση της ινσουλίνης και στη μετακίνηση των GLUT 4 στην κυτταρική μεμβράνη [139].
3. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από αύξηση της παραγωγής τοπικά κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6 [141], ουσίες οι οποίες ασκούν πολλαπλές δυσμενείς επιδράσεις στην ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης. Αναφορικά με τον TNF-α, προκαλεί φωσφορυλίωση υπολείμματος σερίνης στον IRS-1 [142], γεγονός που μειώνει σημαντικά τη δραστηριότητα του IRS-1 αναφορικά με τη διέγερση της PI3 kinase, αλλά παράλληλα προκαλεί μείωση της εγγενούς δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Ο υπεύθυνος μηχανισμός [143] ενδεχόμενα είναι: Ο TNF-α μέσω του υποδοχέα p55, διεγείρει την ουδέτερη σφιγγομυελινάση, με αποτέλεσμα την υδρόλυση της σφιγγομυελίνης σε κεραμίδη και χολίνη. Η κεραμίδη διεγείρει με τη σειρά της ένζυμα όπως PKC-ζ, η οποία διεγείρει φωσφορυλάσες (Raf-1) και φωσφατάσες, οι οποίες προκαλούν φωσφορυλίωση της σερίνης του IRS-1. Είναι ενδεχόμενο η φωσφορυλιωμένη μορφή του IRS-1, να αναστέλλει αλλοστερικά τη δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης ή να συνδέεται με φωσφατάσες, οι οποίες μειώνουν τη δραστηριότητα του υποδοχέα ινσουλίνης. Παράλληλα προκαλεί μείωση της έκφρασης του γονιδίου των GLUT4 [144], μειώνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, επάγει την ενδοκυττάρια λιπόλυση, με αποτέλεσμα την αύξηση των ΕΛΟ.  
Αναφορικά με την IL-6, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με τη δράση της στον ενδιάμεσο μεταβολισμό. Η IL-6 παράγεται από τα λιποκύτταρα, τα στρωματικά κύτταρα του λιπώδους ιστού, τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έκφραση της αυξάνει επί παχυσαρκίας, ΣΔ και καρδιακής ανεπάρκειας. Πρόσφατα μελετήθηκε η σχέση των ανωτέρω κυτοκινών με την ινσουλινοαντίσταση [145]. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν 50 μη διαβητικά άτομα, στα οποία διερευνήθηκε η σχέση ινσουλινοαντίστασης (minimal model analysis), με τα επίπεδα πλάσματος TNF-α, IL-6, την έκφραση τους στα κύτταρα του λιπώδους ιστού καθώς και το βαθμό έκκρισης τους από αυτά. Διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση της IL-6 με το Si, όχι όμως με τα επίπεδα πλάσματος TNF-α, αλλά με την έκφραση του από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Παράλληλα διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση των ΕΛΟ με τα

επίπεδα IL-6 και την έκκριση TNF-α από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Αναφορικά με τη σχέση των δυο κυτοκινών περιγράφηκε ισχυρή θετική συσχέτιση ( $R=0,81$ ) μεταξύ των επιπέδων πλάσματος IL-6 και έκκρισης TNF-α. Τα αποτελέσματα αυτά θέτουν την υπόθεση ότι ο TNF-α αυξάνει την έκκριση IL-6 από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού και ενδεχόμενα και από άλλες θέσεις, η οποία είναι υπεύθυνη για τις δυσμενείς συστηματικές του δράσεις στον ενδιάμεσο μεταβολισμό.

4. Η διαταραχή της ινσουλινοεξάρτητης αγγειοδιαστολής και της μεταφοράς της ινσουλίνης δια του ενδοθηλιακού φραγμού στο διάμεσο ιστό [146,147,148] είναι δυο ακόμη μηχανισμοί δια των οποίων η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρεμβαίνει στην ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης. Αναφορικά με το δεύτερο, πειραματικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η μεταφορά της ινσουλίνης δια του ενδοθηλίου είναι μειωμένη σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης και συμβάλλει περίπου κατά 30% στη μείωση της ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης της γλυκόζης [149].

Η ανωτέρω αμφίδρομη σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ινσουλινοαντίστασης ενισχύεται από στοιχεία μελετών παρέμβασης. Συγκεκριμένα η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, η σωματική άσκηση, η υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες και φιβράτες) και ενδεχόμενα οι θειαζολιδινεδιόνες, βελτιώνουν τόσο τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης όσο και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Το πιθανότερο είναι ότι άλλες διαταραχές, όπως το οξειδωτικό stress, φλεγμονώδεις παράγοντες, γενετικές και περιβαλλοντικές παράμετροι προκαλούν τόσο ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όσο και ινσουλινοαντίσταση [126,127,140,150]. Παρόλα αυτά δεν αποκλείεται η ύπαρξη μηχανισμού θετικής παλίνδρομης υπό μορφή “φαύλου κύκλου” μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

## **ΣΤ. Υπερινσουλιναιμία-Ινσουλινοαντίσταση και Καρδιαγγειακά νοσήματα.**

Πέρα από τους παραπάνω μηχανισμούς οι οποίοι σχετίζονται επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά με την αθηρόγνεση, σειρά μελετών αναδεικνύουν τόσο την υπερινσουλιναιμία όσο και την ινσουλινοαντίσταση ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Με άλλα λόγια η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να ασκεί τόσο ευοδωτικό-επιτρεπτικό όσο και ανεξάρτητο αιτιοπαθογενετικό ρόλο στην αθηρογένεση.

Οι μελέτες οι οποίες πραγματεύονται τη σχέση υπερινσουλιναιμίας και στεφανιαίας νόσου ποικίλλουν στη μεθοδολογία (προσδιορισμός ινσουλίνης νηστείας ή μετά από φόρτιση με γλυκόζη, διαφορές στην διασταυρούμενη αντίδραση της ραδιοανοσολογικής μεθόδου προσδιορισμού της ινσουλίνης με την προΐνσουλίνη ή τα split αυτής), στον αριθμό και στα χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι πλέον αντιπροσωπευτικές μελέτες είναι η μελέτη των Φιλανδών αστυνομικών (Helsinki Policemen Study) [151,152], η μελέτη Busselton [153] και η προοπτική μελέτη του Παρισιού (Paris Prospective study) [154]. Η μελέτη όμως που τεκμηρίωσε τη σχέση της υπερινσουλιναιμίας με την στεφανιαία νόσο είναι αυτή του Quebec [155], καθώς αφενός μεν ο προσδιορισμός της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με μέθοδο που δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με την προΐνσουλίνη και αφετέρου η συσχέτιση διορθώθηκε και ως προς τα επίπεδα της apo B. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η υπερινσουλιναιμία νηστείας σχετίζεται με αύξηση κατά 60% του

σχετικού κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα λιπιδίων, το βαθμό της παχυσαρκίας, την αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα.

Παράλληλα πρόσφατη προοπτική μελέτη (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [156] η οποία αξιολόγησε την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με ανάλυση ελαχίστου μοντέλου σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού τριών εθνοτήτων διαπίστωσε ανεξάρτητη (κάπνισμα, υπέρταση, HDL, LDL, BMI, WHR, ινσουλίνη νηστείας, σακχαρώδης διαβήτης) συσχέτιση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με το βαθμό αθηροσκλήρωσης στις καρωτίδες σε Ισπανικής και μη Ισπανικής καταγωγής λευκούς, η οποία δεν παρατηρήθηκε στους μαύρους.

Οι μηχανισμοί δια των οποίων η ινσουλινοαντίσταση και η ακόλουθη υπερινσουλιναμία μπορούν να οδηγήσουν σε αθηροσκλήρωση βασίζονται στο μοντέλο της διατήρησης της δράσης της ινσουλίνης σε ορισμένους ιστούς ή σε ορισμένες ενδοκυττάριας οδούς και μείωση σε άλλες. Έτσι η ινσουλίνη αυξάνει τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 [157], η οποία αποτελεί ισχυρό αγγειοσυστατικό και μιτογόνο παράγοντα, του PAI-1, ενώ δια μέσου της οδού της MAP-κινάσης [97,158] (**Εικόνα 9, σελ. 83**), η οποία δεν διαταράσσεται επί ινσουλινοαντίστασης, οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των μυϊκών ινών των αγγείων. Παρόλα αυτά η δυσμενής επίδραση της υπερινσουλιναμίας-ινσουλινοαντίστασης στην αθηρογένεση δεν έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες παρέμβασης. Η UKPDS [159] δεν διαπίστωσε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ινσουλινο-θεραπευόμενους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς, φαινόμενο που θα μπορούσε να αποδοθεί στην παράλληλη καταστολή των επιπέδων της προϊνσουλίνης ή και των προϊόντων διάσπασης (split) αυτής, ιδιαίτερα το 33-32 des [160], όπως επίσης και στην επίτευξη ευγλυκαιμίας, καθώς η θεραπεία με σουλφονυλουρίες ήταν ουδέτερη αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντίστροφα, η θεραπεία με μετφορμίνη, ουσία που σαφώς βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, μείωσε τον σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε παχύσαρκους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς [159].

## 2.6 ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑ

Σε κάθε ιστό, η αναλογία των χρησιμοποιούμενων ενεργειακών υποστρωμάτων εξαρτάται από τρεις παραμέτρους: α) Τις ενεργειακές ανάγκες, β) Τη σχετική παροχή ενεργειακών υποστρωμάτων και γ) τις ορμονικές επιδράσεις. Στην καρδιά, σε συνθήκες νηστείας η οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) αποτελεί την κύρια ενεργειακή πηγή ( $\geq 50\%$ ) και το υπόλοιπο καλύπτεται κατά 20% από το β-υδροξυβουτυρικό και τη γλυκόζη (10%). Λόγω της μικρότερης περιεκτικότητας οξυγόνου των λιπών, η παραγωγή 1 mole ATP από τα ΕΛΟ απαιτεί την κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας οξυγόνου συγκριτικά με τη γλυκόζη (3,93 vs 3,71 L) [161].

Υπό συνθήκες ευγλυκαιμικής υπερινσουλιαιμίας παρατηρείται σημαντική αύξηση της ολοσωματικής πρόσληψης γλυκόζης, η οποία πραγματοποιείται κατά 60-70% στους σκελετικούς μύες και κατά 10% στην καρδιά [162]. Η σημαντική αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το μυοκάρδιο αποδίδεται στην άμεση δράση της ινσουλίνης να αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης, αλλά και στην παράλληλη καταστολή των ΕΛΟ [163]. Επιπρόσθετα η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος από την κυκλοφορία στην καρδιά, ενώ καταστέλλει την πρόσληψη ΕΛΟ, γλυκερόλης και κετονών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση κατά 10 φορές της συμβολής των ΕΛΟ στην παραγωγή ενέργειας με αντίστοιχη αύξηση της συμβολής της γλυκόζης. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ καρδιακού και σκελετικού μύος αφορά στο μεταβολισμό του γαλακτικού [164]. Στους σκελετικούς μύες η ινσουλίνη αυξάνει την απελευθέρωση γαλακτικού σαν αποτέλεσμα της επαγωγής της εισόδου γλυκόζης και της γλυκόλυσης, το οποίο φέρεται στο ήπαρ (κύκλος του Cori), ενώ στο μυοκάρδιο 5πλασιάζεται η πρόσληψη γαλακτικού συγκριτικά με τη νηστεία. Αυτό αποδίδεται στην αύξηση της δραστηριότητας της πυρουβικής δεϋδρογενάσης από την ινσουλίνη στο μυοκάρδιο. Τέλος η ινσουλίνη αναστέλλει την αποδόμηση των πρωτεϊνών σε μυοκαρδιακό επίπεδο [165].

Η γλυκόζη, η οποία καταναλώνεται από το μυοκαρδιακό κύτταρο προέρχεται είτε από τη συστηματική κυκλοφορία είτε από τις ενδογενείς αποθήκες γλυκογόνου. Στην πρώτη περίπτωση απαιτείται είσοδος της γλυκόζης με τη δράση της ινσουλίνης, ενώ στη δεύτερη διάσπαση του γλυκογόνου με τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου και απόδοση γλυκόζης για χρήση στη γλυκολυτική οδό [166].

Ο κύριος μεταφορέας γλυκόζης στον καρδιακό μυ είναι ο GLUT 4, ενώ περιγράφεται και η παρουσία GLUT 1, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από τη δράση της ινσουλίνης και υπερέχει στο εμβρυϊκό μυοκάρδιο. Τέλος ανευρίσκεται σε μικρές ποσότητες και GLUT 3. Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης στο μυοκαρδιακό κύτταρο, είναι η κινητοποίηση των GLUT 4 στην επιφάνεια του μυοκαρδιακού κυττάρου και η αύξηση της εισόδου της γλυκόζης ενδοκυττάρια.

Το γλυκογόνο αποτελεί την αποθηκευτική μορφή γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό. Καταλαμβάνει το 2% του όγκου του μυοκαρδιακού κυττάρου στον ενήλικα και το 30% στο έμβρυο. Η ανανέωση των αποθηκών γλυκογόνου στην καρδιά πραγματοποιείται στη διάρκεια της νηστείας (σε αντίθεση με το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες). Η γλυκογονόλυση, η διάσπαση δηλαδή του γλυκογόνου και η απόδοση γλυκόζης ενδοκυττάρια, εξαρτάται από την ισορροπία δυο ενζύμων, τη συνθάση του γλυκογόνου και τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου. Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου ενεργοποιείται ταχύτατα από την επινεφρίνη, τη γλυκαγόνη, την αύξηση του μυοκαρδιακού έργου, ενώ καταστέλλεται από την ινσουλίνη. Η ενεργοποίηση της πραγματοποιείται μέσω φωσφορυλίωσης από την c-AMP-

εξαρτώμενη κινάση ή από την Ca-εξαρτώμενη κινάση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Η γλυκόζη η οποία προέρχεται από τη διάσπαση του γλυκογόνου καταλήγει σε οξείδωση, σε αντίθεση με τη γλυκόζη η οποία εισάγεται εξωγενώς, η οποία οδηγείται σε παραγωγή γαλακτικού οξέος.

Το πρώτο ένζυμο στη γλυκολυτική οδό (**Εικόνα 10, σελ. 84**) [167] είναι η εξοκινάση (I και II), η οποία φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη σε 6-P-Glu. Η κύρια ισομορφή είναι η II (I στο εμβρυϊκό και νεογνικό μυοκάρδιο). Το ένζυμο βρίσκεται ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα και μικρές ποσότητες είναι συνδεδεμένες στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Η σύνδεση αυτή περιορίζει την αλλοστερική αναστολή της εξοκινάσης από την 6-P-Glu, μειώνει την  $K_m$  και αυξάνει τη δραστηριότητα της εξοκινάσης.

Το επόμενο ρυθμιστικό σημείο της γλυκολυτικής οδού είναι η μετατροπή της 6-P-φρουκτόζης σε 1,6 2P-φρουκτόζη, με το ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση-1 (PFK-1). Η PFK-1 αναστέλλεται αλλοστερικά από το ATP, το κιτρικό και τα πρωτόνια, ενώ διεγείρεται από το AMP και 2,6 2P-φρουκτόζη. Η συγκέντρωση της τελευταίας αυξάνει όταν αυξάνεται η δραστηριότητα της γλυκολυτικής οδού, ενώ μειώνεται όταν η καρδιά χρησιμοποιεί για την κάλυψη των ενεργειακών της αναγκών άλλα υποστρώματα.

Η δεϋδρογενάση της 3-P-γλυκεραλδεϋδης τη μετατρέπει με φωσφορυλίωση και οξείδωση σε 1,3 2P-γλυκερικό. Το ένζυμο αναστέλλεται από την αύξηση της συγκέντρωσης του NADH και των πρωτονίων.

Η πυροσταφυλική κινάση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους σταθμούς της γλυκολυτικής οδού. Καταλύει τη μετατροπή του φωσφοενολοπυρουβικού σε πυροσταφυλικό οξύ. Η δραστηριότητα αυξάνεται από την 1,6 2P-φρουκτόζη, μηχανισμός που επιτρέπει την ομαλή λειτουργία της γλυκολυτικής οδού, καθώς ένα προηγούμενο παράγωγο ευοδώνει τη λειτουργία επόμενου σημείου στην ίδια μεταβολική οδό. Η πυροσταφυλική κινάση αναστέλλεται από την αλανίνη και τη γλυκαγόνη.

Το πυροσταφυλικό (από τη γλυκόλυση και την οξείδωση του γαλακτικού) εισάγεται στα μιτοχόνδρια με ένα φορέα μονοκαρβοξυλικού, όπου αποτελεί κομβικό σημείο δυο κύριων μεταβολικών οδών. Με το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης (PDH) μετατρέπεται σε ακετυλ-CoA και με την πυροσταφυλική καρβοξυλάση μετατρέπεται σε οξαλοξικό, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται αναπλήρωση. Επίσης το πυροσταφυλικό με το μαλικό ένζυμο μετατρέπεται σε μαλικό. Με τον τρόπο αυτό το πυροσταφυλικό τροφοδοτεί τον κύκλο του Krebs με τα απαραίτητα υποστρώματα για τη λειτουργία του. Η σημασία της γλυκόζης στο μηχανισμό της αναπλήρωσης, με τον οποίο εξασφαλίζεται η λειτουργία του κύκλου του Krebs φαίνεται από το γεγονός ότι σε απομονωμένο μυοκάρδιο που τροφοδοτείται μόνο με ΕΛΟ, η πρόσληψη της γλυκόζης δεν μπορεί ποτέ να ανασταλεί πλήρως χωρίς να διαταραχθεί η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Η δραστηριότητα της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης ρυθμίζεται με μηχανισμό φωσφο/ αποφωσφορυλίωσης, με τις αντίστοιχες δηλαδή κινάση και φωσφορυλάση της PDH. Έτσι η φωσφορυλίωση της από την κινάση (επάγεται από το ακετυλ-CoA και NADH-παράγωγο της οξείδωσης των ΕΛΟ και αναστέλλεται από το πυροσταφυλικό) αναστέλλει την λειτουργία της PDH, ενώ η αποφωσφορυλίωση της από την φωσφατάση (επάγεται από το Ca) τη διεγείρει. Έτσι η αύξηση της δραστηριότητας της PDH κατά την αύξηση του καρδιακού έργου είναι αποτέλεσμα αύξησης της εισόδου Ca στα μιτοχόνδρια.

Όπως αναφέρθηκε τα ΕΛΟ αποτελούν το κύριο ενεργειακό υπόστρωμα στο μυοκάρδιο. Η είσοδος τους πραγματοποιείται με ειδικούς μεταφορείς (Fatty acid binding protein, Fatty acid translocase και Fatty acid transport protein) [168]. Τα ΕΛΟ για να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια θα πρέπει αρχικά να ενεργοποιηθούν με τη δράση της Acyl-CoA-συνθετάσης, οπότε και μετατρέπονται σε Acyl-CoA. Στη συνέχεια με τη δράση της CPT-1 και CPT-2, εισέρχονται στα μιτοχόνδρια, όπου λαμβάνει χώρα η β-οξειδωση με τελικό μεταβολικό παράγωγο το Acetyl-CoA. Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλυκόζη και η ινσουλίνη καταστέλλουν την οξειδωση των ΕΛΟ, έγκειται στην αύξηση της παραγωγής μαλονυλ-CoA, το οποίο αποτελεί σημαντικό μεταβολικό παράγωγο στη βιοσύνθεση των ΕΛΟ, πριν την επιμήκυνση τους. Όπως αναφέρθηκε η είσοδος της γλυκόζης στη γλυκολυτική οδό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής πυροσταφυλικού, το οποίο στον κύκλο του Krebs μετατρέπεται σε κιτρικό. Το κιτρικό εξέρχεται των μιτοχονδρίων, όπου υπό την επίδραση της ATP-κιτρικής λυάσης μετατρέπεται σε acetyl-CoA. Το acetyl-CoA με τη δράση της acetyl-CoA καρβοξυλάσης παρουσία βιοτίνης μετατρέπεται σε μαλονυλ-CoA, το οποίο αποτελεί ισχυρό αλλοστερικό αναστολέα της CPT-1, περιορίζοντας με τον τρόπο αυτό την είσοδο των ενεργοποιημένων ΕΛΟ στα μιτοχόνδρια και την περαιτέρω οξειδωση τους [169].

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα ΕΛΟ αναστέλλουν την είσοδο και την οξειδωση της γλυκόζης περιλαμβάνει τον κύκλο του Randle, την ενεργοποίηση της PKC και τη συσσώρευση μεταβολικών παραγώγων, όπως κεραμίδης [170,171]. Η πρώτη υπόθεση ότι τα ΕΛΟ σχετίζονται με την μείωση της δράσης της ινσουλίνης και την ανάπτυξη ΣΔ χρονολογείται από 40 έτη, όταν ο Randle υπέθεσε ότι η αυξημένη διαθεσιμότητα των ΕΛΟ, αυξάνει το acetylCoA, με αποτέλεσμα την αναστολή της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης και τη μείωση της οξειδωσης της γλυκόζης. Παράλληλα η αύξηση του κιτρικού, αναστέλλει τη φωσφοφρουκτοκινάση-1 και τελικά τη γλυκόλυση. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν με τη μελέτη της OGTT με και χωρίς χορήγηση λιπαρού γεύματος καθώς και με τον προσδιορισμό της πρόσληψης γλυκόζης υπό συνθήκες EHC, όπου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ινσουλινοεξάρτητης πρόσληψης της γλυκόζης. Συμπερασματικά όλες οι μελέτες τεκμηριώνουν ότι υπό συνθήκες υπερινσουλιναϊμίας η διατήρηση ή η αύξηση των ΕΛΟ μειώνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

Αργότερα διαπιστώθηκε ότι παρόλο που μειώνεται η οξειδωση της γλυκόζης παρατηρείται σημαντική μείωση της γλυκογονοσύνθεσης, φαινόμενο που δεν ερμηνεύεται απόλυτα από τον κύκλο του Randle. Μάλιστα πρόσφατες μελέτες με τη χρήση NMR φασματοσκόπησης κατέστησαν δυνατή την μελέτη του ενδοκυττάριου μεταβολισμού της γλυκόζης υπό συνθήκες αύξησης των ΕΛΟ. Έτσι αν ισχύει ο κύκλος του Randle, θα έπρεπε αρχικά να παρατηρηθεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης. Αντίθετα διαπιστώθηκε πρώιμη μείωση, φαινόμενο που υποδηλώνει ότι η διαταραχή εντοπίζεται στο μηχανισμό εισόδου της γλυκόζης στο κύτταρο. Τέλος φαίνεται να απαιτείται διαφορετικός χρόνος έκθεσης στα ΕΛΟ για να μειωθεί η πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες. Έτσι μετά από 2 h αναστέλλεται η οξειδωση της γλυκόζης, ενώ απαιτούνται τουλάχιστον 4h για να μειωθεί και η ινσουλινοεξαρτώμενη είσοδος της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα. Παρ' όλα αυτά, η αύξηση των ΕΛΟ ερμηνεύει στην καλύτερη περίπτωση μόλις το 50% της μείωσης της δράσης της ινσουλίνης, καθώς υπό συνθήκες χαμηλών ΕΛΟ, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν κατά 50% μειωμένη την δραστηριότητα της ινσουλίνης στην περιφέρεια.

Οι κετόνες, οι οποίες αποτελούν μεταβολικό ενεργειακό υπόστρωμα για το μυοκάρδιο, παράγονται στο ήπαρ και αυξάνουν σε συνθήκες νηστείας, στην εγκυμοσύνη και στη διαβητική κετοξέωση [166]. Οι κετόνες αναστέλλουν τη γλυκόλυση με τον ίδιο μηχανισμό όπως τα ΕΛΟ, δηλαδή με την αύξηση του κιτρικού οξέος και του NADH και την αναστολή της PFK-1. Παράλληλα οι κετόνες για να ενεργοποιηθούν απαιτούν την παρουσία CoA-SH, το οποίο αποτελεί συνένζυμο στην αντίδραση της 2-οξογλουταρικής δεϋδρογενάσης στον κύκλο του Krebs, με αποτέλεσμα η καρδιά να μην μπορεί να διατηρήσει τη συσταλτική της λειτουργία με τη συνεχή καύση κετονών για παραγωγή ενέργειας.



## 2.7 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο προκύπτει από δομικές ή λειτουργικές καρδιακές διαταραχές, οι οποίες καταλήγουν στον περιορισμό της ικανότητας της αριστεράς κοιλίας για πλήρωση ή εξώθηση του αίματος [172]. Την τελευταία δεκαετία έχει εξελιχθεί σε σημαντικό ιατρικό πρόβλημα, υπό την έννοια του επιπολασμού, της νοσηρότητας, της ανάγκης νοσηλείας και κατά συνέπεια του κόστους. Ο επιπολασμός της νόσου εγγίζει τα 5 εκ στις ΗΠΑ, ενώ η επίπτωση υπολογίζεται στις 500.000 / έτος. Η καρδιακή ανεπάρκεια ευθύνεται για  $12-15 \cdot 10^6$  ιατρικές επισκέψεις, ενώ ο αριθμός των ημερών νοσηλείας υπολογίζεται σε  $6.5 \cdot 10^6$  / έτος [173]. Η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Έτσι το 6-10% των ατόμων άνω των 65 ετών πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το 80% των νοσηλευομένων για το λόγο αυτό είναι άνω των 65 ετών. Το συνολικό κόστος το 1991 ήταν 38.1 δισ. δολάρια, περίπου το 5.4% του συνολικού προϋπολογισμού για την υγεία στις ΗΠΑ [172]. Παρά τις εξελίξεις στη θεραπεία η ετήσια θνητότητα παραμένει υψηλή, εγγίζοντας τους 300000 θανάτους το έτος.

Ο πλέον διαδεδομένος κλινικός τρόπος αξιολόγησης του περιορισμού της λειτουργικής ικανότητας (functional capacity) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αυτός της κατηγοριοποίησης κατά New York Heart Association (NYHA). Με βάση αυτό το σύστημα οι ασθενείς κατατάσσονται σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με το βαθμό της προσπάθειας που απαιτείται για να εμφανισθούν συμπτώματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο περιορισμός της λειτουργικής ικανότητας δεν εξαρτάται μόνο από την σοβαρότητα της αιμοδυναμικής διαταραχής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η βαρύτητα των συμπτωμάτων και η λειτουργική ικανότητα να μεταβάλλονται χωρίς απαραίτητα σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές και αντίστροφα, η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων δεν συνοδεύεται απαραίτητα από ανάλογη τροποποίηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών [172].

Η διαφοροποίηση μεταξύ αιμοδυναμικών παραμέτρων, συμπτωματολογίας αλλά και πρόγνωσης αποδίδεται τόσο σε διαταραχές της λειτουργίας του μυοκαρδίου πέρα από τη συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, όπως η διαστολική δυσλειτουργία, η βαλβιδική ανεπάρκεια, ο περικαρδιακός περιορισμός και η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας όσο και στην αυξημένη νευροορμονική δραστηριότητα [174,175], την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος [141], την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [135], τις μεταβολικές διαταραχές και τις διαταραχές της δομής και της λειτουργίας των σκελετικών μυών [176,177]. Με άλλα λόγια η παραδοσιακή άποψη ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι αποκλειστικά αιμοδυναμική διαταραχή έδωσε τη θέση της σε ένα πολυπαραγοντικό παθοφυσιολογικό μοντέλο [178], όπου και η μυοκαρδιακή βλάβη αποτελεί τη γενεσιουργό αιτία, η εξέλιξη όμως του συνδρόμου είναι αποτέλεσμα συνδυασμού πολλαπλών διαταραχών.

## 2.8 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει πάψει πλέον να αποτελεί “αποκλειστικότητα” της ενδοκρινολογίας. Πέρα από το σακχαρώδη διαβήτη, ο αριθμός των παθήσεων / παθολογικών καταστάσεων, όπου η μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σχετίζεται με την παθογένεια ή και της κλινικές εκδηλώσεις τους ολοένα και πληθαίνει.

Λίγα χρόνια μετά την περιγραφή του μεταβολικού συνδρόμου από τον Reaven το 1988, οι Paolliso και συν. [4], περιέγραψαν για πρώτη φορά την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Συγκεκριμένα, μελέτησαν την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε 8 ασθενείς με ΚΑ, στην πλειονότητα τους με βαλβιδοπάθεια. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΚΑ είχαν μείωση της περιφερικής ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (Rd). Παράλληλα διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων νορεπινεφρίνης με την Rd και με το βαθμό της καταστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.

Η επόμενη αναφορά έγινε το 1994, από τους Swan και συν [6], όπου μελετήθηκαν 10 ασθενείς με ΚΑ συγκριτικά με 10 υγιείς, με ανάλυση ελαχίστου μοντέλου (Minimal Model Analysis). Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΚΑ παρουσίαζαν σημαντική μείωση της περιφερικής ινσουλινικής ευαισθησίας, της τάξεως του 70%.

Το 1997, οι Swan και συν [5] επέκτειναν τη μελέτη τους, σε 38 ασθενείς με ΚΑ (17 με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και 21 με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ). Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ είχαν σημαντική έκπτωση της ινσουλινικής ευαισθησίας, ενώ οι ασθενείς με ΙΔΜ είχαν σημαντική, αλλά μικρότερη έκπτωση. Συνολικά η μείωση της περιφερικής ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης ήταν της τάξεως του 58% συγκριτικά με υγιείς. Τέλος διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της ινσουλινικής ευαισθησίας με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ( $r=0,63$ ), αλλά όχι με τη νοραδρεναλίνη. Η εκτίμηση της ινσουλινικής ευαισθησίας έγινε με ανάλυση ελαχίστου μοντέλου (Minimal Model Analysis).

Τέλος σε πρόσφατη μελέτη των Suskin και συν [11] (RESOLVD: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), όπου μελετήθηκαν προοπτικά συνολικά 663 ασθενείς με ΚΑ (το 34.5% ήταν διαβητικοί), ενώ η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αξιολογήθηκε με το δείκτη HOMA, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των τιμών του HOMA και της επίπτωσης ΣΔ με την επιδείνωση της ΚΑ (NYHA), παρά τη σχετική διατήρηση του κλάσματος εξωθήσεως (ΚΕ). Το ίδιο παρατηρήθηκε και στην απόσταση κατά το περπάτημα για 6 λεπτά. Με άλλα λόγια η παρουσία ινσουλινοαντίστασης σχετίζεται με την ύπαρξη σοβαρότερων συμπτωμάτων ΚΑ, παρά τη σχετική διατήρηση του ΚΕ και των μικρότερων όγκων στους διαβητικούς.

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να ερμηνευθεί από διάφορους μηχανισμούς, τόσο κλασσικούς, όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι παράγοντες φλεγμονής και δομικές μεταβολές των σκελετικών μυών όσο και λιγότερο διαδεδομένους, όπως η ανεξάρτητη δράση της αλδοστερόνης, η διαταραχές του σωματοτρόφου άξονα καθώς και του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφριδίων, καθώς και από την επίδραση φαρμακευτικών παρεμβάσεων .

### 1. Ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελεί σταθερό εύρημα της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και συνοδεύεται από σημαντικές αιμοδυναμικές και μεταβολικές αλλαγές [175]. Παράλληλα, η ένταση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας [179].

Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας, της καρδιακής συχνότητας, του προφορτίου και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, μεταβολές που οδηγούν στην αποκατάσταση της καρδιακής παροχής και της αγγειακής πλήρωσης. Η αύξηση της συγκέντρωσης της νορεπινεφρίνης τοπικά και συστηματικά προκαλεί μυοκαρδιακή υπερτροφία είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Παράλληλα η νορεπινεφρίνη είναι άμεσα τοξική για το μυοκαρδιακό κύτταρο, καθώς προκαλεί υπερφόρτωση με ασβέστιο και επάγει την απόπτωση.

Σημαντική επίσης είναι η δράση του ΣΝΣ στο νεφρό. Προκαλείται νεφρική αγγειοσύσπαση, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και άμεση δράση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού [175].

Η κύρια μεταβολική δράση των κατεχολαμινών έγκειται στην κινητοποίηση των αποθηκευμένων πηγών ενέργειας, στο ήπαρ, στο λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μύες. Συγκεκριμένα στο ήπαρ, κύρια μέσω β2-υποδοχέων, επάγοντας τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου αυξάνουν τη γλυκογονόλυση, αυξάνουν τη γλυκονεογένεση κύρια από αμινοξέα (α-υποδοχείς), ενώ παράλληλα περιορίζουν τη γλυκογονοσύνθεση. Η δράσεις αυτές ενισχύονται από την αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης και την αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης, σε επίπεδο νησιδίων του παγκρέατος. Η διάκριση μεταξύ της δράσης της τοπικά απελευθερούμενης νορεπινεφρίνης συγκριτικά με την κυκλοφορούσα επινεφρίνη και ντοπαμίνη είναι δυσχερής. Το ήπαρ χαρακτηρίζεται από πλούσια συμπαθητική νεύρωση, ενώ πειραματικά δεδομένα τεκμηριώνουν την νευρωνική συμβολή στην αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.

Στο λευκό λιπώδη ιστό, οι κατεχολαμίνες ενεργοποιούν την ορμονοευαίσθητη λιπάση (β1), προκαλώντας υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης, τα οποία χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα στους γλυκονεογενετικούς και κετογενετικούς μεταβολικούς δρόμους. Τέλος, μέσω β-υποδοχέων προκαλούν διάσπαση του γλυκογόνου των σκελετικών

μυών, δράση η οποία απαιτεί την παρουσία γλυκοκορτικοειδών, αύξηση της γλυκόλυσης και της απελευθέρωσης γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος ( $\beta 2$ ) καθώς και αλανίνης ( $\beta$ ) [180].

Ειδικότερα για την νορεπινεφρίνη, μέσω των  $\beta$ -υποδοχέων (Gs-cAMP), προκαλεί αύξηση των ρευμάτων Ca, ενεργοποίηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ΕΛΟ, μερική αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης (α δράση) και αύξηση της ηπατικής γλυκογονόλυσης. Έχει αποδειχθεί πειραματικά [181] ότι η έγχυση νορεπινεφρίνης σε μικρές δόσεις προκαλεί αύξηση των ΕΛΟ κατά 40%, μείωση της ινσουλινικής ευαισθησίας κατά 35%, και ενδεχόμενα ήπια διαταραχή στην ινσουλινοεκκριτική ικανότητα του  $\beta$ -κυττάρου. Ενδεχόμενη αύξηση και συμμετοχή των κετονικών σωμάτων δεν μπορεί να αποκλειστεί.

## 2. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Η διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου αποτελεί σταθερό εύρημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συμβάλλει στην αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και κατά συνέπεια στον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση [135,182,183]. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι πολλαπλοί, με τη μείωση της περιφερικής αιματικής ροής, την ιστική υποξία, το οξειδωτικό stress, και τους παράγοντες φλεγμονής, να αποτελούν τους πλέον ισχυρούς.

Όπως αναφέρθηκε φαίνεται ότι η σχέση μεταξύ μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας/ ενεργοποίησης είναι αμφίδρομη, πιθανόν στα πλαίσια ενός φαύλου κύκλου, ο οποίος τίθεται σε λειτουργία από άλλους παράγοντες, οι οποίοι δρουν κεντρικότερα.

Οι μηχανισμοί δια των οποίων η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλεί μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης έγκειται στην δυσμενή επίδραση της αγγειοτενσίνης II στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης, στην αυξημένη αποδόμηση της βραδυκινίνης από τα αυξημένα τοπικά επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου, στη δυσμενή δράση κυτοκινών, όπως του TNF- $\alpha$  και IL-6 στη δράση της ινσουλίνης καθώς και στον περιορισμό της διόδου της ινσουλίνης δια του ενδοθηλιακού φραγμού προς τα κύτταρα στόχους. Αντίστροφα η μείωση των μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου καθώς τόσο τα ελεύθερα λιπαρά οξέα όσο και οι μικρές και πυκνές LDL μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα η μείωση της παροχής γλυκόζης σε επίπεδο ενδοθηλιακού κυττάρου οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας της συνθάσης του NO και σε μείωση της παραγωγής αναχθέντος NADP, το οποίο αποτελεί συμπάραγοντα της NO-συνθάσης.

## 3. Παράγοντες Φλεγμονής

Στα πλαίσια του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται σημαντική ενεργοποίηση ανοσολογικών και φλεγμονωδών μηχανισμών, οι οποίοι συμμετέχουν παθογενετικά στην προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας [141]. Η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε αύξηση της μυοκαρδιακής έκφρασης κυτταροκινών [184,185], οι οποίες τόσο άμεσα όσο και έμμεσα επηρεάζουν δυσμενώς την συσταλτικότητα και αναδόμηση της αριστερής κοιλίας. Η αύξηση της έκφρασης τους τοπικά οδηγεί σε προοδευτική διάχυσή τους στη συστηματική κυκλοφορία, όπου αφενός μεν ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα, αφετέρου δε ασκούν σημαντικές δυσμενείς δράσεις στους σκελετικούς μύες

και στο αγγειακό ενδοθήλιο. Επιπρόσθετα, η μείωση της ιστικής αιματικής ροής και η επακόλουθη υποξία οδηγούν σε αυξημένη εξωμυοκαρδιακή παραγωγή κυτταροκινών, η οποία ενδεχόμενα επαυξάνεται και από την απελευθέρωση βακτηριακής ενδοτοξίνης από το πεπτικό σύστημα [184,186].

Πολλαπλές μελέτες τεκμηριώνουν τη σημαντική προγνωστική αξία των επιπέδων του TNF-α και ιδιαίτερα των διαλυτών υποδοχέων του (κύρια του sTNFRII) [187,188,189] καθώς και της IL-6 [189,190], καθώς επίσης και την προοδευτική αύξηση σειράς φλεγμονωδών μορίων με την προοδευτική έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας στα πλαίσια του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα παρεμβάσεις όπως η σωματική άσκηση [191,192] και η χορήγηση α-MEA ή AT-1 αποκλειστών [193,194] συνοδεύονται από βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με παράλληλη μείωση των επιπέδων των παραγόντων φλεγμονής.

Όπως αναφέρθηκε *in vitro* και *in vivo* μελέτες τεκμηριώνουν τη δυσμενή επίδραση του TNF-α [142,143,144] και της IL-6 [145] στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης. Ειδικότερα ο TNF-α προκαλεί μείωση της εγγενούς δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης, περιορισμό της ενεργοποίησης του υποστρώματος του ινσουλινικού υποδοχέα (IRS-1) καθώς επίσης και μείωση της έκφρασης του γονιδίου των GLUT-4. Αναφορικά με την IL-6 παρότι περιγράφεται σημαντική αρνητική συσχέτιση με την περιφερική ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ο αριθμός των μελετών που πραγματεύονται τη δράση της στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι μικρός. Φαίνεται ότι η IL-6 [195] προκαλεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας ενδεχόμενα μέσω αύξησης της έκκρισης της γλυκαγόνης ή και άλλων αντι-ινσουλινικών ορμονών, χωρίς να αποκλείεται και ανεξάρτητη δυσμενής δράση στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

#### 4. Διαταραχές του σωματοτρόφου άξονα

Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη, η οποία ασκεί σημαντικές αυξητικές και μεταβολικές δράσεις [180]. Συντίθεται και εκκρίνεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υποφύσεως, υπό τον έλεγχο πεπτιδίων όπως η σωματοστατίνη και η GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone). Η έκκριση της επηρεάζεται σημαντικά από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και από μεταβολικούς παράγοντες, όπως τα αμινοξέα και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η αυξητική δράση της GH πραγματοποιείται κύρια έμμεσα μέσω αύξησης της παραγωγής από το ήπαρ αλλά τοπικά στους ιστούς του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα -1 (IGF-1), ο οποίος χαρακτηρίζεται από σημαντικές ινσουλινομιμητικές δράσεις. Αντίθετα οι μεταβολικές δράσεις της είναι εν μέρει ανεξάρτητες από τον IGF-1 και χαρακτηρίζονται από αντι-ινσουλινικό αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα η GH ασκεί λιπολυτική δράση στο λιπώδη ιστό, αυξάνει την λιπολυτική δράση των κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλυκερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παράλληλα μειώνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, με μηχανισμό ανεξάρτητο της αύξησης των ΕΛΟ. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και μείωση της πρόσληψης της από τα μυϊκά κύτταρα [196].

Η GH ασκεί σημαντικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες αναγνωρίστηκαν αρχικά σε ασθενείς με ακρομεγαλία ή με ανεπάρκεια GH [197]. Μελέτες σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH (GHD) τεκμηριώνουν ότι η θεραπεία με hrGH συνοδεύεται από σημαντική αναβολική, θετική ινότροπη και ενδεχόμενα

θετική χρονότροπο δράση. Καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες διάρκειας έως 6 μηνών σε ασθενείς με GHD δείχνουν ότι η θεραπεία υποκατάστασης με GH αυξάνει τη μάζα της αριστερής κοιλίας, τον όγκο παλμού, την λειτουργική ικανότητα και την καρδιακή παροχή, ενώ παράλληλα μειώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, αυξάνοντας της παραγωγή NO [197,198]. Τέλος η GH αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από το μυοκάρδιο, φαινόμενο που αποδίδεται είτε σε άμεση δράση της GH είτε σε αντιρροπιστική αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης λόγω αύξησης της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας [199]. Η θετική ινότροπη δράση της GH ασκείται τόσο άμεσα μέσω αύξησης / αποκατάστασης της μυοκαρδιακής μάζας όσο και έμμεσα μέσω μείωσης της απόπτωσης του μυοκαρδιακού κυττάρου, αυξάνοντας τοπικά την έκφραση του IGF-1. Παράλληλα η GH φαίνεται να αυξάνει τη συσταλτικότητα μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων, καθώς πειραματόζωα με GHD χαρακτηρίζονται από μείωση της προκαλούμενης από την ισοπροτερενόλη αύξηση της συσταλτικότητας [197].

Παρόλα αυτά η χορήγηση GH σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με “ακέραιο” σωματοτρόφο άξονα, έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα [197]. Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση της hrGH, τον τύπο της καρδιακής ανεπάρκειας (ισχαιμική έναντι διατατικής), το βαθμό μυοκαρδιακής υπερτροφίας ή διάτασης, τη χρήση β-αναστολέων καθώς και την επάρκεια του σωματοτρόφου άξονα πριν την έναρξη της θεραπείας. Ειδικότερα για την τελευταία παράμετρο φαίνεται ότι σε ορισμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μείωση των επιπέδων του IGF-1 καθώς και σχετική αντίσταση στη δράση της GH αναφορικά με την παραγωγή του τελευταίου [200,201,202]. Παράγοντες όπως ο βαθμός της ηπατικής συμφόρησης, η σχετική υποϊνσουλιναίμια, η επάρκεια του θυρεοειδικού και του γοναδοτρόφου άξονα καθώς και η χρήση ή όχι οιστρογόνων επηρεάζουν λιγότερο ή περισσότερο τα επίπεδα του IGF-1 [197]. Παράλληλα, ο βαθμός της καχεξίας και το χρόνιο stress της νόσου επιδρούν δυσμενώς στο εκκριτικό απόθεμα της GH.

Διαταραχές του σωματοτρόφου άξονα συνοδεύονται συχνά από διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης [180]. Πέρα από την απόλυτα τεκμηριωμένη διαβητογόνο δράση της GH στα πλαίσια της ακρομεγαλίας, παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από σχετική αντίσταση στη δράση της (μείωση των επιπέδων IGF-1 με διατήρηση ή αύξηση της έκκρισης GH), όπως εν προκειμένω στα πλαίσια της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς επίσης και ορισμένες περιπτώσεις ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης [180], συνοδεύονται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

## 5. Ανεξάρτητη δράση της αλδοστερόνης

Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης αποτελεί σταθερό εύρημα στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας και συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη του συνδρόμου [175]. Αναφορικά με την αλδοστερόνη, η οποία παράγεται τόσο από τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων όσο και τοπικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και του μυοκαρδίου, πέρα από την κλασική αλατοκορτικοειδική δράση, όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται η σημασία της στην αναδόμηση των νεφρικών, των στεφανιαίων αγγείων και του μυοκαρδίου, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στη δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων, στην αναστολή της πρόσληψης νορεπινεφρίνης από το μυοκάρδιο και στη μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

[203]. Παράλληλα η αναστολή της δράσης της αλδοστερόνης με τη χορήγηση σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από σημαντική μείωση της θνησιμότητας, της θνητότητας και της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας [204].

Λίγα είναι τα δεδομένα αναφορικά με τη δράση της αλδοστερόνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (σύνδρομο Conn) υποδηλώνουν σημαντική έκπτωση της ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία δεν διορθώνεται με θεραπευτικές δόσεις σπειρονολακτόνης, αλλά υποστρέφει σημαντικά μετά από τη χειρουργική εκτομή του υπεύθυνου αδενώματος του επινεφριδίου [205].

## 6. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Σειρά φαρμακευτικών παρεμβάσεων ασκούν δυσμενή δράση στον ινσουλινεξάρτητο μεταβολισμό της γλυκόζης [206,207]. Ουσίες όπως τα θειαζιδικά διουρητικά, οι β-αποκλειστές, οι α-αποκλειστές παρεμβαίνουν σε πολλαπλά επίπεδα του μεταβολισμού της γλυκόζης με τελικό αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Αντίστροφα, φάρμακα όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και ενδεχόμενα και οι αποκλειστές των AT-1 υποδοχέων δρουν ευνοϊκά στη δράση της ινσουλίνης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δράση της φουροσεμίδης στον ινσουλινεξάρτητο μεταβολισμό της γλυκόζης. *In vitro* μελέτες τεκμηριώνουν ότι η φουροσεμίδα αναστέλλει την ινουλινεξαρτώμενη επαγωγή της γλυκόλυσης [208] καθώς και την είσοδο της γλυκόζης στα λιποκύτταρα [209] και στα κύτταρα των σκελετικών μυών [210]. Παρότι δεν υπάρχουν *in vivo* μελέτες δεν μπορεί να αποκλειστεί δυσμενής δράση, ιδιαίτερα στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας, όπου χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα μεγάλες δόσεις.

## 7. Διαταραχές των σκελετικών μυών

Όπως αναφέρθηκε, ο περιορισμός της λειτουργικής ικανότητας αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα της καρδιακής ανεπάρκειας. Φαίνεται ότι δομικές μεταβολές των σκελετικών μυών, τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές, (ιδιαίτερα στα πλαίσια της καρδιακής καχεξίας) συμβάλλουν σημαντικά [211,212]. Μελέτες με πραγματοποίηση βιοψίας μυών διαπιστώνουν ότι στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρούνται σημαντικές ποιοτικές μεταβολές των σκελετικών μυών, όπως μείωση των τύπου I μυϊκών ινών (slow-twitch), αύξηση των τύπου II μυϊκών ινών (fast-twitch), μείωση του μεγέθους των μιτοχονδρίων, μείωση της έκφρασης μιτοχονδριακών ενζύμων, καθώς και μείωση της πυκνότητας του τριχοειδικού δικτύου [212,213]. Παράλληλα *in vivo* μελέτες με τη χρήση <sup>31</sup>P-MRI φασματοσκόπησης διαπιστώνουν ταχεία μείωση του pH και της φωσφοκρεατίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με υγιείς [212]. Επιπρόσθετα παρεμβάσεις όπως η σωματική άσκηση καθώς και η χορήγηση α-MEA ή λοσαρτάνης βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών όπως επίσης αναστρέφουν εν μέρει της ποιοτικές διαταραχές [214,215,216].

Η σχέση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με τις μεταβολές των σκελετικών μυών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έμμεσα στοιχεία μπορούν να εξαχθούν από μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς αυτών καθώς και σε άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης [217]. Μελέτη σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς αναφέρει σημαντική

μείωση των τύπου I μυϊκών ινών (ινσουλινοευαίσθητες), αύξηση των τύπου II μυϊκών ινών (ίδια των IIb) και μείωση της πυκνότητας του τριχοειδικού δικτύου [218]. Ανάλογα ευρήματα περιγράφονται και σε 1ου βαθμού συγγενείς ασθενών με τύπου 2 ΣΔ [219]. Παράλληλα παρεμβάσεις όπως η σωματική άσκηση, βελτιώνουν σημαντικά αυτές τις διαταραχές [220,221,222,223].

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Η κλινική σημασία της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη, τη βαρύτητα αλλά και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας έγκειται στους κάτωθι παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς :

- Η υπερινσουλιναμία, η οποία χαρακτηρίζει την ινσουλινοαντίσταση συνοδεύεται από κεντρική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με συνέπεια αύξηση των μυοκαρδιακών ενεργειακών αναγκών και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.
- Λόγω της μείωσης της μεταβολικής δράσης της ινσουλίνης τόσο στην περιφέρεια όσο και σε μυοκαρδιακό επίπεδο, προκαλείται μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από το μυοκάρδιο και αύξηση της χρήσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο και δυσμενή επίδραση στο ερεθισματοαγωγό σύστημα.
- Η ινσουλίνη προκαλεί διέγερση του συστήματος ρενίνης –αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και ανεξάρτητη αντινατριουρητική δράση.
- Η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται τόσο δια μέσου των χαρακτηριστικών διαταραχών του μεταβολικού συνδρόμου όσο και ανεξάρτητα με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Τέλος σε καταστάσεις μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης παρατηρείται μείωση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης στο μυϊκό διαμέρισμα, με συνέπεια περαιτέρω αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να συνδέεται με μείωση της ικανότητας προς άσκηση και ενδεχόμενα με το φαινόμενο της καχεξίας.

### **ΥΠΟΘΕΣΗ - ΣΚΟΠΟΣ**

Στις μέχρι τώρα μελέτες [6,7] υπάρχουν στοιχεία ενδεικτικά ότι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Λόγω των πολλαπλών δράσεων της ινσουλίνης στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, στην αγγειακή λειτουργία, στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, στη μιτογένεση και στη διακίνηση ιόντων, είναι πιθανό η ινσουλινοαντίσταση και η συνεπακόλουθη υπερινσουλιναμία να συμβάλλουν στην προοδευτική έκπτωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας και στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Παρόλα αυτά, οι προηγούμενες μελέτες χαρακτηρίζονται από περιορισμούς, οι οποίες αφορούν τόσο στις μεθόδους αξιολόγησης της ινσουλινοαντίστασης όσο και στα χαρακτηριστικά των ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν.

Αναφορικά με της μεθόδους εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης, στην πλειοψηφία τους αφορούν στη δοκιμασία IVGTT με ανάλυση ελαχίστου μοντέλου, η οποία σαφώς υπολείπεται από την πρότυπη μέθοδο, το EHC. Χαρακτηριστικά οι



συσχετίσεις του EHC με τη δοκιμασία IVGTT με MMA κυμαίνονται από 0.4-0.9. Επίσης η χρήση της HOMA για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης, ενώ είναι χρήσιμη σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, υπολείπεται σημαντικά της πρότυπης μεθόδου, καθώς επηρεάζεται τόσο από την ικανότητα του β-κυττάρου για έκκριση ινσουλίνης, το ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης αυτής, όπως επίσης και από τα επίπεδα γλυκόζης. Γίνεται επομένως φανερό, ότι η αξιολόγηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και η ανίχνευση διαφορών μεταξύ ασθενών και υγείων ατόμων ή μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια διαφορετικής αιτιολογίας απαιτεί τη χρήση της πλέον αξιόπιστης μεθόδου, του EHC.

Σημαντικό μειονέκτημα των προηγούμενων μελετών είναι τα χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν, ιδιαίτερα αναφορικά με καταστάσεις που σχετίζονται ανεξάρτητα με ινσουλινοαντίσταση. Σε ορισμένες από αυτές, η τεκμηρίωση φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης βασίσθηκε στον προσδιορισμό γλυκόζης νηστείας ή και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, μέθοδοι οι οποίες αδυνατούν να ανιχνεύσουν υποκλινικές διαταραχές, όπως η διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή ακόμη και το σακχαρώδη διαβήτη, στα αρχικά του στάδια. Επιπρόσθετα σε καμία από τις προηγούμενες δεν δίδονται στοιχεία σχετικά με τη θυρεοειδική λειτουργία, όπως επίσης και με την παρουσία ή όχι μυοκαρδιακής υπερτροφίας, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Τέλος, σε όλες τις προηγούμενες μελέτες συμμετείχαν ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία ασκούν πιθανότατα δυσμενή δράση στην ινσουλινοεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης.

Αντίθετα στην παρούσα μελέτη αντιμετωπίστηκαν σε μεγάλο βαθμό οι περιορισμοί των προηγούμενων μελετών. Έτσι αφενός μεν η αξιολόγηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με την πρότυπη μέθοδο, το EHC και αφετέρου τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγείς, οι οποίοι συμμετείχαν, ελέγησαν διεξοδικά για όλες τις καταστάσεις που σχετίζονται ανεξάρτητα με την ινσουλινοαντίσταση. Χαρακτηριστικά αποκλείστηκαν άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, με διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, με μυοκαρδιακή υπερτροφία, ενώ όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, προς αποκλεισμό ατόμων με διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή και σακχαρώδη διαβήτη. Χαρακτηριστικά από τους 64 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν στην ανωτέρω δοκιμασία, 16 είχαν σακχαρώδη διαβήτη και 28 διαταραχή ανοχής γλυκόζης. Τέλος από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με EHC σε δυο ομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι διέφεραν μόνο ως προς την παρουσία ή όχι στεφανιαίας νόσου. Η υπόθεση ήταν ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ παρουσιάζουν σημαντικότερη έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με ασθενείς με ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια. Παράλληλα μελετήθηκε η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με τη βαρύτητα του συνδρόμου, όπως εκφράζεται από την κλάση κατά NYHA, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τον προσδιορισμό των μορίων προσκόλλησης και τις νευροορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται στην πλήρη εκδήλωση του συνδρόμου.

### **3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### 3.1 ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ομάδα μελέτης αποτελείται από 20 άνδρες με σταθεροποιημένη καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών, οι οποίοι επιλέχθηκαν από τους ασθενείς που παρακολουθούνται στο Εξωτερικό Καρδιολογικό Ιατρείο του Τζανείου Νοσοκομείου. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: 1) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και διαταραχή ανοχής γλυκόζης, η οποία ελέγχθηκε με από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης [224]. 2) Διαταραχή γλυκόζης νηστείας [224] και οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. 3) Ηπατική, νεφρική ή θυρεοειδική δυσλειτουργία, τα οποία ελέγχθηκαν με συνήθεις παρακλινικές δοκιμασίες. 4) Ατομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης (ΑΠ $\geq$  140/90 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής πριν από τη διάγνωση της ΚΑ) 5) Λήψη φαρμακευτικής αγωγής η οποία σχετίζεται με διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης όπως θειαζιδικά διουρητικά και β-αποκλειστές 6) Υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η οποία ορίστηκε ως μεσοκοιλιακό διάφραγμα > 12 mm. 7) ΚΑ κατηγορίας IV κατά NYHA. Η διάγνωση της ΚΑ [172] βασίστηκε στην παρουσία συμπτωμάτων ΚΑ, σε συνδυασμό με αντικειμενική μείωση της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας [172] [κλάσμα εξωθήσεως < 40%, το οποίο εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά (Hewlett Packard Sonos 1000) με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson] [225]. Συνολικά ελέγχθηκαν 125 ασθενείς. Εξ αυτών, 64 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (γλυκόζη πλάσματος < 6.1 mmol/L) και υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Από αυτούς, 16 είχαν τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και 28 διαταραχή ανοχής γλυκόζης, οπότε και αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τελικά, 20 ασθενείς είχαν φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης.

Η διάγνωση της ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας πραγματοποιήθηκε με βάση το ιστορικό (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, επέμβαση επαναγγείωσης), την παρουσία κύματος Q στο ΗΚΓ, ή θετικό στεφανιογραφικό έλεγχο [226]. Η διάγνωση της ιδιοπαθούς διατατικής μυοκαρδιοπάθειας ετίθετο σε απουσία ειδικής αιτιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας, με παράλληλο αρνητικό στεφανιογραφικό έλεγχο. Με βάση την υποκείμενη αιτιολογία οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δυο ομάδες : Ομάδα Α1: 10 ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ και ομάδα Α2: 10 ασθενείς με ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

Η ομάδα ελέγχου (ομάδα Β) αποτελείται από 11 κλινικά υγιείς ασυμπτωματικούς άνδρες, οι οποίοι εξετάστηκαν στα ΕΙ του καρδιολογικού τμήματος στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, κλασικό εργαστηριακό εργαστηριακό έλεγχο (Γενική εξέταση αίματος-ΤΚΕ, βιοχημικός έλεγχος, TSH, και δοκιμασία ανοχής γλυκόζης) και ΗΚΓ. Σε όλα τα άτομα συνεστήθη διαιτολόγιο με τουλάχιστον 250 gr υδατανθράκων τρεις ημέρες πριν από τις δοκιμασίες, ενώ όλοι είχαν σταθερό βάρος για τουλάχιστον 1 μήνα.

Οι ασθενείς εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Τζανείου Νοσοκομείου τουλάχιστον δυο ημέρες πριν από τις δοκιμασίες, οπότε και πραγματοποιείτο πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος καθώς και εκ νέου υπερηχογραφική μελέτη. Η φαρμακευτική θεραπεία διεκόπτετο 24 ώρες πριν το ΕHC. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αγωγή (**Πίνακας 6α και β, σελ 102, 103**) με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου, ενώ οι περισσότεροι ελάμβαναν αγωγή με φουροσεμίδα [n=15, μέση δόση: 56,25  $\pm$  9,45 mg, Ομάδα Α: (n=8), 56,5  $\pm$  12,5 mg vs. Ομάδα Β: (n=7) 56  $\pm$  14,8 mg, p: ns]. Η υπόλοιπη αγωγή περιελάμβανε δακτυλίτιδα (n=10),

νιτρώδη (n=5), ασπιρίνη (n=13), στατίνες (n=7), ασενοκουμαρόλη (n=2), αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (n=2) και αμιωδαρόνη (n=4).

Σε όλους τους ασθενείς προσδιορίστηκε το βάρος, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος [BMI: Body Mass Index= βάρος (Kg)\*ύψος (m)<sup>-2</sup>] και ο λόγος περιμέτρου μέσης – ισχίων [WHR: Waist to Hip Ratio]. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε σε θέση κατάκλισης, μετά από 15 λεπτά ανάπαυσης, με τη χρήση υδραργυρικού σφυγμομανόμετρου. Η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών (functional class) πραγματοποιήθηκε με βάση το σύστημα NYHA (New York Heart Association).

### **Δοκιμασία Ευγλυκαιμικής Υπερινσουλιναιμικής Καθήλωσης της Γλυκόζης (EHC)**

Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία. Πραγματοποιήθηκε καθετηριασμός μιας φλέβας στην περιοχή του αγκωνιαίου βόθρου, με τη χρήση ενδοφλέβιου καθετήρα από πολυαιθυλένιο, οποίος χρησιμοποιείται για την έγχυση διαλύματος γλυκόζης 20% και κρυσταλλικής ινσουλίνης σε ρυθμό 1 mU/Kg/min, με τη χρήση ειδικών αντλιών. Η βατότητα εξασφαλίζεται με χορήγηση διαλύματος NaCl 0,9% με προσθήκη 0.23 mEq διαλύματος KCl 10% /Kg βάρους σώματος/h, προς αποφυγή της αναμενόμενης υποκαλιαιμίας. Μετά από 30 λεπτά, εγένετο αιμοληψία για ορμονικούς προσδιορισμούς. Στο άλλο χέρι γίνεται καθετηριασμός φλέβας στη ραχιαία επιφάνεια της άκρας χειρός ή του καρπού, σε παλίνδρομη κατεύθυνση (φυγόκεντρα). Αυτή η φλεβική γραμμή χρησιμοποιείται για τη λήψη δειγμάτων αίματος στη διάρκεια της δοκιμασίας. Αμέσως το χέρι τοποθετείται εντός θερμαντικής ηλεκτρικής περιχειρίδος, η οποία παραμένει σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, για τη λήψη “αρτηριοποιημένων” δειγμάτων αίματος.

Με μεσοδιάστημα 10 λεπτών λαμβάνονται τρία τουλάχιστον δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό γλυκόζης. Εφόσον οι τιμές γλυκόζης δεν διαφέρουν μεταξύ τους περισσότερο από 0,2 mmol/L (3,6mg/dl) θεωρούμε ότι έχει επιτευχθεί η βασική σταθερή κατάσταση (Basal Steady State). Το χρονικό αυτό σημείο σηματοδοτεί τη έναρξη της δοκιμασίας (Χρόνος 0’).

Άμεσα αρχίζει η στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης, με τη χρήση ειδικής αντλίας υψηλής πιστότητας (Adult / Neonatal Syringe Pump 1235, Atom Medical Corporation/ TERUMO) σε ρυθμό 1 mU / kg / min [10]. Λαμβάνονται δείγματα αίματος ανά 5 min για τον προσδιορισμό γλυκόζης και ανάλογα ρυθμίζεται ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (Glucose Infusion Rate), ώστε η τιμή γλυκόζης πλάσματος να διατηρείται σε τιμή 5 mmol/L, σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Ανά 20 λεπτά λαμβάνονται δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό επιπέδων ινσουλίνης. Η όλη δοκιμασία διαρκεί περίπου 3,5 ώρες (-30 - 180 min).

#### **Δείκτες ευαισθησίας ινσουλίνης**

1. **M value** : Αποτελεί τη μέση τιμή του ρυθμού χορήγησης γλυκόζης κατά τη τελευταία ώρα της δοκιμασίας, διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος και εκφράζεται σε : (μmol/ Kg / min).
2. **Insulin Sensitivity Index (ISI)** : Ο δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης προσδιορίζεται από το κλάσμα της μέσης τιμής του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης (GIR) στη διάρκεια της τελευταίας ώρας της δοκιμασίας (σε μmol/Kg/min) προς τη μέση τιμή επιπέδων ινσουλίνης στο ίδιο χρονικό διάστημα (pmol/L).

## Μέθοδοι προσδιορισμού βιοχημικών και ορμονικών παραμέτρων

Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων προσδιορίστηκαν με ενζυμική μέθοδο (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France). Η HDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε στο υπερκείμενο κλάσμα, μετά από καθίζηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo B. Η LDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης Friedwald [227]. Τα επίπεδα ουρικού οξέος προσδιορίστηκαν με ενζυμική μέθοδο (Synchron Systems, Beckman Coulter), ενώ η κάθαρση κρεατινίνης με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft και Gault [228]. Τα επίπεδα γλυκόζης προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης (Beckman glucose analyzer II, Fullerton, CA, USA). Το ινωδογόνο προσδιορίστηκε με τη μέθοδο Clauss (Dade Behring, Marburg GmbH). Αναφορικά με τους ορμονικούς προσδιορισμούς, η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) προσδιορίστηκε με τρίτης γενεάς ανοσοενζυμική μέθοδο (Immunolite DPC, LA, USA), ενώ η T3 και T4 με ανοσοενζυμική μέθοδο (Immunolite DPC, LA, USA). Η ινσουλίνη προσδιορίστηκε με μέθοδο IRMA (DiaSorin s.r.l., Milan, Italy- intraassay & interassay CV 2,6% και 4,7%, αντίστοιχα). Τέλος προσδιορίστηκαν τα επίπεδα αλδοστερόνης (RIA, Immunotek Beckman Coulter Company), κορτιζόλης (RIA, DiaSorin s.r.l., Milan, Italy) και αυξητικής ορμόνης (IRMA, Biosource, Europe S.A., Belgium). Αναφορικά με τα μόρια προσκόλλησης sICAM-1 και sVCAM-1, προσδιορίστηκαν με μέθοδο ELISA (R & D systems).

## Στατιστική Ανάλυση

Τα αποτελέσματα περιγράφονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερό σφάλμα ή ως διάμεση τιμή με το αντίστοιχο εύρος των τιμών. Η κανονικότητα της κατανομής των παραμέτρων ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφορικά με τις συνεχόμενες μεταβλητές αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis και Mann-Whitney U test. Οι διαφορές στις ποιοτικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με τις δοκιμασίες Chi-square test or Fisher's exact test. Οι διαφορές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης στη διάρκεια του EHC αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία του γενικού γραμμικού μοντέλου για πολλαπλές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (GLM: General Linear Model for Repeated Measures) και τη δοκιμασία Bonferroni. Τιμές του  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Spearman. Η ανεξάρτητη συσχέτιση των τιμών της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία της πολλαπλής λογισμικής παλινδρόμησης (Stepwise regression analysis). Ως ανεξάρτητες μεταβλητές εισήχθησαν στο μοντέλο όλες οι παράμετροι με τιμή  $p < 0.2$  στη δοκιμασία Spearman. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

### 3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ανθρωπομετρικά, κλινικά, βιοχημικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των δυο ομάδων παρουσιάζονται στους πίνακες 7α, 7β, 8 και 9 (σελ. 104-107). Οι δυο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το BMI, το WHR και την αρτηριακή πίεση. Αναφορικά με τη λιπιδαιμική φυσιογνωμία, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης ( $p=0.03$ ) και οριακά υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος ( $p=0.07$ ) συγκριτικά με τους υγιείς. Αναφορικά με της ορμονολογικές παραμέτρους παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΚΑ είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης ( $p=0.005$ ) και αλδοστερόνης ( $p=0.005$ ), ενώ τα επίπεδα της κορτιζόλης νηστείας ( $p=0.52$ ) και της αυξητικής ορμόνης ( $p=0.11$ ) ήταν συγκρίσιμα. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΚΑ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα sICAM-1 ( $p=0.011$ ) και sVCAM-1 ( $p<0.001$ ) συγκριτικά με τους υγιείς.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στις δυο ώρες συγκριτικά με τους υγιείς ( $p=0.001$ ), σε αντίθεση με τις τιμές εκκίνησης (Glu OGTT 0':  $p=0.27$ ), οι οποίες ήταν συγκρίσιμες.

Ο μέσος ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (M-value) [ $23.01 \pm 1.20 \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  vs  $34.45 \pm 1.60 \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p<0.001$ ] (Εικόνα 11,12, σελ. 85) όπως και ο δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης (ISI) [ $30.08 \pm 2.57 \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $49.07 \pm 2.60 \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p<0.001$ ] (Εικόνα 13, σελ. 86) στη διάρκεια του EHC, ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με τους υγιείς, τεκμηριώνοντας σημαντική έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης της τάξεως του 35.9%.

Η ανάλυση των δεδομένων ανάλογα με την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζονται στους πίνακες 8 και 9. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν συγκρίσιμοι ως προς την ηλικία, το BMI, το WHR, το κλάσμα εξωθήσεως και την κατηγορία κατά NYHA. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης ( $p=0.029$ ) και υψηλότερες τιμές ουρικού οξέος ( $p=0.036$ ) έναντι των υγιών. Τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν υψηλότερα και στις δυο ομάδες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έναντι των υγιών, αλλά απέκτησαν στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο έναντι των ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0.002$ ,  $p_{\text{A1 vs. B}} < 0.001$ ). Παράλληλα οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης έναντι των ασθενών με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ( $p_{\text{A1 vs. A2}} = 0.015$ ). Αναφορικά με τα επίπεδα της κορτιζόλης και της GH, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων, παρότι οι τιμές των ανωτέρω παραμέτρων ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος τα επίπεδα αλδοστερόνης ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0.02$ ,  $p_{\text{A1 vs. B}} = 0.01$  και  $p_{\text{A2 vs. B}} = 0.029$ ), όπως και τα επίπεδα γλυκόζης στις δυο ώρες στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0.007$ ,  $p_{\text{A1 vs. B}} = 0.003$  και  $p_{\text{A2 vs. B}} = 0.01$ ) ήταν σημαντικά υψηλότερα και στις δυο ομάδες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έναντι των υγιών. Αναφορικά με τα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης διαπιστώθηκε ότι και οι δυο ομάδες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα sICAM-1 ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0.018$ ,  $p_{\text{A1 vs. B}} = 0.005$  και  $p_{\text{A2 vs. B}} = 0.04$ ) και sVCAM-1 ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0.001$ ,  $p_{\text{A1 vs. B}} = 0.013$  και  $p_{\text{M A2 vs. B}} < 0.001$ ), χωρίς να διαπιστωθούν διαφορές ανάλογα με την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας.

( $p=0.165$  και  $p=0.218$ , για sICAM-1 και sVCAM-1, αντίστοιχα) (**Εικόνα 14, σελ. 86**).

Στη διάρκεια του EHC, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των τριών ομάδων (between group:  $p=0.763$  και  $p=0.838$ , για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη, αντίστοιχα) (**Εικόνα 15,16, σελ. 87**). Αναφορικά με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης διαπιστώθηκε ότι και οι δυο ομάδες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν σημαντική μείωση των αντίστοιχων δεικτών συγκριτικά με τους υγιείς (M-value:  $p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0.001$ ,  $p_{\text{A1 vs B}} < 0.001$ ,  $p_{\text{A2 vs B}} = 0.001$ , ISI:  $p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0.001$ ,  $p_{\text{A1 vs B}} < 0.001$ ,  $p_{\text{A1 vs B}} = 0.013$ ) (**Εικόνα 17,18, σελ. 88**). Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν μεγαλύτερη έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (M-value:  $p_{\text{A1 vs A2}} = 0.029$ , ISI:  $p_{\text{A1 vs A2}} = 0.029$ ).

Αναφορικά με τις συσχετίσεις (**Πίνακας 10, σελ.108**) διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση του M-value με την κατηγορία κατά NYHA ( $r=-0.8$ ,  $p<0.001$ ) (**Εικόνα 19, σελ. 89**), το κλάσμα εξωθήσεως ( $r=0.6$ ,  $p<0.001$ ) (**Εικόνα 20, σελ. 89**), τη δόση της φουροσεμίδης ( $r=-0.54$ ,  $p=0.002$ ) (**Εικόνα 21, σελ. 90**), τα επίπεδα αλδοστερόνης ( $r=-0.49$ ,  $p=0.005$ ) (**Εικόνα 22, σελ. 90**), τα επίπεδα ινσουλίνης ( $r=-0.45$ ,  $p=0.01$ ) και τα επίπεδα γλυκόζης στις δυο ώρες στη διάρκεια της OGTT ( $r=-0.59$ ,  $p=0.002$ ). Παράλληλα διαπιστώθηκε οριακή συσχέτιση με το BMI ( $r=-0.29$ ,  $p=0.11$ ) και το ουρικό οξύ ( $r=-0.33$ ,  $p=0.07$ ). Αντίστοιχες όπως αναμενόταν ήταν οι συσχετίσεις και του ISI με τις ανωτέρω παραμέτρους. Αντίθετα, οι δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας sICAM-1 και sVCAM-1, παρότι παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με την κατηγορία κατά NYHA ( $r=0.502$ ,  $p=0.004$  και  $r=0.476$ ,  $p=0.007$ ) (**Εικόνα 23,24, σελ. 91**) και το κλάσμα εξωθήσεως ( $r=-0.469$ ,  $p=0.08$  και  $r=-0.548$ ,  $p=0.001$ ), συσχετίζονταν οριακά με τους αντίστοιχους δείκτες του EHC (M-value : sICAM-1:  $r=-0.34$ ,  $p=0.061$ , sVCAM-1:  $r=-0.271$ ,  $p=0.14$ ) (**Εικόνα 25, σελ. 92**). Κατά την ανάλυση με τη μέθοδο της πολλαπλής λογισμικής παλινδρόμησης με το δείκτη M-value ως εξαρτώμενη μεταβλητή (**Πίνακας 11, σελ. 109**), διαπιστώθηκε ότι μόνο η κατηγορία κατά NYHA παρουσίαζε ανεξάρτητη συσχέτιση με το βαθμό της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [adjusted  $R^2$ : 0.592, Standardized Coefficient (SC): -0.778,  $p<0.001$ ].

### 3.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει προηγούμενες παρατηρήσεις [6,7] ότι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Διαπιστώθηκε ότι τόσο οι ασθενείς με ισχαιμική όσο και με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια παρουσιάζουν σημαντική μείωση της δράσης της ινσουλίνης συγκριτικά με υγιείς, της τάξεως του 25-41%. Αναφορικά με την επίδραση της υποκείμενης αιτιολογίας, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια παρουσιάζουν σοβαρότερη ινσουλινοαντίσταση συγκριτικά με τους ασθενείς με μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος το εύρημα ότι η μεγαλύτερη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως εκφράζεται από την κατηγορία κατά NYHA, αποτελεί τον σημαντικότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα διαταραχής της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, υποδηλώνει ότι η καρδιακή ανεπάρκεια per se ασκεί δυσμενή επίδραση στην ολοσωματική ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης.

Το κύριο πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με την πρότυπη μέθοδο, το EHC. Παρότι η μέθοδος είναι χρονοβόρος, απαιτεί καθετηριασμό δυο φλεβικών γραμμών και σχετίζεται όψιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια, κανένα από τα άτομα τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη δεν παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια. Επιπρόσθετα, τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη εξετάσθηκαν διεξοδικά για καταστάσεις που σχετίζονται ανεξάρτητα με μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, όπως διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης [96], αρτηριακή υπέρταση [96], νεφρική [229], ηπατική [230] και θυρεοειδική δυσλειτουργία [231]. Παράλληλα, από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με μυοκαρδιακή υπερτροφία, με βάση την αναφορά από τους Paternostro και συν. [232], στην οποία περιγράφεται ότι οι ασθενείς με καρδιακή υπερτροφία λόγω στένωσης αορτής, με διατήρηση του κλάσματος εξωθήσεως, παρουσιάζουν μείωση της μυοκαρδιακής και της ολοσωματικής πρόσληψης γλυκόζης. Τέλος από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά [233], τα οποία ενδεχόμενα ασκούν δυσμενή δράση στην ινσουλινοεξάρτητη ομοιόσταση της γλυκόζης.

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [6,7] διαπιστώθηκε ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με την κατηγορία NYHA, η οποία αποτελεί δείκτη βαρύτητας του συνδρόμου όπως και σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Η σχέση αυτή παρέμεινε και όταν υπολογίσθηκε η συσχέτιση μόνο στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ( $r=-0.56, p=0.009$ ). Αντίθετα, η σχέση μεταξύ κλάσματος εξωθήσεως και ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης της γλυκόζης, παρότι ήταν σημαντική στο σύνολο των ατόμων, δεν παρατηρήθηκε όταν εκτιμήθηκε η συσχέτιση ξεχωριστά για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Ομάδα Α). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, παρότι είναι αναγκαία συνθήκη για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, δεν φαίνεται να συμβάλλει ανεξάρτητα στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. Παράλληλα η ισχυρότατη συσχέτιση της φτωχής λειτουργικής ικανότητας με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης θέτει την πιθανότητα ότι η ινσουλινοαντίσταση συμβάλλει ανεξάρτητα στην καρδιαγγειακή “δυσλειτουργία” και σε δυσμενέστερη πρόγνωση. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από τα αποτελέσματα παρεμβάσεων, όπως η άσκηση [191] και η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου [234], οι οποίες βελτιώνουν τόσο τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και την



ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης [220,109]. Πιθανοί μηχανισμοί δια των οποίων η ινσουλिनoαντίσταση συμβάλλει στην έκπτωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας είναι η μείωση της μυοκαρδιακής [235] και της περιφερικής πρόσληψης γλυκόζης [235] με παράλληλη αύξηση της χρήσης των ΕΛΟ από το μυοκάρδιο, τα οποία ασκούν τοξική δράση, η δια της ινσουλίνης περαιτέρω διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [40] καθώς και η αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου [40]. Επιπρόσθετα ο ρόλος της ινσουλινoαντίστασης στην ανάπτυξη διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και η ανεξάρτητη συμβολή της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα [96] δεν θα πρέπει να παραβλέπονται.

Την τελευταία δεκαετία πληθαίνουν οι αναφορές ότι η ινσουλινoαντίσταση και η συνεπακόλουθη υπερινσουλιναιμία είναι άμεσα αθηρογόνες [96,236], ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι παρατηρούνται στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου. Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια. Είναι πιθανό φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως οι κυτοκίνες, οι οποίες φαίνεται να αυξάνουν περισσότερο επί ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας [189], είτε λόγω της μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή της γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία χαρακτηρίζει την αθηροσκλήρωση, να συμβάλλουν στη μείωση της δράσης της ινσουλίνης.

Η υπερουριχαιμία είναι ένα σταθερό εύρημα σε ασθενείς με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης [96] και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [237], στους οποίους θεωρείται δείκτης διαταραχής του οξειδωτικού μεταβολισμού. Σε αντίθεση με άλλες μελέτες διαπιστώθηκε οριακή συσχέτιση του ουρικού οξέος με το M-value ( $r=-0.33, p=0.07$ ), την ινσουλίνη ( $r=0.4, p=0.025$ ) και τη δόση της φουροσεμίδης ( $r=0.49, p=0.005$ ). Επιπρόσθετα, η κατηγορία NYHA παρουσίαζε σημαντική θετική συσχέτιση με τα επίπεδα ουρικού οξέος ( $r=0.35, p=0.05$ ), επιβεβαιώνοντας προηγούμενες αναφορές. Η αιτιολογία είναι πιθανόν πολυπαραγοντική, και αφορά τόσο στην αυξημένη παραγωγή όσο και στη μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος. Οι πλέον σημαντικοί μηχανισμοί φαίνεται να είναι η μείωση της νεφρικής κάθαρσης λόγω μείωσης του δραστικού όγκου σε συνδυασμό με τη χρήση διουρητικών, αλλά ενδεχόμενα και η ανεξάρτητη δράση της ινσουλίνης [40], η οποία αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος. Επιπρόσθετα, ένας μηχανισμός που όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται, είναι η αύξηση της παραγωγής του ουρικού οξέος από την δια της υποξίας ενεργοποίηση της ξανθινο-οξειδάσης, η οποία εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα [237]. Στοιχεία τα οποία ενισχύουν αυτόν τον ισχυρισμό προκύπτουν από τη συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ( $MVO_2$ ) [237] και παράγοντες φλεγμονής [238] καθώς και από τη μείωση του οξειδωτικού stress, όπως εκφράζεται από τη μείωση των επιπέδων της μολονυλ-διαλδεύδης, μετά από χορήγηση αλλοπουρινόλης [239], θέτοντας την ξανθινο-οξειδάση ως ένα σημαντικό παράγοντα στη φλεγμονώδη απάντηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παρότι η σχέση μεταξύ ουρικού οξέος, ινσουλινoαντίστασης [96] και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [133] είναι τεκμηριωμένη, δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την ύπαρξη ειδικής δράσης της υπερινσουλιναιμίας – ινσουλινoαντίστασης στο ρυθμό παραγωγής του ουρικού οξέος ή στη δραστηριότητα της ξανθινο-οξειδάσης.

Η δράση της φουροσεμίδης στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αποτελεί ακόμη αντικείμενο μελέτης. In vitro μελέτες δείχνουν ότι η φουροσεμίδα αναστέλλει την ινσουλινoεξαρτώμενη επαγωγή της γλυκόλυσης [208] καθώς και την

είσοδο της γλυκόζης στα λιποκύτταρα [209] και στα κύτταρα των σκελετικών μυών [210]. Αντίθετα μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης λόγω της φουροσεμίδης είναι μικρή, πιθανόν λιγότερο από 1 % [240,241]. Παρότι δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες, δεν μπορούν να αποκλειστούν δυσμενείς δράσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα μεγάλες δόσεις. Παρότι το εύρημα της μελέτης ότι η δόση της φουροσεμίδης παρουσιάζει σημαντική αρνητική συσχέτιση με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης ( $r=-0.54, p=0.002$ ) δεν τεκμηριώνει απαραίτητα και την ύπαρξη σχέσης αιτίου-αιτιατού, θα πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση για πιθανή έκπτωση της ομοιόστασης της γλυκόζης κατά την επιθετική διουρητική θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Η σχέση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και διαταραχής των μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Πιθανοί μηχανισμοί δια των οποίων η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δρα δυσμενώς στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης είναι η μείωση της μεταφοράς ινσουλίνης δια του ενδοθηλιακού φραγμού [149], η δυσμενής επίδραση της αυξημένης τοπικής παραγωγής αγγειοτενσίνης II και της αποδόμησης της βραδυκινίνης [139,140], η διαταραχή της ινσουλινοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής [242] καθώς και μείωση της NO-εξαρτώμενης αύξησης της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα των σκελετικών μυών κατά την άσκηση [243]. Αντίστροφα, η διαταραχή των μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης, μέσω του δυσμενούς “μεταβολικού περιβάλλοντος”, όπως η αύξηση των ΕΛΟ [242], οι μικρές και πυκνές LDL [130] καθώς και η μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [65], οδηγεί σε μείωση της ενδοθηλιακής εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και ενδοθηλιακή ενεργοποίηση. Τέλος είναι πιθανό οι διαταραχές αυτές να αποτελούν παράλληλες εκδηλώσεις “κεντρικότερης” διαταραχής, όπως η φλεγμονή [141] και το οξειδωτικό stress [140], χωρίς να αποκλείεται η αλληλεπίδραση τους, υπό τη μορφή φαύλου κύκλου.

Στην παρούσα μελέτη, παρότι και οι δύο διαταραχές είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένες στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας, διαπιστώθηκε οριακή μόνο συσχέτιση ( $p=0.06$ ) των επιπέδων του sICAM-1 με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [238], η οποία αξιολόγησε την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με ανάλυση ελαχίστου μοντέλου, δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση της ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης με τα επίπεδα sICAM-1. Ανάλογα αποτελέσματα περιγράφονται σε ασθενείς με τύπου 2 ΣΔ, όπου διαπιστώνεται οριακή συσχέτιση των επιπέδων sICAM-1 με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [137,138]. Αντίθετα μελέτη σε υγιείς μάρτυρες διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων sICAM-1 και sVCAM-1 με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία εκτιμήθηκε με δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης [136]. Τα ανωτέρω αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι πιθανόν να οφείλονται σε διαφορές στη μέθοδο αξιολόγησης της ινσουλινικής ευαισθησίας, σε εθνολογικές/φυλετικές διαφορές καθώς και σε διαφορές στη βαρύτητα και στο είδος των μελετώμενων νοσολογικών οντοτήτων. Παρόλα αυτά, επειδή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν αποτελεί μονοσήμαντη διαταραχή, δηλαδή η διαταραχή της ενδοθηλιακής-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής δεν συνεπάγεται απαραίτητα και αύξηση των μόριων προσκόλλησης, δεν αποκλείεται η ύπαρξη σημαντικής και ενδεχόμενα αιτιοπαθοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ ινσουλινοεξαρτώμενου μεταβολισμού της γλυκόζης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από σημαντική ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [175], του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [175] και του ανοσοποιητικού συστήματος [244], τα οποία σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με τη διαταραχή των μεταβολικών και των αγγειακών δράσεων της ινσουλίνης. Η έμμεση δράση της νοραδρεναλίνης στην ομοίωση της γλυκόζης μέσω της αύξησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων [65,181,245], η ανασταλτική δράση της αγγειοτενσίνης II στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης και του IGF-1 [139,140], οι δυσμενείς άμεσες παρακρινικές ή έμμεσες ενδοκρινικές δράσεις του TNF-α [143,145], οι μεταβολές στη σύσταση των βαρειών μυϊκών αλύσεων [212] και της πυκνότητας του τριχοειδικού δικτύου [213], καθώς και πιθανή άμεση δυσμενής δράση της αλδοστερόνης στη δράση της ινσουλίνης [205], είναι ορισμένοι μόνο από τους υπεύθυνους μηχανισμούς της μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα, η διαταραχή του σωματοτρόφου άξονα [197] και η ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικού άξονα σίγουρα συμβάλλουν. Παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στην αποκατάσταση αυτών των διαταραχών πιθανόν να οδηγήσουν στη βελτίωση τόσο της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης όσο και της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν σημαντική μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με υγιείς. Η έκπτωση του ινσουλινοεξαρτώμενου μεταβολισμού της γλυκόζης παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς με ισχαιμική όσο και σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια, υποδηλώνοντας ανεξάρτητη επίδραση του συνδρόμου στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, παρατήρηση η οποία ισχυροποιείται από την ανεξάρτητη σχέση της βαρύτητας του συνδρόμου με την ολοσωματική πρόσληψη γλυκόζης. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες για να εκτιμηθούν τόσο οι κλινικές επιπτώσεις της ινσουλινοαντίστασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και η επίδραση παρεμβάσεων όπως η άσκηση, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι αποκλειστές των AT-1 υποδοχέων, οι αγωνιστές των I-1 υποδοχέων και των β-1 αποκλειστών τόσο στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης όσο και στη βαρύτητα και έκβαση του συνδρόμου.

### 3.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε :

1. Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από σημαντική μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, τόσο σε ασθενείς με ισχαιμική όσο και σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια.
2. Η μείωση της μεταβολικής δράσης της ινσουλίνης εξαρτάται από τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως εκφράζεται από την κατηγορία κατά NYHA.
3. Οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν μεγαλύτερη έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με ασθενείς με ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια.
4. Η μείωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης δεν φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης sICAM-1 και sVCAM-1.

### 3.5 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊμικό clamp (EHC) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), καθώς και οι διαφορές ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία.

**Υλικό-Μέθοδος :** Μελετήθηκαν 20 άνδρες ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή ανεπάρκεια διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών (Ομάδα Α) και 11 υγιείς μάρτυρες (Ομάδα Β). Ως πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια θεωρήθηκαν ασθενείς με χαρακτηριστικά συμπτώματα ΚΑ και κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ) < 40%. Ανάλογα με την αιτιολογία διακρίθηκαν σε ομάδα Α1: 10 ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας και Ομάδα Α2: 10 ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, οι οποίοι ήταν συγκρίσιμοι ως προς το ΚΕ και την κατηγορία ΝΥΗΑ. Η εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με EHC (1 mU/m<sup>2</sup>/min). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχή ανοχής γλυκόζης, διαταραχή γλυκόζης νηστείας, ηπατική, νεφρική, θυρεοειδική δυσλειτουργία, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, αρτηριακή υπέρταση και σταδίου ΙV κατά ΝΥΗΑ.

**Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς με ΚΑ είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης συγκριτικά με τους υγιείς ( $137.7 \pm 13.6 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $79.6 \pm 7.8 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p = 0.005$ ). Η ιστική ινσουλινοευαισθησία παρουσίαζε σημαντική έκπτωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έναντι των υγιών [M value:  $23.01 \pm 1.2 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $34.45 \pm 1.6 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ ]. Αναφορικά με την υποκείμενη αιτιολογία τόσο οι ασθενείς με ισχαιμική όσο και οι ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια παρουσίαζαν σημαντική έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (M-value: Kruskal-Wallis:  $p < 0.001$ ; Α1 vs. Β:  $p < 0.001$ ; Α2 vs. Β:  $p = 0.001$ ), με προοδευτική έκπτωση από τη μη-ισχαιμική στην ισχαιμική αιτιολογία ΚΑ (Α1 vs. Α2:  $p = 0.029$ ). Κατά την πολλαπλή παλινδρόμηση διαπιστώθηκε ότι κατηγορία κατά ΝΥΗΑ παρουσίαζε ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση με την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (adjusted R<sup>2</sup>: 0.592, SC: -0.778,  $p < 0.001$ ).

**Συμπεράσματα :** Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν σημαντική έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Παρότι οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια παρουσιάζουν σοβαρότερη ινσουλινοαντίσταση, η έκπτωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης παρατηρείται και σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα έκπτωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτιολογία.

### 3.6 ABSTRACT

**Background-Aims:** Recent studies indicate that chronic heart failure (CHF) is associated with insulin resistance. We examined insulin sensitivity, estimated by euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) in patients with CHF and the impact of the underlying etiology.

**Methods:** Twenty male patients with stable CHF (A1: 10 due to coronary heart disease, A2: 10 due to idiopathic dilated cardiomyopathy, comparable according to EF and NYHA functional class) and eleven male control individuals were recruited. Insulin sensitivity was assessed by EHC ( $1 \text{ mU} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Patients with diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, family history of type 2 diabetes, arterial hypertension, thyroid, renal, liver dysfunction were excluded from the study.

**Results** Patients with CHF had higher insulin levels ( $137.7 \pm 13.6 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $79.6 \pm 7.8 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p = 0.005$ ). Insulin sensitivity was significantly impaired in patients with CHF compared to controls [M value:  $23.01 \pm 1.2 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $34.45 \pm 1.6 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ ]. Regarding the underlying etiology, patients with ischemic and dilated CHF exhibited impaired insulin sensitivity compared to controls (M-value: Kruskal-Wallis:  $p < 0.001$ ; A1 vs. B:  $p < 0.001$ ; A2 vs. B:  $p = 0.001$ ), with ischemic CHF patients significantly more insulin resistant compared to non-ischemic (A1 vs. A2:  $p = 0.029$ ). Regression analysis with M-value as dependent variable revealed that only NYHA class was independently associated with insulin sensitivity (adjusted  $R^2$ : 0.592, SC: -0.778,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Insulin resistance is a prominent feature in patients with CHF. Although coronary heart disease is associated with more marked insulin resistance, increasing severity of chronic heart failure, independent of the underlying etiology, is associated with impairment of insulin-mediated glucose disposal.

### 3.7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association, Consensus Development Conference on Insulin Resistance, *Diabetes Care*, 1998; 21 (2): 310-4.
2. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37; 1988: 1595-1607.
3. Stout R.W: Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Dyslipidemia and Atherosclerosis, pp: 355-74, in Moller D.E "*Insulin Resistance*", 1993, John Wiley & Sons.
4. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F.: Insulin Resistance and Hyperinsulinemia in Patients With Chronic Congestive Heart Failure. *Metabolism* 1991; 40: 972-977.
5. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJS: Insulin Resistance in Chronic Heart Failure: Relation to Severity and Etiology of Heart Failure, *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-32.
6. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJS, Oliver MF: Insulin Resistance in chronic heart failure. *European Heart J* 1994; 15: 1528-1532.
7. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, Rouleau J-L, Sigouin C, Solymoss CB, Tsuyuki R, White M, Yusuf S. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *European Heart J* 2000; 21:1368-1375.
8. 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.
9. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for qualifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 273: E214-E223.
10. Mitrakou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G, Toft I, Mokan M, Strumph P, Pimenta W, Veneman T, Jenssen T, Bolli G, Korytkowski M, Yki-Jarvinen H, Gerich J. Simultaneous assessment of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Using a hyperglycaemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 379-382.
11. Bergman RN, Hope ID, Yang YJ, Watanabe RM, Meador MA, Youn JH, Ader M.: Assessment of Insulin Sensitivity In Vivo: A Critical Review, *Diabetes / Metabolism Reviews* 1989; 5: 411-429.
12. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:2402-2410.
13. Himsworth HP. Diabetes Mellitus: its differentiation into insulin- sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;I:127-130.
14. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Inv* 1960; 39: 1157-1175.
15. Andres R, Swerdloff S, Rozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In Skeggs, LT, Jr (ed) *Automation in Analytical Chemistry*, 1966; 486-491. Madiad, New York.
16. Sherwin RS, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M, Andres R. A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Inv*. 1974; 53:1481-1492.
17. Karam JH. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In *Basic and Clinical Endocrinology*. Greenspan F, Strewler GJ. 5<sup>th</sup> Edition, Appleton and Lange, 1997, 596-602.

18. Felig Ph, Bergman M. The Endocrine Pancreas: Diabetes Mellitus. In *Endocrinology and Metabolism*, Felig Ph, Baxter GD, Frohman LA. 3d Edition, McGraw Hill, 1995, 1128-1146.
19. Brandenburg D. Insulin-structure, function and design. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1999; Suppl 2: S6-S12.
20. Dunne MJ. Ions, genes and insulin release: from basic science to clinical disease. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 91-104.
21. Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipelleers DG. Glucose sensing in pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes* 2001; 50: 1-11.
22. Kido Y, Nakae J, Accili D. The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86 (3): 972-979.
23. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Inv* 2000; 106: 165-169.
24. Carvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. In *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 7: 785-873.
25. De Meyts P, Urso B, Christoffersen CT, Shymko RM. Mechanism of insulin and IGF-1 receptor activation and signal transduction specificity. Receptor dimer cross-linking, bell-shaped curves, and sustained versus transient signaling. *Ann NY Acad Sci* 1995; 766: 388-401.
26. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-40.
27. White MF, Maron R, Kahn CR. Insulin rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of a Mr 185,000 protein in intact cells. *Nature* 1985; 318:183-186.
28. White MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and interleukine signaling. *Mol Cell Biochem* 1998; 182:3-11.
29. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Hayakawa T, Terauchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S, Sakura H, Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate -1. *Nature* 1994; 372:182-186.
30. Withers DJ, Sanchez-Gutierrez J, Towery H, Burks J, Rens JM, Previs S, Zhang Y, Bernal D, Pons S, Shulman GI, Bonner-Weir S, White MF. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391:900-904.
31. Liu SCH, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Insulin receptor substrate -3 is not essential for growth or glucose homeostasis. *J Biol Chem* 1999; 274: 18093-18099.
32. Fantin VR, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E127-E133.
33. Itoh M, Yoshida Y, Nishida K, Narimatsu M, Hibi M, Hirano T. Role of Gab 1 in heart, placenta and skin development and growth factor- and cytokine-induced extracellular signal-regulated kinase mitogen activated protein kinase activation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3695-3704.
34. Isakoff SJ, Taha C, Rose E, Marcusohn J, Klip A, Skolnik EY. The inability of phosphatidylinositol 3-kinase activation to stimulate GLUT 4 translocation indicates additional signaling pathways are required for insulin stimulated glucose uptake. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:10247-10251.



35. Terauchi Y, Tsuji Y, Satoh S, Minoura H, Murakami K, Okumo A, Inukai K, Asano T, Kaburagi Y, Ueki K, Nakajima H, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Sekihara H, Yin Y, Barret JC, Oda H, Ishikawa T, Akanuma Y, Komuro I, Susuki M, Yamamura K, Kodama T, Susuki H, Kadowaki T. Increased insulin sensitivity and hypoglycaemia in mice lacking the p85  $\alpha$  subunit of phosphoinositide 3-kinase. *Nat Genet* 1999; 21:230-235.
36. Ribon V, Saltiel AR. Insulin stimulates tyrosine phosphorylation of the proto-oncogene product of c-CBL in 3L3-L1 adipocytes. *Biochem J* 1997; 324:839-845.
37. Ribon V, Johnson JH, Camp HS, Saltiel AR. Thiazolidinediones and insulin resistance: peroxisome proliferator activated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14751-14756.
38. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.
39. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, Normandin D, Cheng A, Himms-Hagen J, Chan CC, Ramachandran C, Gresser MJ, Tremblay ML, Kennedy BP. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase -1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-1548.
40. Ferrannini E, Galvan AQ, Castaldelli A, Camastra S, Sironi AM, Toschi E, Baldi S, Frascerra S, Monzani F, Antonelli A, Nannipieri M, Mari A, Seghieri G, Natali A. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Inv* 1999; 29: 842-52.
41. Newsholme EA, Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; Suppl 2: S122-134.
42. Andres R, Baltzan M, Cader G, Zierler K. Effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man. *J Clin Inv*, 1962; 41:108-115.
43. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Falloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Inv* 1975; 55:845-855.
44. Trovati M, Massucco P, Anfossi G, cava lot F, Mularoni E, mattiello L, Rocca G, Emanuelli G. Insulin influences the renin-angiotensin-aldosterone system in humans. *Metabolism* 1989; 38:501-503.
45. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29: 498-502.
46. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory m. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14:367-74.
47. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sirom AM, Frascerra S, Ciociano D, Ferrannini E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 1996;9:746-752.
48. Sowers JR, Draznin B. Insulin, cation metabolism and insulin resistance. *J Bas and Clin Physiol & Pharmacol* 1998; 9:223-233.

49. Sowers JR. Effects of insulin and IGF-1 on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism. *Diabetes* 1996; 45:S47-S51.
50. Kahn AM, Husid A, Allen JC, Seidel CL, Song T. Insulin acutely inhibits cultured smooth muscle cell contraction by a nitric oxide synthase-dependent pathway. *Hypertension* 1997; 30:929-933.
51. Trovarti M, Anfossi G. Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin effects on cultured vascular smooth muscle cells. *Diabetologia* 1998; 41:609-22.
52. Baldi S, Natali A, Buzzigoli G, Quinones Galvan A, Sironi AM, Ferrannini E. in vivo effect of insulin on intracellular calcium concentrations: relation to insulin resistance. *Metabolism* 1996; 45:1402-7.
53. Zierler K. Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle. *Am J Physiol* 1959;197:515-23.
54. Wu FS, Rogus E, Zierler K. Insulin depolarization of skeletal muscle in absence of external  $\text{Na}^+$ . *Diabetes* 1989; 38:333-7.
55. Gastaldelli A, Emdin M, Conforti F, Camastra S, Ferrannini E. Insulin prolongs QTc interval in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: R2022-R2025.
56. Abramson DI, Schkloven N, Margolis MN, Mirsky IA. Influence of massive doses of insulin on peripheral blood flow in man. *Am J Physiol* 1939; 128: 124-132.
57. Page MM, Smith RBW, Watkins PG. Cardiovascular effects of insulin. *Br Med J* 1976; 1:430-32.
58. Page MM, Watkins PG. Provocation of postural hypotension by insulin. *Diabetes* 1976; 25:90-95.
59. Lucas CP, Estigarribia GA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 7:702-706.
60. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagainais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinaemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-57.
61. Laasko M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decrease effect of insulin to stimulate blood flow in obese man: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Inv* 1990; 85: 1844-1852.
62. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliot HL, McConnell J. Insulin as a vascular hormone: Implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:175-184.
63. Yki-Jarvinen H, Utriainen. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology. *Diabetologia* 1998; 41: 369-379.
64. Baron AD. Cardiovascular actions of insulin in humans. Implications for insulin sensitivity and vascular tone. In *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7:961-87.
65. Steinberg HO, Paradissi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000; 49: 1231-1238.
66. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicol P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Inv* 1994; 94:2511-15.

67. Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL, Mann GE. Activation of the L-arginine transport (system  $y^+$ ) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in endothelial cells. *J Physiol* 1996; 490:775-81.
68. Han S, Ouchi Y, Karaki H, Orimo H. Inhibitory effects of insulin on cytosolic  $Ca^{2+}$  level and contraction in the rat aorta: Endothelium dependent and independent mechanisms. *Circ Res* 1995; 77:673-78.
69. Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J of Hypertension* 1999; 17:1517-1525.
70. Baron AD, Brechtel G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 1993;265:E61-E67.
71. Baron AD, Laasko M, Brechtel G, Hoitt B, Watt C, Edelman SV. Reduced postprandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1525-1533.
72. Renkin EM. Control of microcirculation and blood tissue exchange. In : Handbook of Physiology. The Cardiovascular system. Microcirculation. Bethesda, MD: *Am Physiol Soc*, 1983, vol IV, pt 2, ch 14,627-687.
73. Honing CR, Odoroff CL, Frierson JL. Capillary recruitment in exercise: rate, extent, uniformity and relation to blood flow. *Am J Physiol* 1980;238: H31-H42.
74. Baron AD, Tarshoby M, Hook G, Lazaridis EN, Cronin J, Johnson A, Steinberg HO. Interaction between insulin sensitivity and muscle perfusion on glucose uptake in human skeletal muscle. Evidence for capillary recruitment. *Diabetes* 2000; 49: 768-774.
75. Ferranini E, Mari A. How to measure Insulin sensitivity. *J of Hypertension* 1998; 16:895-906.
76. Laakso M. How good marker is insulin level for insulin resistance. *Am J Epidemiol* 1993;137: 959-965.
77. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-1470.
78. Haffner SM, Mieettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican Americans. *Diabetes* 1995; 44:1386-1391.
79. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jensen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301.
80. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy non-diabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23:171-5.
81. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diab Res Clin Pract* 1990;10: 167-175.
82. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M. Estimates of *in vivo* insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic clamp studies. *J Clin Endocrin Metab* 1989;68: 374-78.

83. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and euglycaemic clamp. *Diabetes* 1981; 30:387-392.
84. Shen S-W, Reaven GM, Farquhar IW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Inv* 1970; 49:2151-2160.
85. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, Abe Y. Glucose, insulin and somatostatin infusions for measurement of in vivo insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:1124-1127.
86. Bergman RN, Ader M, Finegood DT, Pacini G. Extrapancreatic effects of somatostatin infusion to increase glucose clearance. *Am J Physiol* 1984;247:E596-E602.
87. 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.
88. Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen Y-D, Sands RE, Pei D, Savage PJ, Bergman RN. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 1994; 43:1114-1121.
89. Horgaard A, Thyssen T.H.E. Clinical investigation into the effects of the intravenous injection of insulin. *Acta Med Scand* 1929; 72:92-95.
90. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and  $\beta$ -cell function in man. *Diabetologia* 1985; 28:401-411.
91. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: E667-E677.
92. Sherwin RS, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M, Andres R. A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Inv*. 1974; 53:1481-1492.
93. Sowers JR. Insulin and Insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29:691-699.
94. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;44:105-127.
95. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
96. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 713-718.
97. Ginsberg HN. Insulin Resistance and cardiovascular disease. *J Clin Inv* 2000;106: 453-458.
98. Dixon JL, Ginsberg HN. Regulation of hepatic secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins: information obtained from cultured liver cells. *J Lipid Res* 1993; 34:167-179.
99. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, Kotite L, Kunitake ST, Havel RJ, Kane JP. Triglyceride rich lipoproteins isolated by selected affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1767-1774.

100. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1829-1838.
101. Austin MA, King MD, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
102. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997; 95:69-75.
103. Ferrannini E, Buzzigoli C, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedvinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-57.
104. Shen DC, Shieh SM, Wu DA, Reaven GM. Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580-83.
105. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-381.
106. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenszer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47:1643-1649.
107. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Insulin stimulated glucose utilization and borderline hypertension in young adult blacks. *Hypertension* 1993; 22:18-25.
108. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, DeGrueter M, Ravussin E, Fuowler WC, Bennett PH, Howard BV. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324:733-9.
109. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
110. Alfonso L, Edelson G, Sowers JR. Metabolic abnormalities in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 219-223.
111. Miller GJ. Lipoproteins and thrombosis: effects of lipid lowering. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 38-42.
112. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor I levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34:457-462.
113. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients - relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989; 61:370-373.
114. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PWF. Hyperinsulinemia, hyperglycaemia and impaired homeostasis. The Framingham offspring Study. *JAMA* 2000; 283:221-228.
115. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-1563.

116. Francis RB Jr, Kawanishi D, Baruch T, Mahrer P, Rahimtoola S, Feinstein DI. Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. *Am Heart J* 1988; 115:776-780.
117. Held C, Hjemdahl P, Rehnqvist N, Wallen NH, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Wiman B. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol: results from the Angina Prognosis Study in Stockholm. *Circulation* 1997; 95:2380-2386.
118. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, Efendic S, Nilsson J, Wiman B, Hamsten A. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998; 19: 402-410.
119. Kohler HD, Grant PJ. Plasminogen-Activator inhibitor type 1 and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
120. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, Manoussakis S, Handanis S, Zairis M, Dadiotis L, Foussas S. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an acute coronary event in diabetic patients. *Clin Cardiol* 2000; 23:160-64.
121. Isomma B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
122. Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, Ciociaro D, Ferrannini E, Natali A. Insulin resistance and microalbuminuric hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension*. 1995; 26:789-795.
123. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakson M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator of coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837.
124. Metcalf TH, Nolan B, Henry M, Cronin C, Baker H, Greely G. Microalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus relates to nocturnal systolic blood pressure. *Am J Med* 1997; 102:531-535.
125. Jensen JS, Borch-Jensen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Science* 1995; 88:629-633.
126. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Resear* 1997; 34:55-68.
127. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction. A Clinical Perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36-52.
128. Σταματελόπουλος ΣΦ. Καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία του Ενδοθηλίου. *Καρδιολογικά Θέματα* 1999; 225-234.
129. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
130. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 369: 39-48.
131. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Inv* 1996; 97: 2601-2610.

132. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-5
133. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael HM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SE. Impaired endothelium dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2111-2115.
134. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas o, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-2155.
135. Kubo D, Rector TC, Williams RE, Heifritz SM, Bank AJ. Endothelium dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84:1589-96.
136. Chen NG, Holmes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3485-3489.
137. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999; 22: 1865-1870.
138. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals. Role of adipose tissue. *Diabetes Care* 2001; 24: 1961-1966.
139. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, Hypertension and cardiovascular disease. An update. *Hypertension* 2001;37:1053-59.
140. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension* 2001; 37:1047-1052.
141. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DTh. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Hear Fail* 2001; 3: 517-526.
142. Kanety H, Feinstein R, Papa M, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced phosphorylation of the insulin receptor substrate-1 (IRS-1). *J Biol Chem* 1995; 270: 23780-84.
143. Peraldi P, Spiegelaman B. TNF- $\alpha$  and insulin resistance: summary and future prospects. *Molecular and cellular biochemistry* 1998; 182: 169-175.
144. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Inv* 2000; 106: 473-481.
145. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukine-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280 : E745-E751.
146. Yang YJ, Hope ID, Ader M, Bergman RN. Insulin transport across capillaries is rate limiting for insulin action in dogs. *J Clin Inv* 1989; 84: 1620-8.
147. Poulin RA, Steil GM, Moore DM, Ader M, Bergman RN. Dynamics of glucose production and uptake are more closely related to insulin in hindlimb lymph than in thoracic duct lymph. *Diabetes* 1994; 43: 180 – 90.
148. Castillo C, Bogardus C, Bergman R, Thuillez P, Lillioja S. Interstitial insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men. *J Clin Inv* 1994; 93:10-6.

149. Miles PDG, Li S, Hart M, Romeo O, Cheng J, Cohen A, Raafat K, Moosa AR, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in experimental hyperinsulinemic dogs. *J Clin Inv* 1998; 101: 202-211.
150. Katovich MJ, Pachori A. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin. *Diab Obes Metab* 2000;2:3-14.
151. 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* 1979; 2: 131-41.
152. Pyorala M, Miettinen H, Laasko M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. *Circulation* 1998; 98: 398-404.
153. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-60.
154. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34:356-61.
155. Despres J.P, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
156. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin Sensitivity and Atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93:1809-1817.
157. Hattori MA, Kasai K, Nakamura T, Emoto T, Shimodi SI. Effect of glucose and insulin on immunoreactive endothelin-1 release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Metabolism* 1991; 40: 165-169.
158. Pearson G, Robinson F, Beers – Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-Activated Protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001; 22:153-183.
159. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
160. Yudkin JS, May M, Elwood P, Yarnell JW, Greenwood R, Davey Smith G. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia* 2002; 45:327-336.
161. Ferranini E, Santoro D, Bonadonna R, Natali A, Parody O, Camici PG. Metabolic and haemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993; 237:E214-E223.
162. Quinones-Galvan A, Ferranini E. Metabolic effects of glucose-insulin infusions: myocardium and whole body. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2001; 4: 157-163.
163. McNulty PH. Comparison of local and systemic effects of insulin on myocardial glucose extraction in ischemic heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H741-H747.



164. Natali A, Buzzigoli G, Taddei S, Santoro D, Cerri M, Pedrinelli R, Ferrannini E. Effects of insulin on haemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* 1990; 39:490-500.
165. Young LH, Dahl DM, Rauner D, Barrett EJ. Physiological hyperinsulinaemia inhibits myocardial protein degradation in vivo in canine heart. *Circ Res* 1992; 71: 393-400.
166. Depre C, Vanoverschelde JLJ, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999; 99:578-588.
167. Mayers PA. Gluconeogenesis and control of blood glucose. In *Harper's Biochemistry*, 24<sup>th</sup> ed, 1996; 194-204, Appleton & Lange.
168. Schaeffer JE. Fatty acid transport: the roads taken. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282: E239-E246.
169. McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem* 1997; 244: 1-14.
170. Kelley DE, Mandarino JL. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. A reexamination. *Diabetes* 2000; 49: 677-683.
171. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201-229.
172. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
173. O'Connell JB, Bristow M. Economic impact of heart failure in the United States: Time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1993; 13: S107-S112.
174. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248-254.
175. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577-585.
176. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig h, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:1751-1759.
177. Duscka BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, Phippen AM, Brawner CA, Blank JM, Annex BH. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism of exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1956-1963.
178. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100:999-1008.
179. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
180. Τουρνής Σ, Χριστοδούλου Ι, Καλδρυμίδης Φ. Νοσήματα ενδοκρινών αδένων και σακχαρώδης διαβήτη. Εισ το "Η Πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη και των Επιπλοκών του". Υπευθ. Έκδοσης: Α.Μελιδώνης. 2001;Σελ. 151-184.

181. Marangou AG, Alford FP, Ward G, Liskaser F, Aitken PM, Weber KM, Boston RC, Best JD. Hormonal effects of norepinephrine on acute glucose disposal in humans: a minimal model analysis. *Metabolism* 1988; 9:885-891.
182. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in Heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2652-2655.
183. Drexler H. Nitric oxide synthases in the failing human heart. A doubled – edged sword. *Circulation* 1999; 99:2972-2975.
184. Kapadia S, Dibbe Z, Kurrelmeyer K, Kalva D, Seta Y, Wang F, Bozkurt B, Oral h, Sivasubramanian N, Mann DL. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin* 1998; 16: 645-656.
185. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann OL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Cardiac Failure* 1996; 2: 243-249.
186. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:309-12.
187. Cicoira M, Dolger AP, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharm R, Al-Nasser FO, Coats AJ, Anker SD. High tumor necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001; 15: 80-86.
188. Ferrari R, Bechetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-1486.
189. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. An analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-2059.
190. Orus J, Roing E, Perez-Villa F, Pare C, Azqueta M, Filella X, Heras M, Sanz G. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 419-425.
191. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 3095-3101.
192. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, Koniavitou K, Coats AJ, Kremastinos DT. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:791-7.
193. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Munzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76: 13E-18E.
194. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Nabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, matsumoto T, Kinoshita M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 714-721.
195. Tsigos C, Papanikolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose dependent effects of recombinant human interleukin –6 on glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82: 4167-4170.

196. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effect of growth hormone in insulin action in man. Mechanism of insulin resistance, impaired suppression of glucose production and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982; 31: 663-669.
197. Cuneo CR. GH and cardiac failure. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 4635-4637.
198. Napoli R, Guardasole V, Matarazzo M, Palmieri EA, Oliviero U, Fasio S, Sacca L. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:90-95.
199. Botker HE, Wiggers H, Bottcher M, Christiansen JS, Nielsen TT, Cjedde A, Schmitz O. Short-term effects of growth hormone on myocardial glucose uptake in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E1053-E1059.
200. Sacca L. Growth hormone: a new therapy for heart failure? *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 217-231.
201. Broglio F, Fubini A, Morello M, Arvat E, Aimaretti G, Gianotti L, Boghen MF, Deghenghi L, Chigo E. Activity of GH/IGF-1 axis in patients with dialted cardiomyopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:417-430.
202. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, Strasburger CJ, Hooper J, Pool- Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Deficient insulin – like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 393-397.
203. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1689-1697.
204. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
205. Sindelka G, Widimsky J, Haas T, Prazny M, Hilgertova J, Skrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000 ;108: 21-25.
206. Ferner RE. Drug induced diabetes. In *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 6: 849-866.
207. Gress TW, Nieto J, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
208. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Newsholme EA. Effect of the diuretic furosemide on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Diabetologia* 1988; 31: 58-61.
209. Jacobs D, Mookerjee B, Jung C. Furosemide inhibits glucose transport in isolated rat adipocytes via direct inactivation of carrier proteins. *J Clin Invest* 1984; 74: 1679-1685.
210. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Tountas C, Raptis S, Newsholme EA. Furosemide decreases the sensitivity of glucose transport to insulin in skeletal muscle in vitro. *Eur J Endocrinol* 1998 ;139 : 118-122.
211. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure. *Br Heart J* 1994; 72:S36-S39.
212. Wilson JR. Exercise intolerance in heart failure. Importance of skeletal muscle. *Circulation* 1995; 91:559-561.

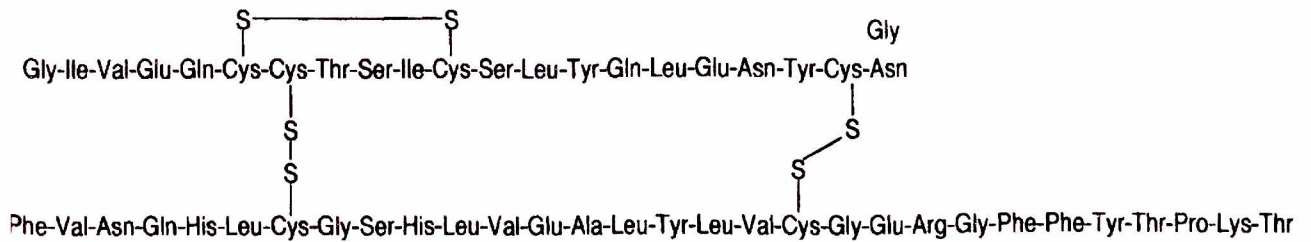
213. Duscka BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, Phippen AM, Brawner CA, Blank JM, Annex BH. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism of exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1956-1963.
214. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989; 79:324-329.
215. Coats JS, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, darey P, Ormerod O, Forfar C. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:2119-2131.
216. Vescovo G, Liberta LD, Serafini F, Leprotti C, Facchin L, Volterrani M, Ceconi C, Ambrosio GB. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure. Correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation* 1998; 98: 1742-1749.
217. Matthaehi S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000; 21:585-618.
218. Marin P, Andersson B, Krotkiewski M, Bjorntorp P. Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:382-386.
219. Nyholm B, Qu Z, Kaal A, Pedersen SB, Gravholt CH, Andersen JL, Satlin B, Schmitz O. Evidence of an increased number of type Iib muscle fibers in insulin resistant first degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1822-1828.
220. Poehlman ET, Dvorak RV, Denino WF, Brochu M, Ades PA. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in non-obese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 2463-2468.
221. Goodyear LJ, Hirshman MF, Valyou PM, Horton ES. Glucose transporter number, function and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. *Diabetes* 1992; 41: 1091-1099.
222. Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle in man: adaptive response to exercise. *J Physiol* 1977; 270:677-690.
223. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, Mueckler M, Sovijarvi A, Koivisto VA. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (glut-4) concentrations and glycogen synthase activity. *J Clin Inv* 1993; 92:1623-1631.
224. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. 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* 1998; 15: 539-553.
225. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18: 507-513.
226. Cass Principal Investigator and their Associates: Coronary Artery Surgery Study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery, survival data. *Circulation* 1983; 68:939-950.

227. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol concentration in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 6: 499-502.
228. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance by serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
229. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, Ritz E. Insulin resistance and hyperinsulinaemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1343-1347.
230. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8: 107-14.
231. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, Haymond M, Gerich J. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol* 1985;248:E593-E601.
232. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser R, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovascular research* 1999; 42: 246-253.
233. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989;321: 868-873.
234. Colfer HT, Ribner HS, Gradman A, Hughes CV, Kapoor A, Laidlaw JC. Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure. The Benazepril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol* 2000; 70: 354-358.
235. Paternostro G, Camici PG, Lammerstma AA, Marinho N, Baliga RR, Kooner JS, Radda GK, Ferrannini E. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996; 98: 2094-2099.
236. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and Atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93:1809-1817.
237. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua T-P, Stevenson JC, Coats AJS. Serum uric acid levels as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-865.
238. Leyva F, Anker S, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WG, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814-1822.
239. Farquaharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106:221-226.
240. Ferner RE. Drug-induced diabetes. In *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism Clinics* 1992; 6:849-866.
241. Greenblatt DJ, Duhme DW, Allen MD, Koch-Weser J. Clinical toxicity of frusemide in hospitalized patients. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J* 1977; 94:6-13.

242. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002; 45: 623-634.
243. Bradley SJ, Kingwell BA, McConell GK. Nitric oxide synthase inhibition reduces leg glucose uptake but not blood flow during dynamic exercise in humans. *Diabetes* 1999; 48: 1815-1821.
244. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict CR, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201-1206.
245. Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J, Ruotsalainen U, Teras M, Voipio-Pulkki L-M, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Voipio-Pulkki L, Wegelius U, Yki-Järvinen H. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 1767-1774.
246. Van Obberghen E, Baron V, Delahaye I, Emanuelli B, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, Lebrun P, Mothe-Satney I, Peraldi P, Rocchi S, Sawka-Verhelle D, Tartare-Deckert S, Giudicelli J. Surfing the insulin signalling web. *Eur J Clin Inv* 2001;31: 966-977.

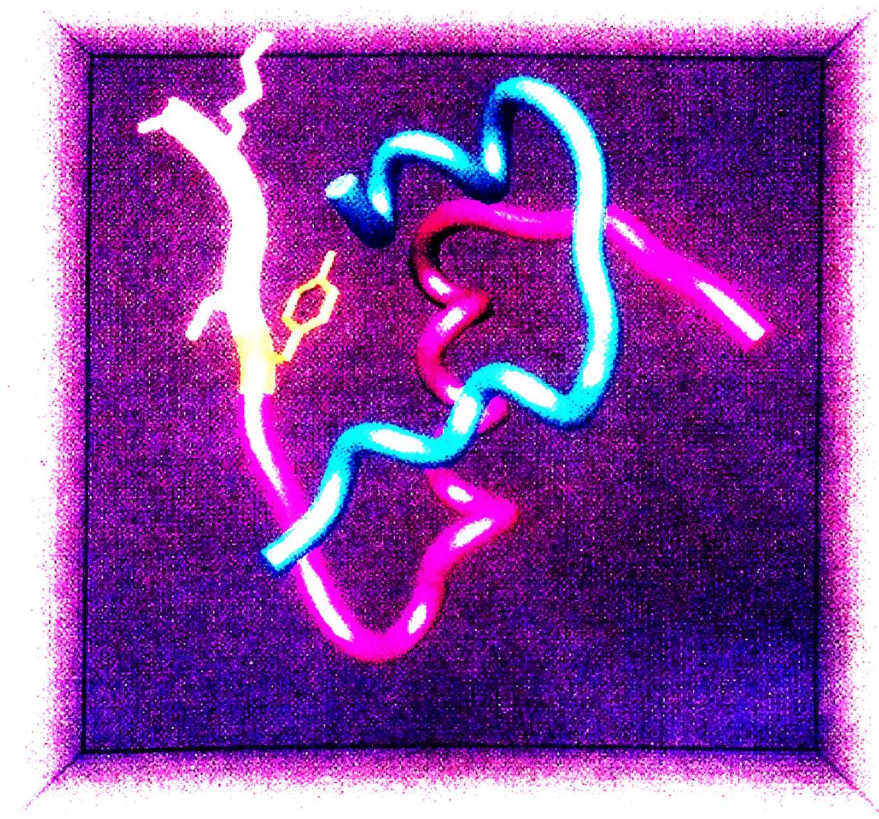
### 3.8. ΕΙΚΟΝΕΣ

**Εικόνα 1 :** Δομή της ινσουλίνης [19]



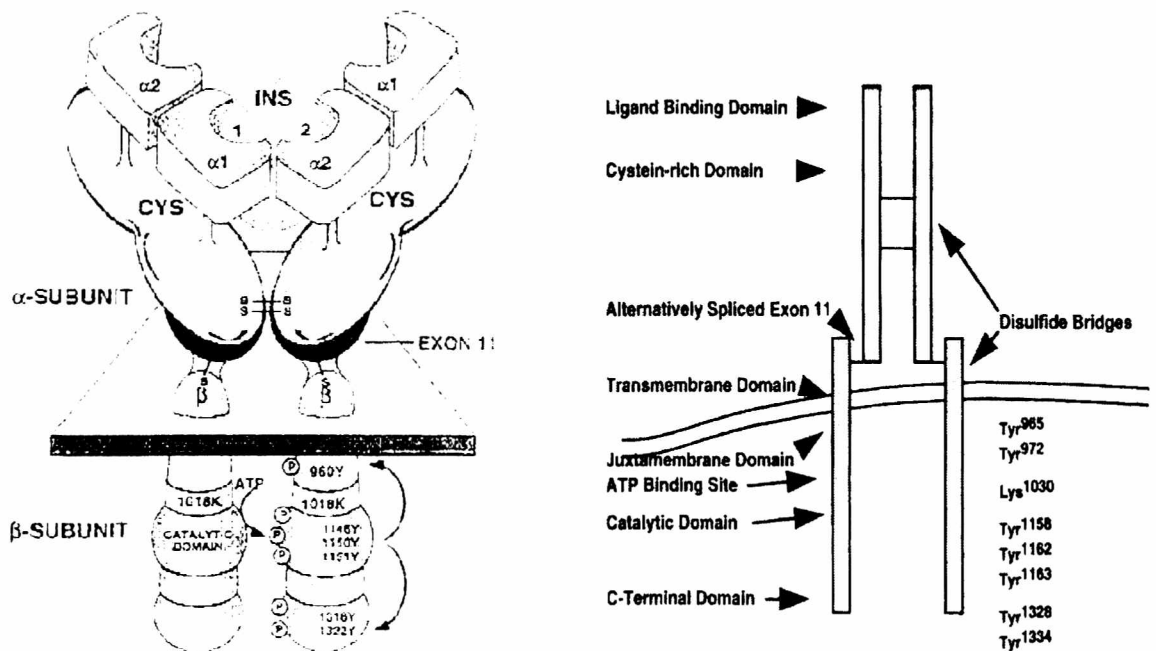
Brandenburg D. Insulin-structure, function and design. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1999;Suppl 2: S6-S12.

**Εικόνα 2:** Τριτοταγής δομή της ινσουλίνης [19]



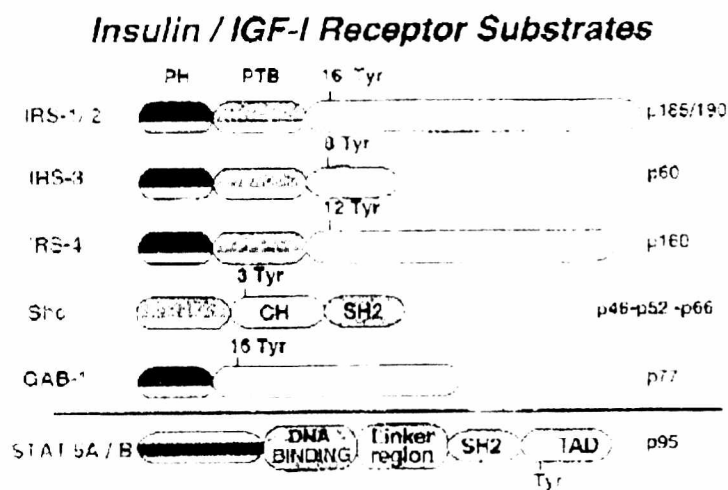
Brandenburg D. Insulin-structure, function and design. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1999;Suppl 2: S6-S12.

**Εικόνα 3:** Δομή του ινσουλινικού υποδοχέα [246, 22]



246. Obberghen E, Baron V, Delahaye I, Emanuelli B, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, Lebrun P, Mothe-Satney I, Peraldi P, Rocchi S, Sawka-Verhelle D, Tartare-Deckert S, Giudicelli J. Surfing the insulin signalling web. *Eur J Clin Inv* 2001;31: 966-977.
22. Kido Y, Nakae J, Accili D. The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86 (3): 972-979.

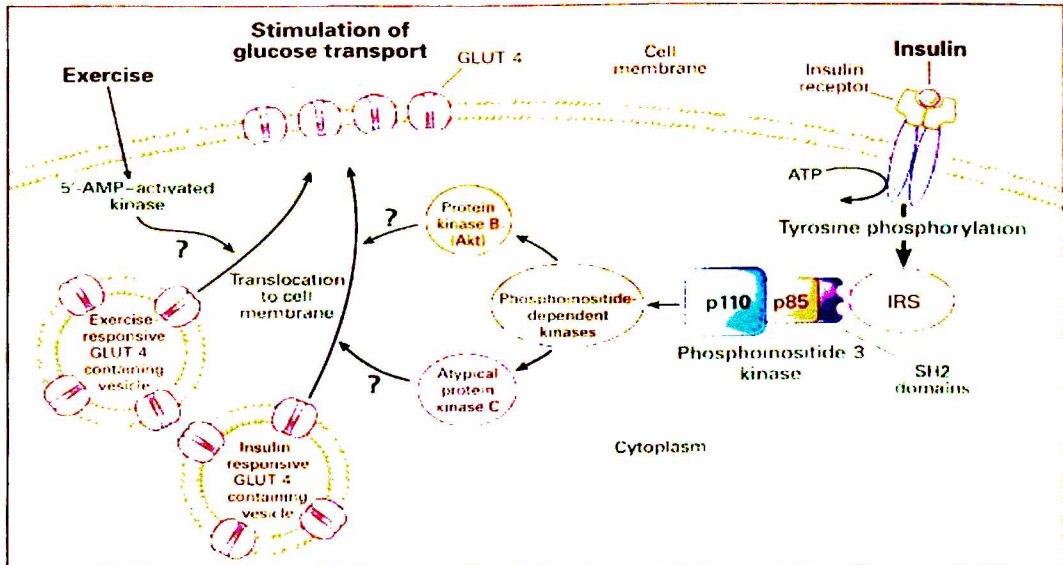
**Εικόνα 4 :** Υποστρώματα του ινσουλινικού υποδοχέα (IRS) [246]



- Van Obberghen E, Baron V, Delahaye L, Emanuelli B, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, Lebrun P, Mothe-Satney I, Peraldi P, Rocchi S, Sawka-Verhelle D, Tartare-Deckert S, Giudicelli J. Surfing the insulin signalling web. *Eur J Clin Inv* 2001;31: 966-977.

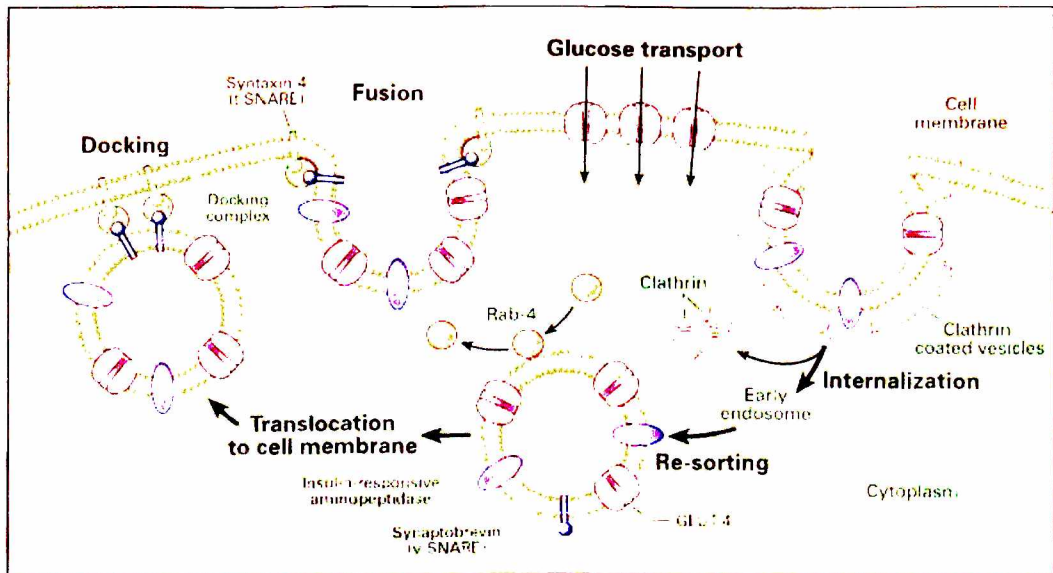


Εικόνα 5 : Ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης [38]



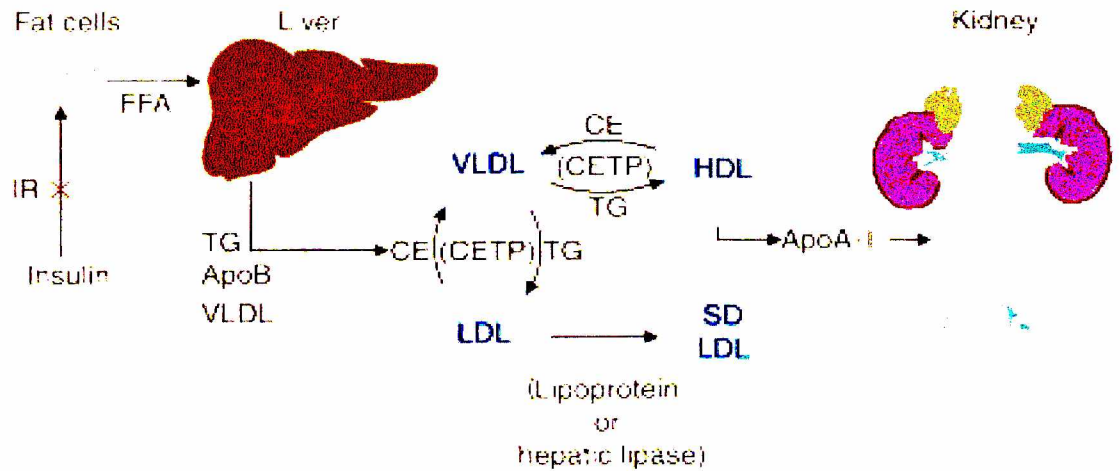
Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.

Εικόνα 6: Κινητοποίηση των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT 4) στην κυτταροπλασματική μεμβράνη [38].



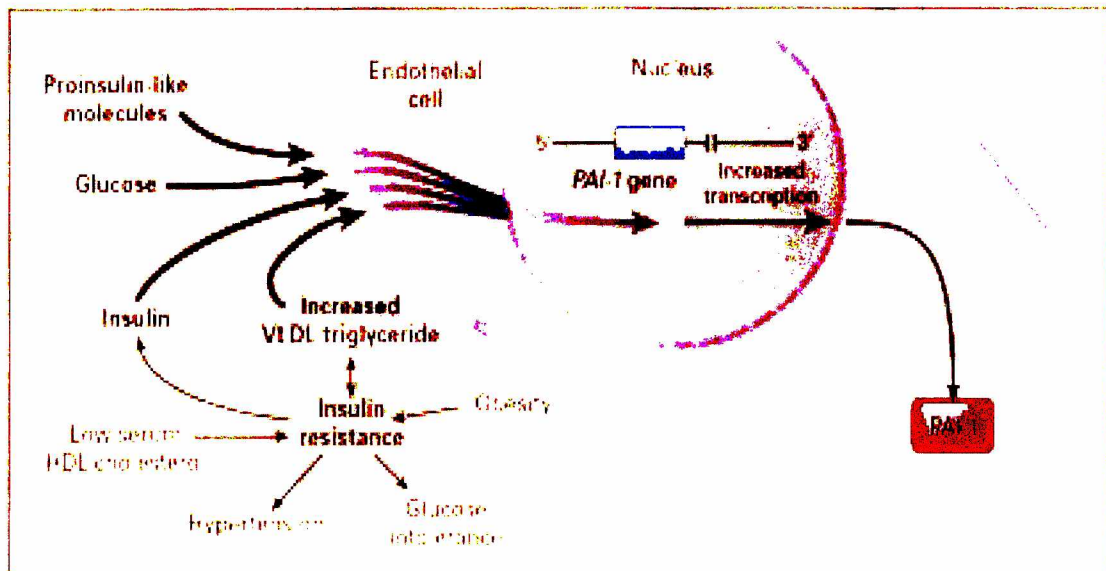
Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.

**Εικόνα 7 :** Αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία [97]



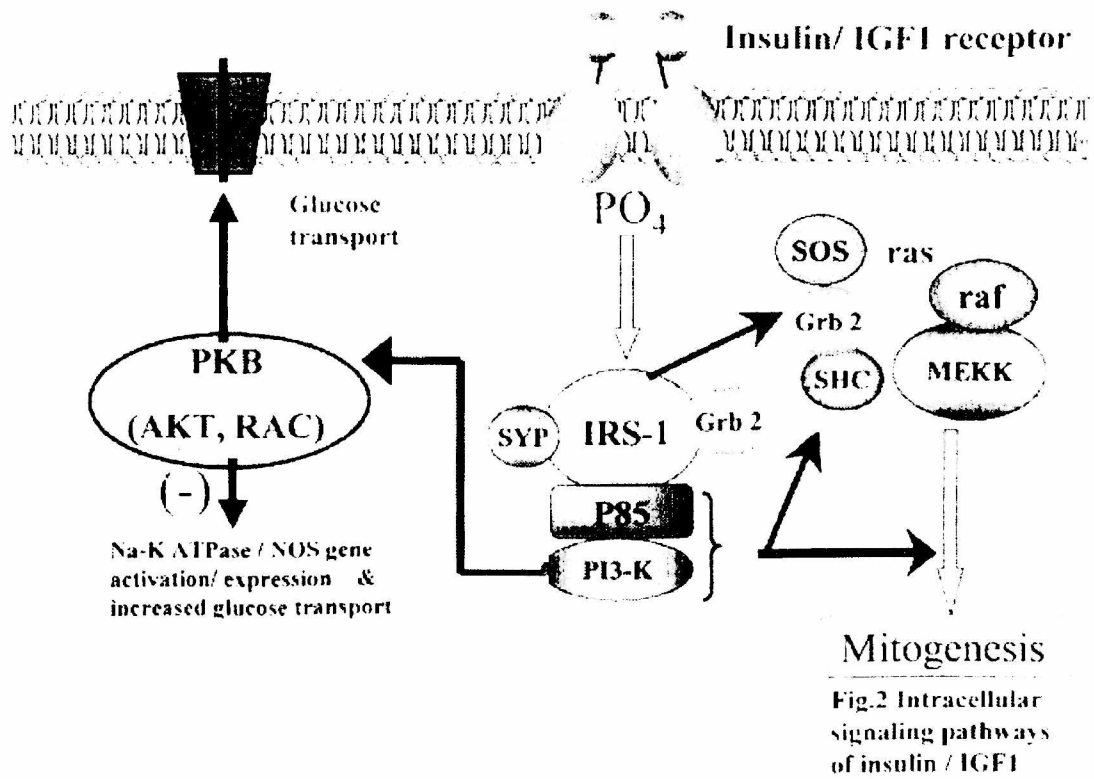
Ginsberg HN. Insulin Resistance and cardiovascular disease. *J Clin Inv* 2000;106: 453-458.

**Εικόνα 8 :** Σχέση PAI-1 και αντίστασης στην ινσουλίνη [119].



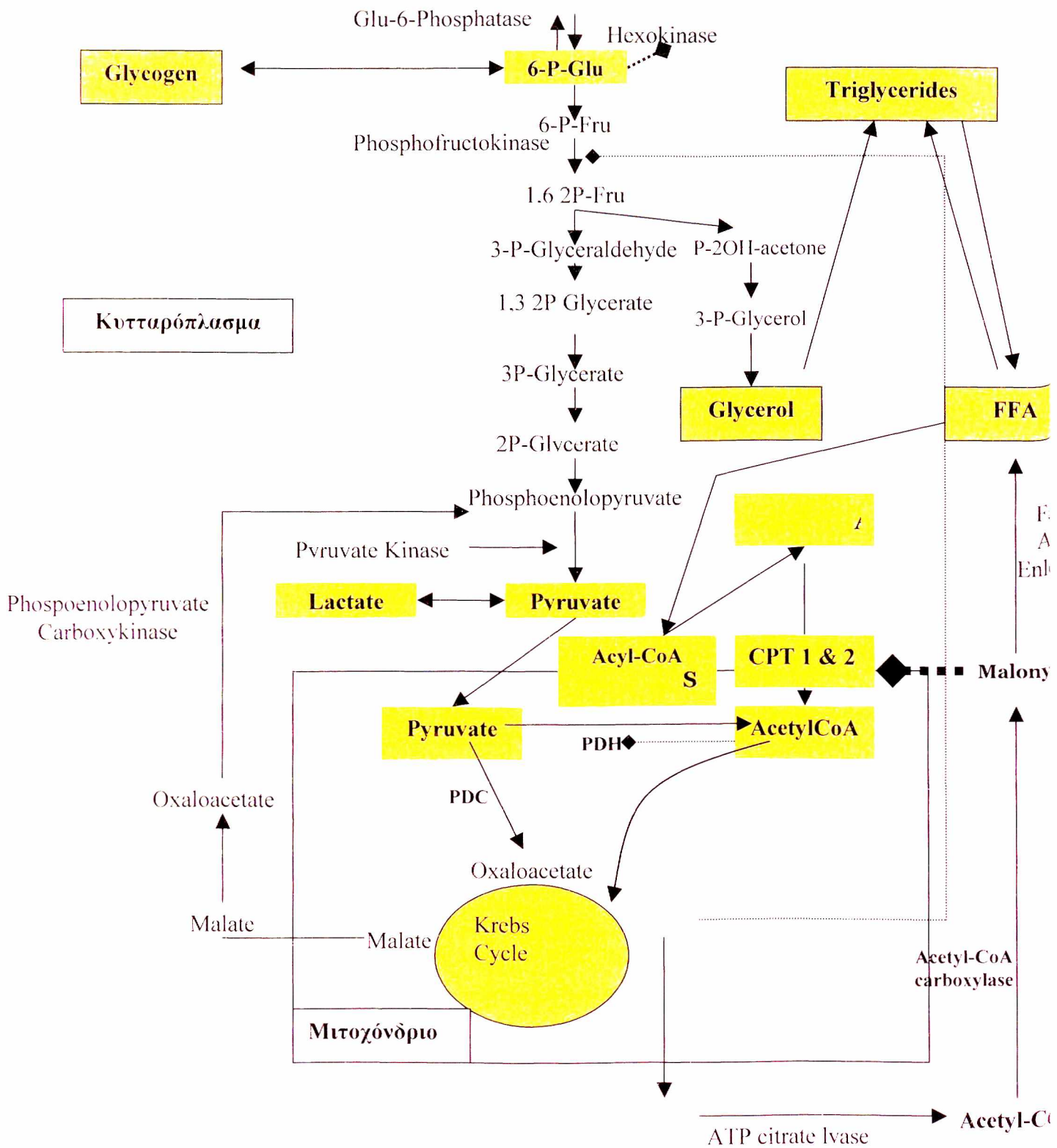
Kohler HD, Grant PJ. Plasminogen-Activator inhibitor type I and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.

Εικόνα 9 : Οδός της MAP –κινάσης [96]

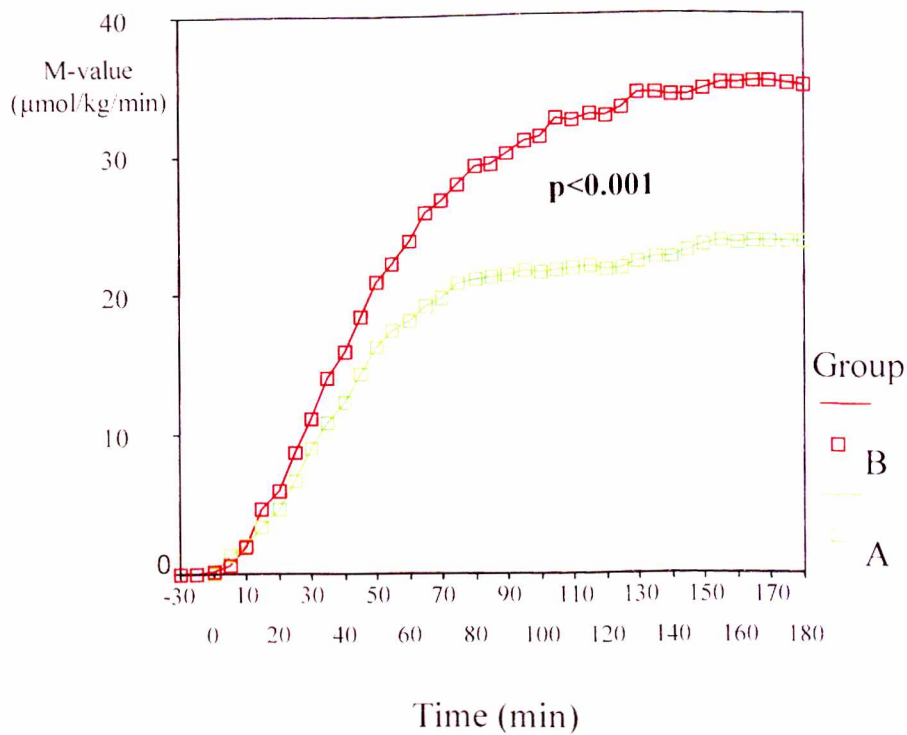


McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 713-718.

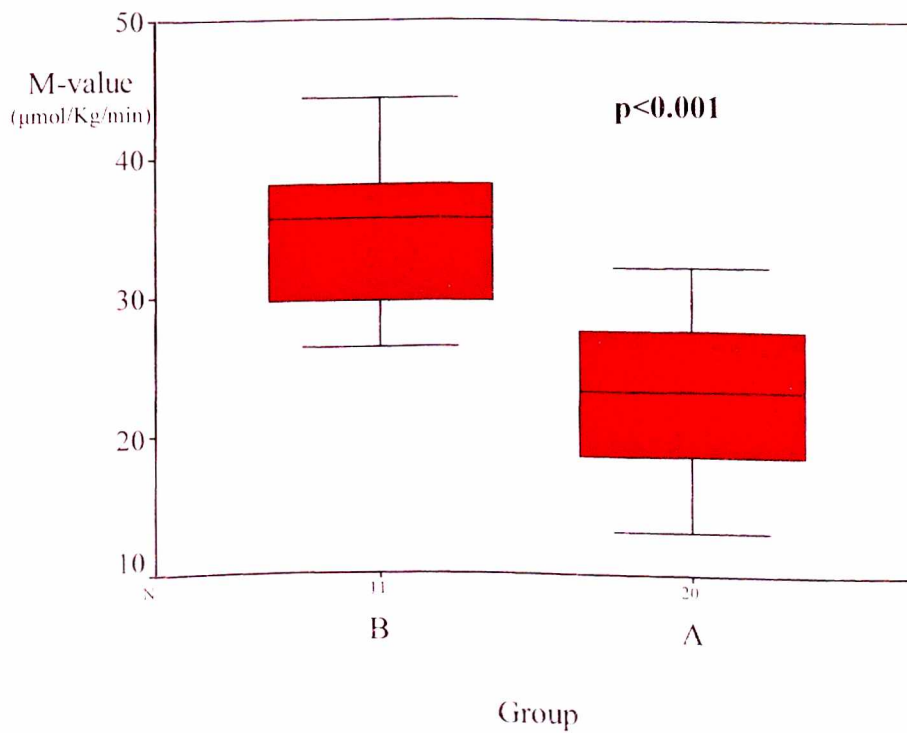
**Εικόνα 10 :** Αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοκυττάριου μεταβολισμού της γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA).



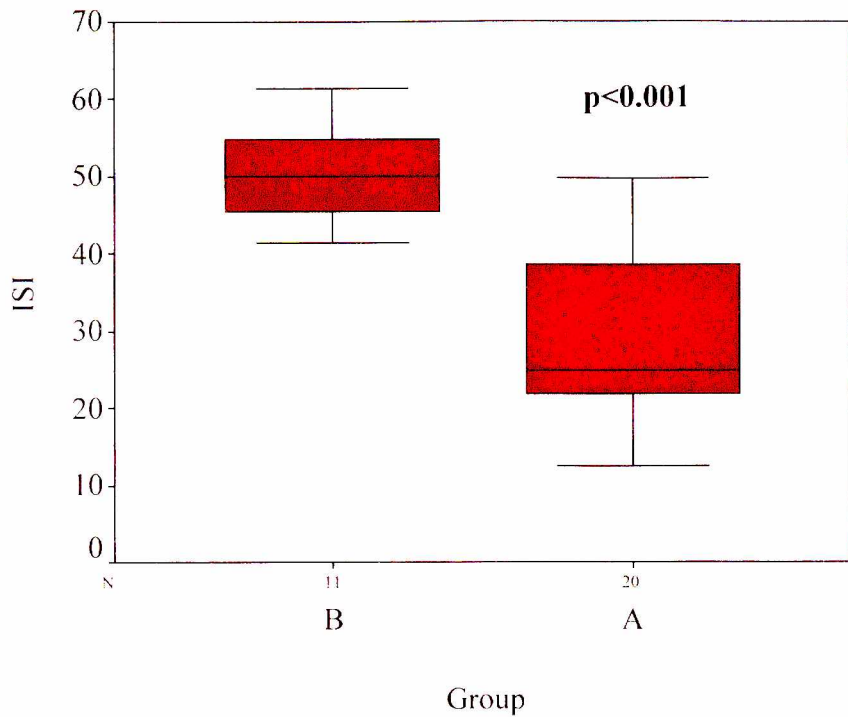
**Εικόνα 11:** Μέσος ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (M-value) στις δυο ομάδες



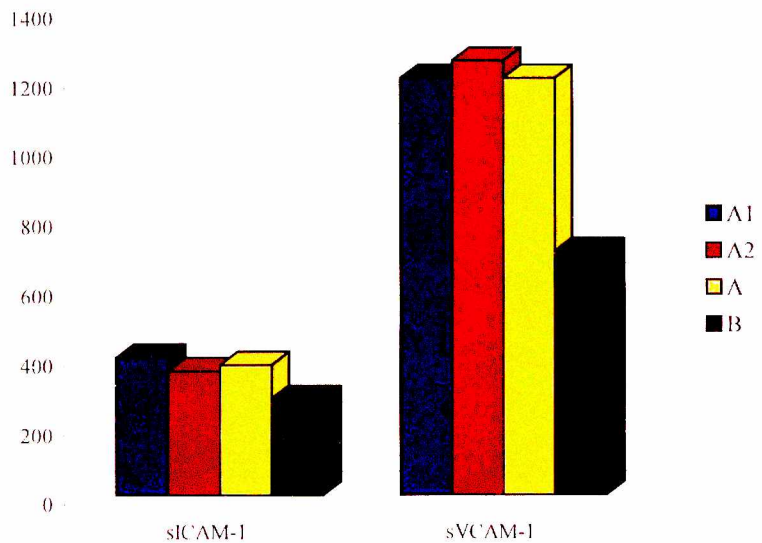
**Εικόνα 12:** Μέσος ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (M-value) στις δυο ομάδες



**Εικόνα 13:** Δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης (ISI) στις δυο ομάδες



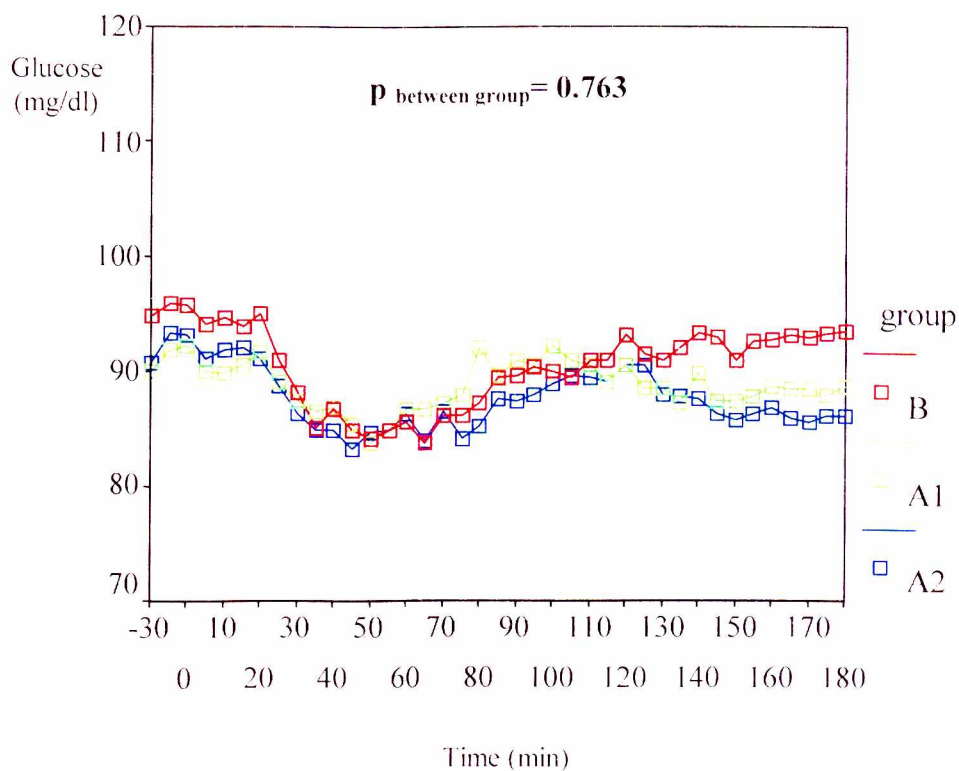
**Εικόνα 14 :** Επίπεδα μορίων προσκόλλησης στις τρεις ομάδες



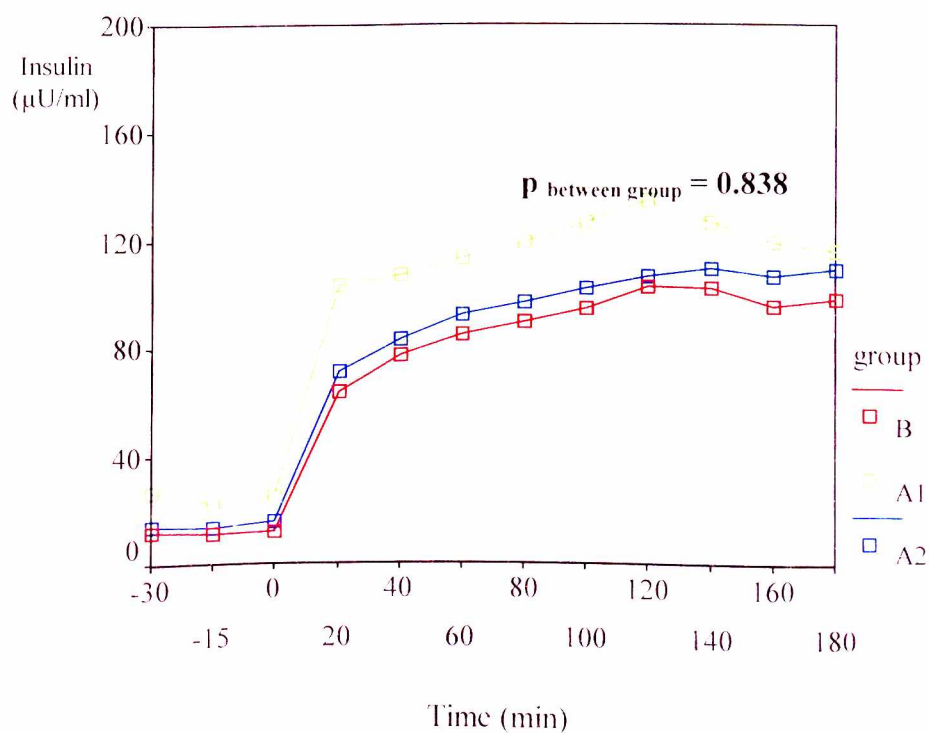
sICAM-1: A vs. B,  $p=0.01$ ,  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.018$ , A1 vs. A2,  $p=0.16$ , A1 vs. B,  $p=0.005$  and A2 vs. B,  $p=0.04$ .

sVCAM-1: A vs. B,  $p<0.001$ ,  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.001$ , A1 vs. A2,  $p=0.21$ , A1 vs. B,  $p=0.013$  and A2 vs. B,  $p<0.001$ .

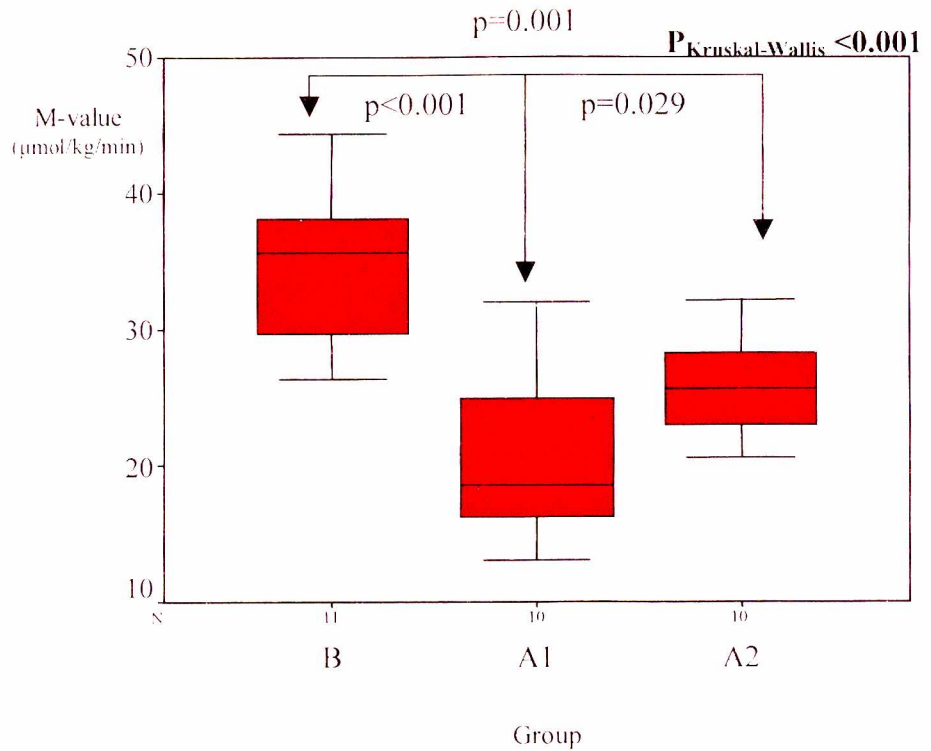
**Εικόνα 15:** Επίπεδα γλυκόζης στη διάρκεια του ευγλυκαιμικού clamp



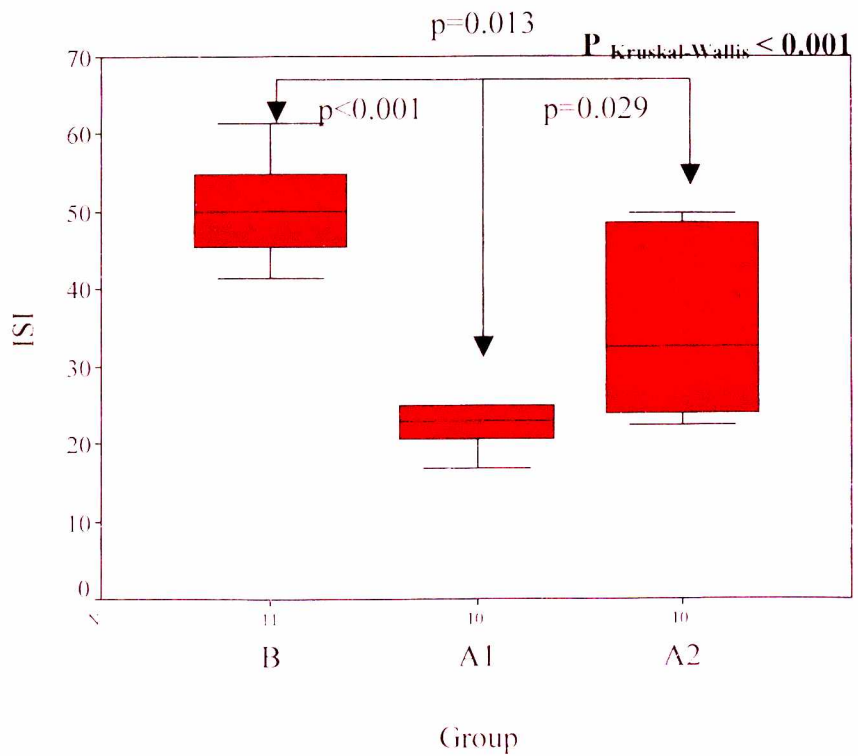
**Εικόνα 16:** Επίπεδα ινσουλίνης στη διάρκεια του ευγλυκαιμικού clamp



**Εικόνα 17:** Μέσος ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (M-value) ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία.

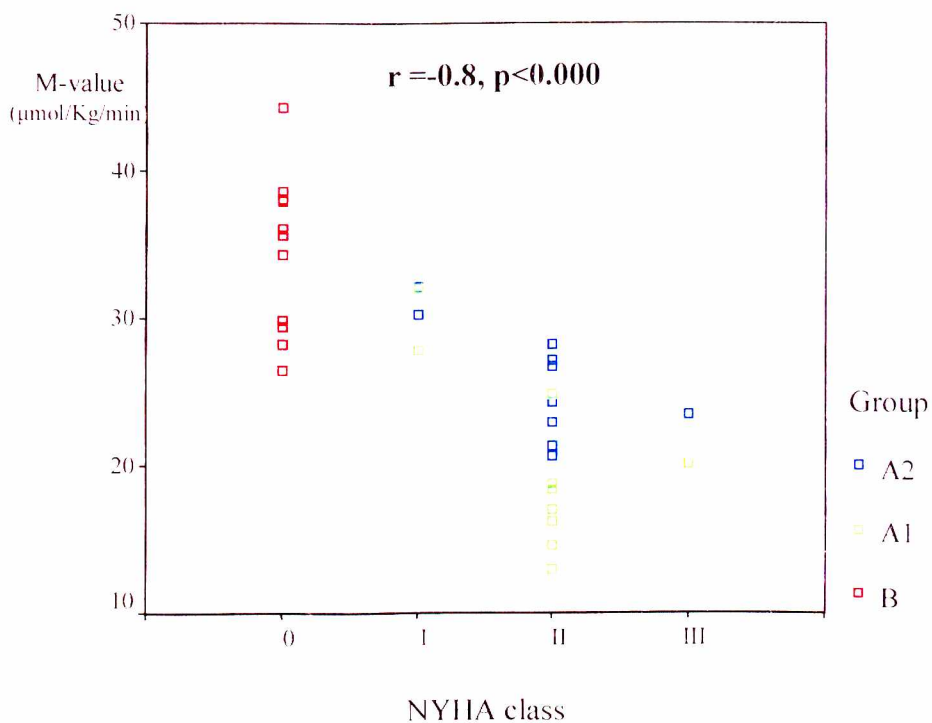


**Εικόνα 18:** Δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης (ISI) ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία

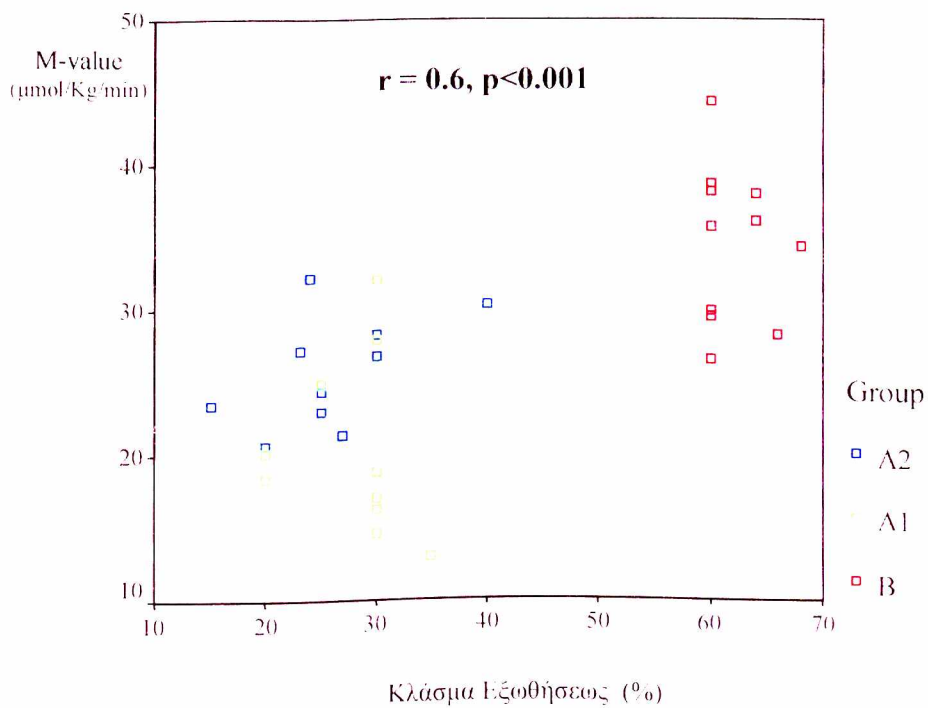




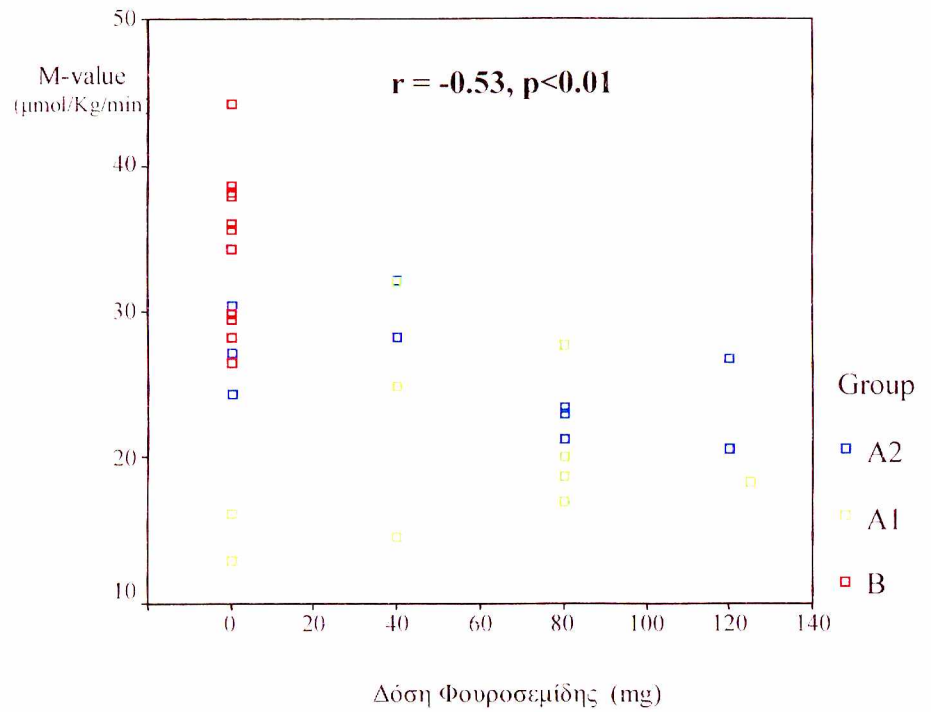
**Εικόνα 19 :** Συσχέτιση M-value με την κατηγορία κατά NYHA.



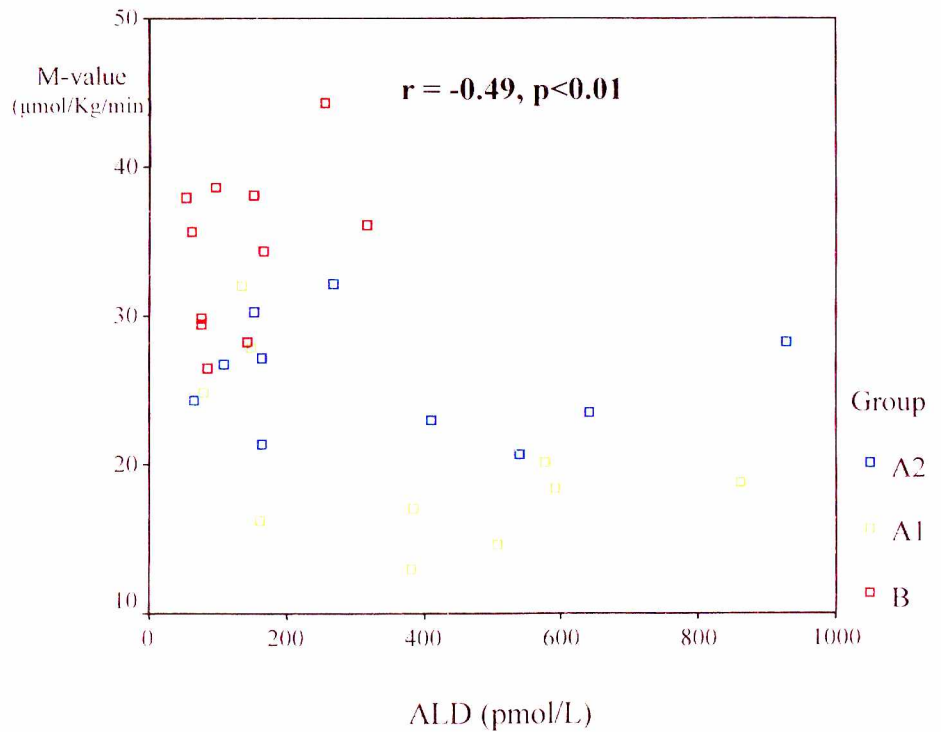
**Εικόνα 20:** Συσχέτιση M-value με το κλάσμα εξωθήσεως.



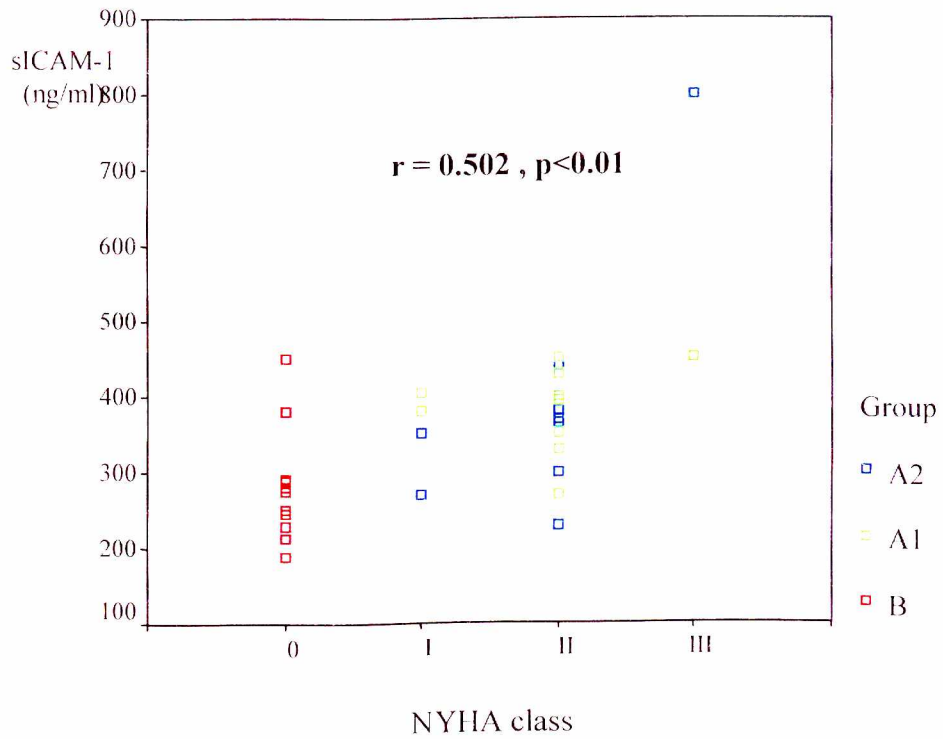
**Εικόνα 21:** Συσχέτιση M-value με τη δόση της φουροσεμίδης



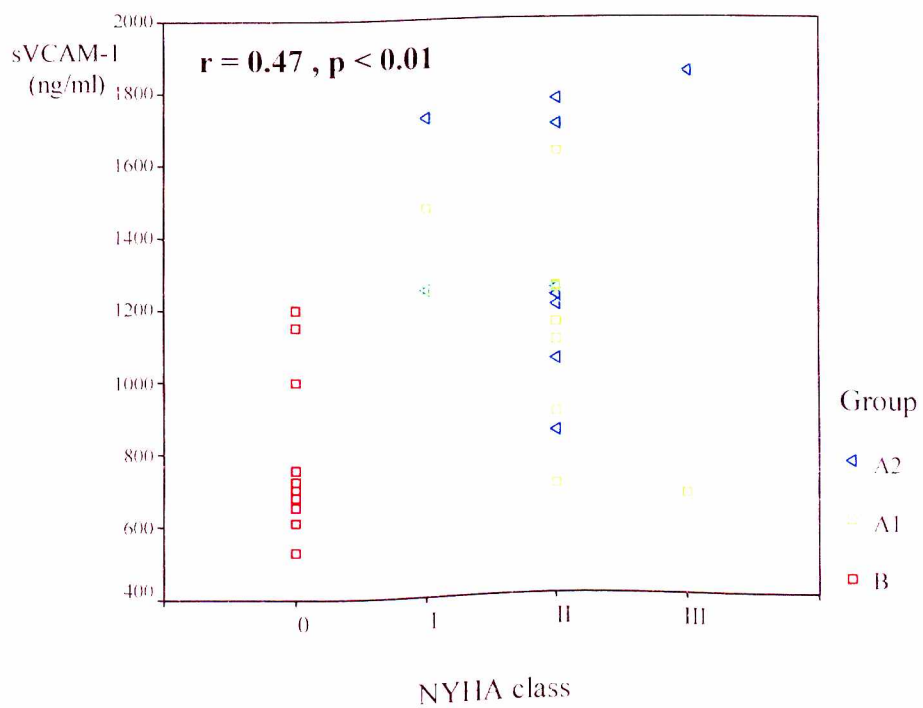
**Εικόνα 22:** Συσχέτιση M-value με τα επίπεδα αλδοστερόνης



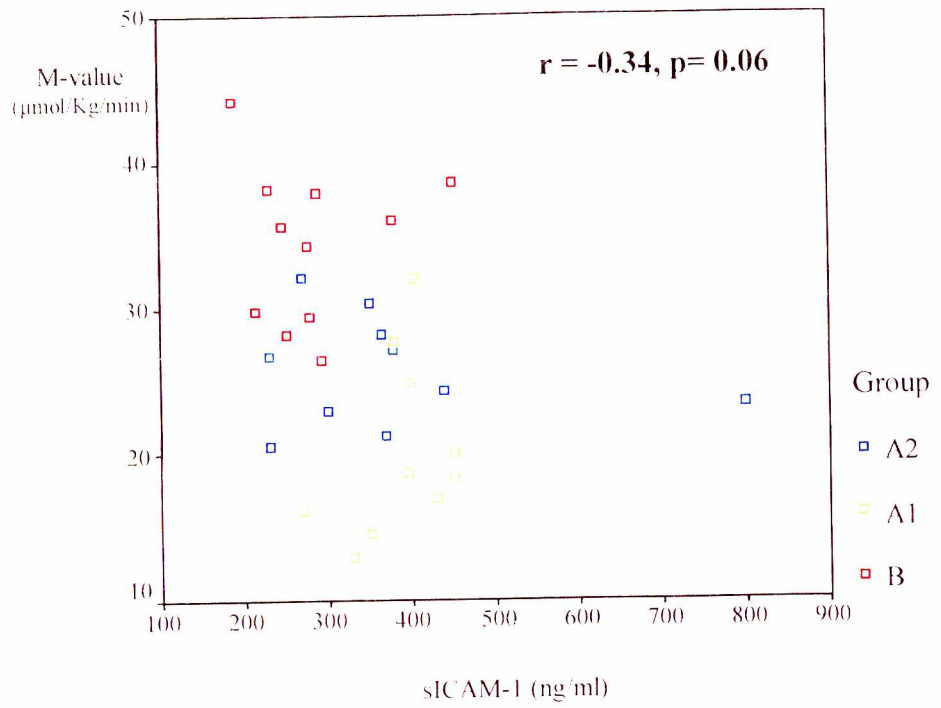
**Εικόνα 23:** Σύσχεση κατηγορίας ΝΥΗΑ με τα επίπεδα sICAM-1



**Εικόνα 24:** Σύσχεση κατηγορίας ΝΥΗΑ με τα επίπεδα sVCAM-1

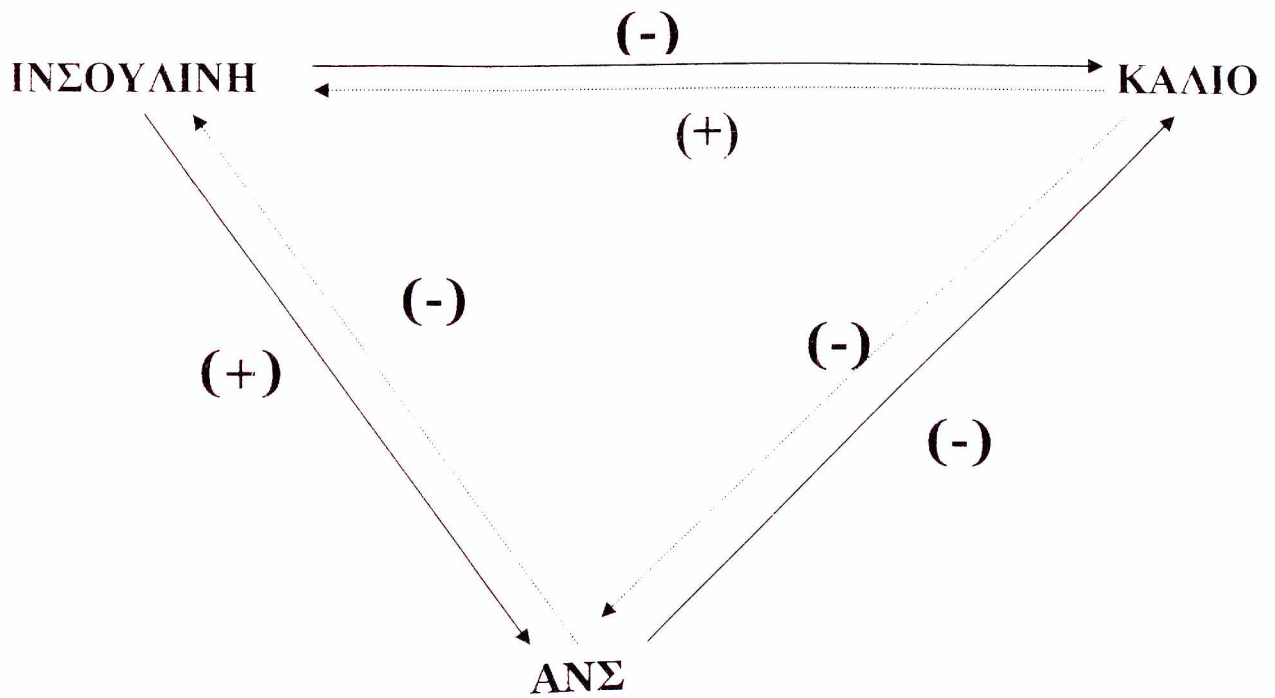


Εικόνα 25: Σύσχεση M-value με τα επίπεδα sICAM-1

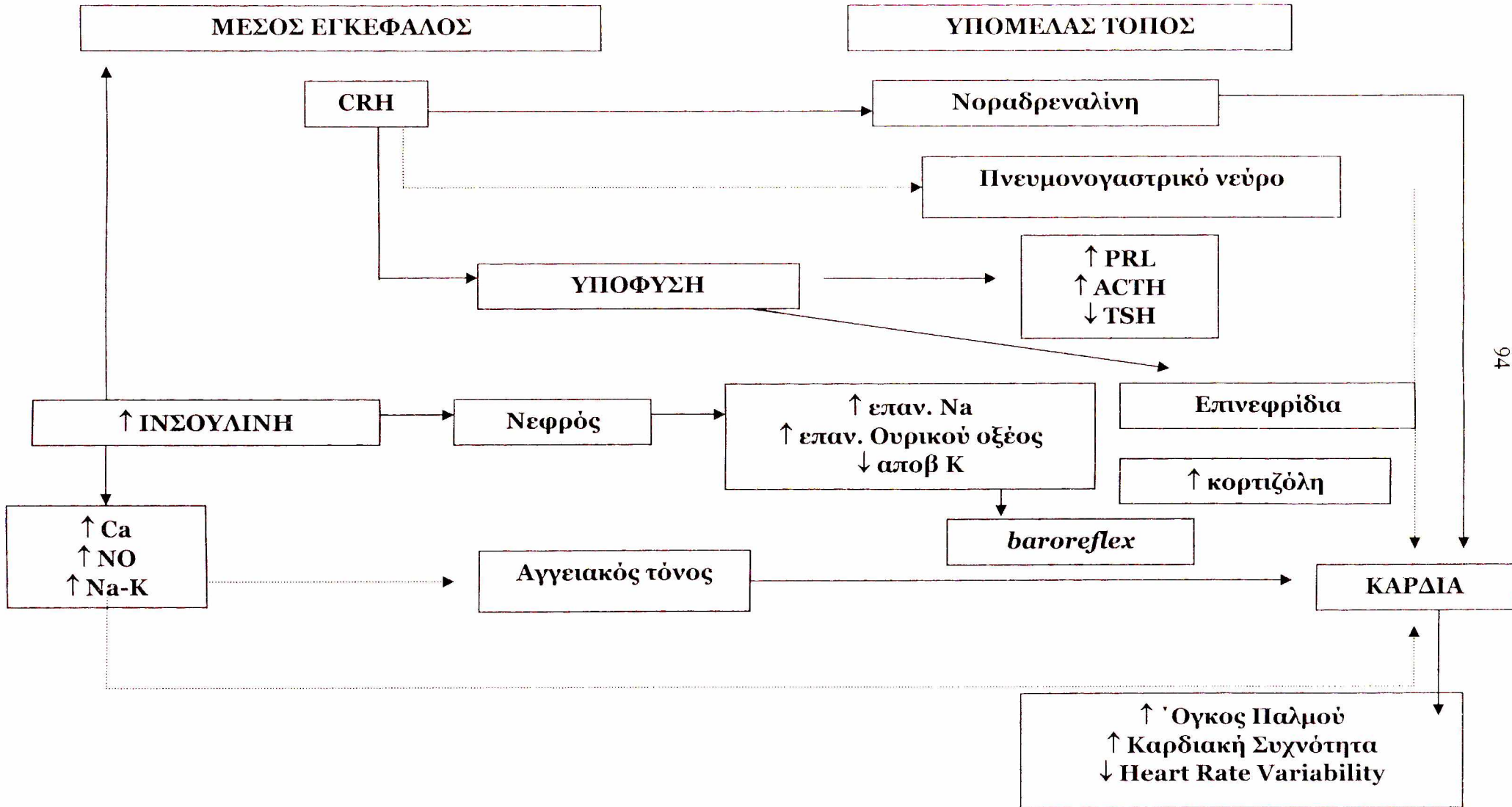


## 3.9. ΣΧΗΜΑΤΑ

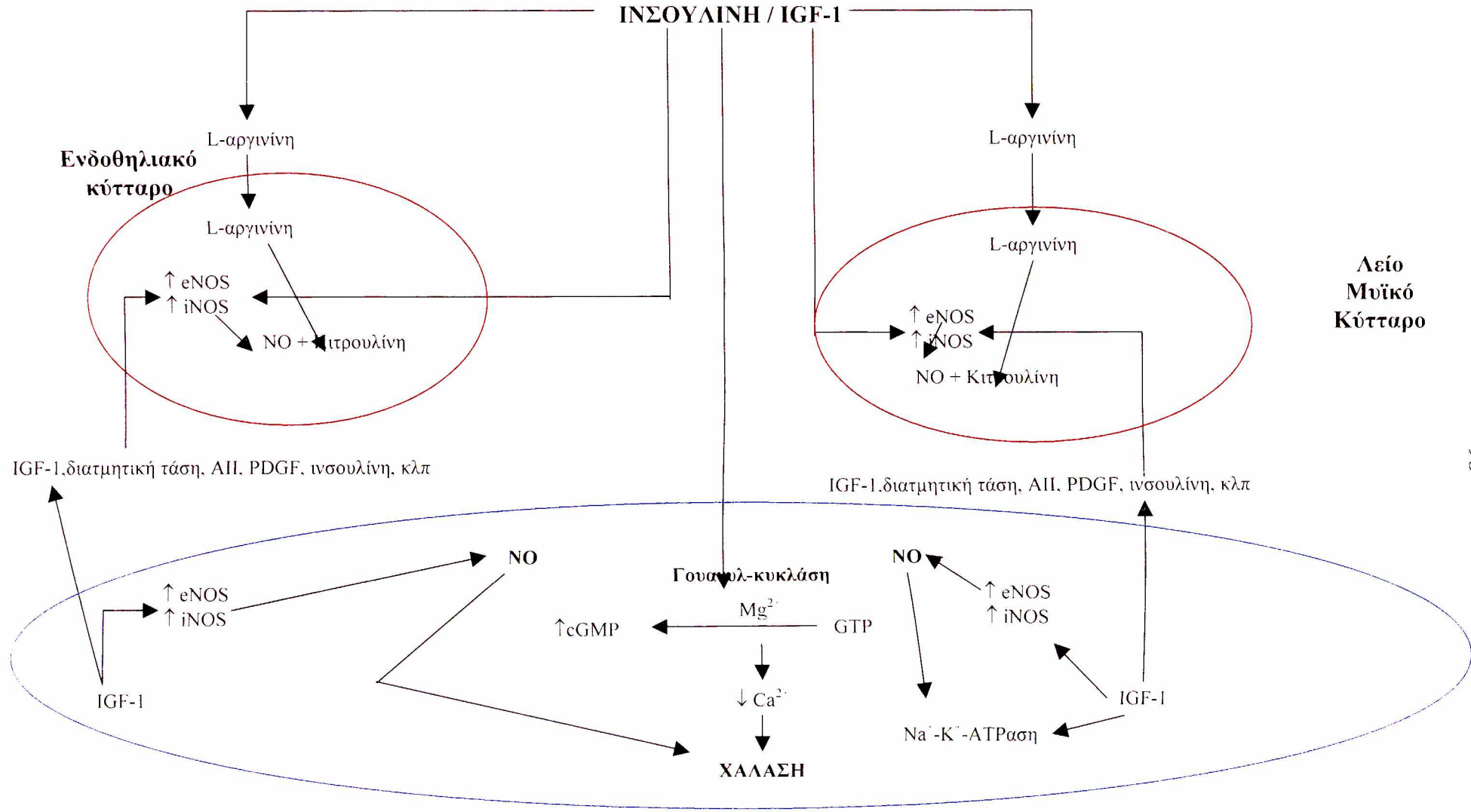
**Σχήμα 1:** Αλληλεπίδραση μεταξύ ινσουλίνης, καλίου και αυτόνομου νευρικού συστήματος



Σχήμα 2: Ενοποίηση των μη κλασσικών ινσουλινικών δράσεων.



**Σχήμα 3:** Αιμοδυναμικές δράσεις της ινσουλίνης



### 3.10. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 : Ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης

Διέγερση της έκκρισης	Ενισχυτές της δια της γλυκόζης έκκρισης ινσουλίνης	Αναστολή της έκκρισης
Γλυκόζη Μαννόζη Λευκίνη <i>Παρασυμπαθητικό σύστημα</i> Φάρμακα Σουλφονουλουρίες Νατενγλινίδη Ρεπανγλινίδη	<i>Εντερικές ορμόνες</i> GLP-1 GIP Χολοκυστοκινίνη Σεκρετίνη Γαστρίνη <i>Νευρικό σύστημα</i> β2-αδρενεργική διέγερση Αμινοξέα Αργινίνη	<i>Νευρικό Σύστημα</i> α2-αδρενεργική δράση κατεχολαμινών <i>Ενδοκρινικό σύστημα</i> Σωματοστατίνη <i>Φάρμακα</i> Διαζοξίδη Φαινυντοίνη Βινπλαστίνη Κολχικίνη



**Πίνακας 2 :** Μέθοδοι εκτίμησης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΣΧΟΛΙΑ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΕHC
Από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ-OGTT)	Yalow & Breslow, 1960 [13]	Προσδιορισμός γλυκόζης(G) και ινσουλίνης (I) στη νηστεία και μετά τη φόρτιση. Όσο μεγαλύτερο το κλάσμα G/I, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.	Χαμηλή επαναληψιμότητα, ποικίλη απορρόφηση της γλυκόζης, το κλάσμα G/I επηρεάζεται από την έκκριση και την κάθαρση της ινσουλίνης.	+
Από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ-OGTT) με χορήγηση ινσουλίνης	Himsworth, 1939 [14]	Φόρτιση με γλυκόζη per os και σύγχρονη bolus iv χορήγηση ινσουλίνης. Προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης και αξιολόγηση του υπογλυκαιμικού αποτελέσματος στη διάρκεια 60min	Παρόμοια προβλήματα με την ΔΑΓ. Η εμφάνιση υπογλυκαιμίας αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα.	++
Δοκιμασία Ανοχής Ινσουλίνης (ITT)	Horgaard A, et al 1929 [89]	Χορήγηση Ινσουλίνης (0,1 U*Kg <sup>-1</sup> ). Αξιολογείται ο ρυθμός μείωσης της γλυκόζης . Όσο ταχύτερος, τόσο μεγαλύτερη η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης	Κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Αντενδείκνυται επί καρδιαγγειακών νοσημάτων, επιληψίας, κλπ. Η έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών, παρεμβαίνει στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.	+++
Εκτίμηση με Ομοιοστατικό Μοντέλο (HOMA)	Mathiews & Turner, 1979 [87]	Μέτρηση γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας	Εκτίμηση ινσουλινοαντίστασης σε ηπατικό επίπεδο. Εξαρτάται από τις «αποδοχές» του μοντέλου.	++
Συνεχής χορήγηση γλυκόζης με εκτίμηση (CIGMA)	Hosker et al, 1985. [90]	Χορήγηση γλυκόζης (5mg*min <sup>-1</sup> * Kg <sup>-1</sup> ιδανικού βάρους). Προσδιορισμός γλυκόζης και ινσουλίνης στη διάρκεια 60 min	Επηρεάζεται από το ενδεχόμενο γλυκοζουρίας και από τις «αποδοχές» του μοντέλου.	++

<p>Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης πολλαπλής δειγματοληψίας με ανάλυση «ελάχιστου μοντέλου» (FSIVGTT with MMA)</p>	<p>Bergman et al, 1979 [11,91]</p>	<p>Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με συχνό προσδιορισμό γλυκόζης και ινσουλίνης. Δίδει πληροφορίες τόσο για την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης όσο και ινσουλινοεκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου</p>	<p>Επιηρεάζεται λίγο από την δραστικότητα της γλυκόζης (glucose effectiveness). Επιηρεάζεται από τις «αποδοχές» του μοντέλου</p>	<p>++++</p>
<p>Δοκιμασία Καταστολής Ινσουλίνης (IST)</p>	<p>Shen et al, 1970 [84] Harano et al, 1977 [85]</p>	<p>Καταστολή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης με έγχυση σωματοστατίνης ή συνδυασμού αδρεναλίνης και προπρανολόλης. Χορηγείται ορισμένη ποσότητα ινσουλίνης και γλυκόζης σε σταθερή έγχυση. Οι τιμές της γλυκόζης στα τελευταία 30-60min, αποτελούν δείκτη ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (όσο υψηλότερες οι τιμές τόσο μεγαλύτερη η αντίσταση)</p>	<p>Επιηρεάζεται από την ποικίλη καταστολή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης, την υπογλυκαιμία και την γλυκοζουρία, καθώς και τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της αδρεναλίνης</p>	<p>+++</p>
<p>Δοκιμασία Υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού-υπεργλυκαιμικού clamp (EHC-HHC)</p>	<p>Andres et al, 1966 [15] Sherwin et al, 1974 [92] Defronzo et al, 1979 [9]</p>	<p>Χορήγηση Ινσουλίνης (<math>40\text{mU}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}</math>). Η γλυκόζη διατηρείται σε επίπεδα ευ- ή υπεργλυκαιμίας με τροποποιούμενη ανά 5min έγχυση διαλύματος γλυκόζης. Ο μέσος ρυθμός χορήγησης γλυκόζης στη διάρκεια της τελευταίας ώρας (M value), αποτελεί δείκτη ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.</p>	<p>Θεωρείται η μέθοδος αναφοράς. Μειονεκτήματα αποτελούν η επεμβατικότητα της δοκιμασίας, η διάρκεια της, το κόστος, γεγονός που την καθιστά δυσχερή τη χρήση στο γενικό πληθυσμό.</p>	<p>1</p>

**Πίνακας 3 :** Μεταβολικοί και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την αντίσταση στην ινσουλίνη [96].

---

Αρτηριακή Υπέρταση  
Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία  
Χαμηλή HDL-χοληστερόλη  
Αύξηση τριγλυκεριδίων  
Αύξηση της apoB  
Μικρά και πυκνά σωματίδια LDL  
Αύξηση ινωδογόνου  
Αύξηση PAI-1  
Αύξηση CRP  
Αύξηση πηκτικότητας του αίματος  
Μικρολευκωματινουρία  
Απουσία νυκτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης  
Αύξηση του ουρικού οξέως  
Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας  
Πρώιμη αθηρωσκλήρωση (ΣΝ,ΑΕΕ)

---

**Πίνακας 4 :** Αναγνώριση Μεταβολικού Συνδρόμου βάσει NCEP ATP III (απαιτείται η παρουσία τριών τουλάχιστον διαταραχών) [95].

---

1. Κοιλιακή Παχυσαρκία
a. Περίμετρος μέσης
i. Άνδρες : > 102 cm
ii. Γυναίκες : > 88 cm
2. Τριγλυκερίδια : $\geq 150$ mg/dl
3. HDL-χοληστερόλη :
a. Άνδρες : < 40 mg/dl
b. Γυναίκες < 50 mg/dl
4. Αρτηριακή Πίεση : $\geq 130 / \geq 85$ mmHg
5. Γλυκόζη νηστείας : $\geq 110$ mg/dl

---

**Πίνακας 5 :** Λειτουργίες του Ενδοθηλίου

Στόχοι ενδοθηλιακού κυττάρου	Δράσεις	
<b>Αυλός</b>	<b>Αγγειοσύσπαση</b> Ενδοθηλίνη Αγγειοτενσίνη II ET-1 Θρομβοξάνη A2 PGH2	<b>Αγγειοδιαστολή</b> NO Βραδυκίνηνη Υπερπολωτικός Παράγοντας
<b>Αύξηση</b>	<b>Διέγερση</b> PDGF FGF IGF-1 Ενδοθηλίνη Αγγειοτενσίνη II	<b>Αναστολή</b> NO PGI2 TGF
<b>Φλεγμονή</b>	<b>Προφλεγμονώδης</b> Μόρια προσκόλλησης VCAM, ICAM	<b>Αντιφλεγμονώδης</b>
<b>Αιμόσταση</b>	<b>Προθρομβωτικά</b> PAI-1	<b>Αντιθρομβωτικά</b> Προστακυκλίνη tPA

**Πίνακας 6α:** Φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Αριθμός	Φουροσεμίδη (mg)	α-ΜΕΑ	Δόση α-ΜΕΑ	Δακτυλίτιδα	Ca - blocker	Ασπιρίνη	Γουαρφαρίνη	Αμιοδαρόνη	Στατίνες	Νιτρώδη
1	40	Εναλαπρίλη	5	1	0	1	0	0	0	0
2	120	Περινδοπρίλη	4	0	0	1	0	1	0	0
3	-	Εναλαπρίλη	20	0	0	1	0	0	0	0
4	40	Λισινοπρίλη	10	1	0	0	1	0	1	1
	80	Εναλαπρίλη	20	0	0	1	0	1	0	0
6	120	Περινδοπρίλη	4	1	0	1	0	0	0	0
7	-	Περινδοπρίλη	2	0	0	1	0	0	0	0
8	-	Εναλαπρίλη	5	0	0	0	0	0	0	0
9	80	Περινδοπρίλη	2	0	0	0	0	1	0	0
10	80	Περινδοπρίλη	4	1	0	1	0	0	0	0
Σύνολο	7/10 (70%)	10/10 (100%)		4/10 (40%)	0/10 (0%)	7/10 (70%)	1/10 (10%)	3/10 (30%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)
Σύνολο	15/20 (75%)	20/20 (100%)		10/20 (50%)	2/20 (10%)	13/20 (65%)	2/20 (10%)	4/20 (20%)	7/20 (35%)	5/20 (25%)

**Πίνακας 6β:** Φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια

Αριθμός	Φουροσεμίδη (mg)	A-MEA	Δόση α-MEA	Δακτυλίτιδα	Ca - blocker	Ασπιρίνη	Γουαρφαρίνη	Αμιοδαρόνη	Στατίνες	Νιτρώδη
11	125	Λισινοπρίλη	10	1	1	1	0	0	1	0
12	80	Περινδοπρίλη	2	1	0	0	0	0	1	0
13	80	Εναλαπρίλη	10	1	0	0	0	0	1	1
14	40	Κιναπρίλη	5	0	1	1	0	0	0	1
15	-	Σιλαζαπρίλη	2.5	0	0	0	1	1	1	1
16	-	Εναλαπρίλη	20	0	0	1	0	0	1	0
17	80	Περινδοπρίλη	2	1	0	1	0	0	1	0
18	80	Ραμιπρίλη	5	1	0	0	0	0	0	1
19	40	Εναλαπρίλη	5	0	0	1	0	0	0	0
20	40	Περινδοπρίλη	4	1	0	1	0	0	0	0
Σύνολο	8/10 (80%)	10/10 (100%)		6/10 (60%)	2/10 (20%)	6/10 (60%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	6/10 (60%)	4/10 (40%)

**Πίνακας 7α:** Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Αριθμός	Ηλικία	Κάπνισμα	ΚΕ (%)	LEEDD (mm)	LVESD (mm)	NYHA class	Καθετηριασμός
1	47	1	24	60	49	I	1999: ΦΣΑ
2	85	Ex	30	59	47	II	1997: ΦΣΑ
3	60	1	23	67	55	II	1999: ΦΣΑ
4	37	0	30	98	86	II	1999: ΦΣΑ
5	61	0	15	70	63	III	1995: ΦΣΑ
6	55	1	20	66	55	II	1999: ΦΣΑ
7	74	1	25	60	50	II	1999: ΦΣΑ
8	70	0	40	52	38	I	2000: ΦΣΑ
9	41	0	25	64	52	II	2000: ΦΣΑ
10	58	Ex	27	65	52	II	1997: ΦΣΑ

ΚΕ: Κλάσμα Εξωθήσεως, LVEDD: Τελοδιαστολική Διάμετρος αριστεράς κοιλίας, LVESD : Τελοσυστολική Διάμετρος αριστεράς κοιλίας, NYHA class: Κατηγορία κατά την Καρδιολογική Εταιρία Νέας Υόρκης, ΦΣΑ: Φυσιολογικά Στεφανιαία Αγγεία.



**Πίνακας 7β:** Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια

Αριθμός	Ηλικία	Κάπνισμα	ΚΕ (%)	LEEDD (mm)	LVESD (mm)	NYHA class	Καθετηριασμός / Ιστορικό
11	61	0	20	62	54	II	OEM: 1995
12	77	1	30	59	48	II	OEM :1994 CABG:1995
13	85	0	30	63	50	I	CABG: 1994
14	48	1	30	70	57	II	1996: Νόσος I αγγείου ( Πρόσθιος κατιών εγγύς)
15	55	Ex	30	63	47	II	OEM-1992
16	58	1	35	58	45	II	OEM: 1997
17	63	Ex	20	65	55	III	OEM: 1994, CABG (3): 1995
18	58	1	30	68	48	II	OEM: 1997
19	64	1	25	75	63	II	CABG (3): 1992/97
20	63	1	30	65	45	I	OEM: 92,99 CABG (3): 1999

**Πίνακας 8:** Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της ομάδας μελέτης.

Παράμετρος	Ομάδα Α			Ομάδα Β (n=11)	P <sub>Mann-Whitney</sub> (A vs B)	P <sub>Kruskal-Wallis</sub> (μεταξύ των ομάδων)
	Ομάδα Α1 (n=10)	Ομάδα Α2 (n=10)	Ομάδα Α (n=20)			
Ηλικία (έτη)	63.20 ± 3.30	58.80 ± 4.70	61.0 ± 2.80	59.5 ± 4.50	0.55	0.56
BMI (kg*m <sup>-2</sup> )	28.10 ± 1.50	27.60 ± 1.40	27.80 ± 1.0	26.40 ± 0.8	0.64	0.83
WHR	0.97 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.69	0.87
ΣΑΠ (mmHg)	134.0 ± 5.80	131.0 ± 4.40	132.50 ± 3.60	132.0 ± 5.60	0.85	0.93
ΔΑΠ (mmHg)	81.50 ± 1.80	84.30 ± 2.70	82.90 ± 1.60	83.40 ± 3.0	0.91	0.56
ΚΕ (%)	28.0 ± 1.50	25.9 ± 2.1	26.90 ± 1.20	62.0 ± 0.80	<0.001	<0.001
Κατηγορία ΝΥΗΑ	I: 2, II: 7, III: 1	I: 2, II: 7, III: 1	I: 4, II: 14, III: 2			
Γλυκόζη (mmol*L <sup>-1</sup> )	4.56 ± 0.14	4.61 ± 0.16	4.59 ± 0.09	4.71 ± 0.18	0.67	0.87
Κάθαρση Κρεατινίνης (ml*min <sup>-1</sup> )	79.58 ± 7.95	96.02 ± 9.95	87.80 ± 6.48	98.46 ± 7.33	0.42	0.39
Ολική Χοληστερόλη (mmol*L <sup>-1</sup> )	4.89 ± 0.37	4.68 ± 0.37	4.78 ± 0.25	5.45 ± 0.31	0.09	0.13
Τριγλυκερίδια (mmol*L <sup>-1</sup> )	1.31 ± 0.23	1.12 ± 0.15	1.22 ± 0.13	1.17 ± 0.14	0.76	0.87
HDL-Χοληστερόλη (mmol*L <sup>-1</sup> ) <sup>1</sup>	1.04 ± 0.06	1.17 ± 0.07	1.10 ± 0.05	1.34 ± 0.10	0.03	0.06
LDL-Χοληστερόλη (mmol*L <sup>-1</sup> )	3.25 ± 0.29	2.99 ± 0.31	3.12 ± 0.21	3.60 ± 0.29	0.27	0.45
Ουρικό Οξύ (μmol*L <sup>-1</sup> )	446.10 ± 47.58	368.77 ± 47.58	410.41 ± 29.74	309.20 ± 23.78	0.07	0.09
Ινωδογόνο (gr*L <sup>-1</sup> )	3.58 ± 0.30	3.10 ± 0.10	3.38 ± 0.10	3.09 ± 0.20	0.30	0.30

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα. BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης-ισχίων, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΕ: Κλάσμα Εξωθήσεως.

1. p=0.029 για Α1 vs. Β.

**Πίνακας 9:** Ορμονικό και μεταβολική φυσιολογία της ομάδας μελέτης.

Παράμετρος	Ομάδα A			Ομάδα B (n=11)	P Mann-Whitney (A vs B)	P Kruskal-Wallis (μεταξύ των ομάδων)
	Ομάδα A1 (n=10)	Ομάδα A2 (n=10)	Ομάδα A (n=20)			
Ινσουλίνη (pmol*L <sup>-1</sup> ) <sup>1</sup>	172.63 ± 17.93	103.32 ± 15.06	137.76 ± 13.63	79.64 ± 7.89	0.005	0.002
GH (μU*ml <sup>-1</sup> )*	1.75 (0.50-19.0)	1.60 (0.40-6.40)	1.60 (0.40-19.0)	0.90 (0.30-2.90)	0.11	0.27
Κορτιζόλη (nmol*L <sup>-1</sup> )	401.98 ± 55.18	444.19 ± 60.69	424.88 ± 38.62	363.36 ± 27.59	0.52	0.73
ALD (pmol*L <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>	381.39 ± 80.50	343.30 ± 88.80	362.30 ± 58.50	134.20 ± 25.60	0.005	0.02
TSH (μU*ml <sup>-1</sup> )	1.94 ± 0.40	1.44 ± 0.20	1.60 ± 0.20	1.03 ± 0.10	0.13	0.19
SICAM-1 (ng*ml <sup>-1</sup> ) * <sup>3</sup>	397.5 (270-451)	357.5 (230-800)	375 (230-800)	277 (189-450)	0.011	0.018
SVCAM-1 (ng*ml <sup>-1</sup> ) * <sup>4</sup>	1200 (675-1625)	1250 (850-1850)	1250(675-1850)	700 (530-1200)	<0.001	0.001
OGTT: Γλυκόζη 0' (mmol*L <sup>-1</sup> )	5.05 ± 0.18	5.25 ± 0.21	5.15 ± 0.14	4.89 ± 0.19	0.27	0.40
OGTT: Γλυκόζη 120' (mmol*L <sup>-1</sup> ) <sup>5</sup>	6.45 ± 0.29	6.31 ± 0.34	6.38 ± 0.22	4.97 ± 0.34	0.001	0.007
M-value (μmol*Kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> ) <sup>6</sup>	20.27 ± 1.90	25.70 ± 1.20	23.01 ± 1.20	34.45 ± 1.60	<0.001	<0.001
ISI (μmol*Kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> / pmol*L <sup>-1</sup> ) <sup>7</sup>	24.31 ± 2.72	35.84 ± 3.62	30.08 ± 2.57	49.07 ± 2.60	<0.001	<0.001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα ή ως διάμεση τιμή (εύρος) σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. \* διάμεση τιμή (εύρος). OGTT: Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης, ISI: Δείκτης Ευαισθησίας Ινσουλίνης.

1. p<0.001 για A1 vs. B και p=0.015 για A1 vs. A2.
2. p=0.01 για A1 vs. B για p=0.029 για A2 vs. B.
3. p=0.165 για A1 vs. A2, p=0.04 για A2 vs. B και p=0.005 για A1 vs. B.
4. p=0.218 για A1 vs. A2, p<0.001 για A2 vs. B και p=0.013 για A1 vs. B.
5. p=0.003 για A1 vs. B για p=0.01 για A2 vs. B.
6. p= 0.029 για A1 vs. A2, p=0.001 για A2 vs. B και p<0.001 για A1 vs. B.
7. p=0.029 για A1 vs. A2, p=0.013 για A2 vs. B and p<0.001 για A1 vs B.

**Πίνακας 10:** Συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων

	NYHA class	KE	Δόση Φουρο- σεμίδης	Ουρικό οξύ	Ινσουλίνη	Γλυκόζη 2h	ALD	sICAM- 1	sVCAM-1	M-value	ISI
Ηλικία	0.06	-0.08	0.09	0.01	0.04	0.13	-0.24	0.22	0.2	-0.15	-0.14
BMI	0.08	-0.07	-0.03	0.07	0.15	0.16	0.25	-0.12	-0.15	-0.29	-0.29
NYHA class	1	-0.86*	0.67*	0.35 <sup>◊</sup>	0.42 <sup>^</sup>	0.61*	0.59*	0.502**	0.47**	-0.8*	-0.75*
KE		1	-0.71*	-0.31	-0.42 <sup>^</sup>	-0.58 <sup>&amp;</sup>	-0.48**	-0.46**	-0.54 <sup>&amp;</sup>	0.6*	0.57 <sup>&amp;</sup>
Δόση Φουροσεμίδης			1	0.48**	0.40 <sup>ρ</sup>	0.42 <sup>^</sup>	0.56 <sup>&amp;</sup>	0.34	0.43 <sup>^</sup>	-0.54**	-0.56 <sup>&amp;</sup>
Ουρικό οξύ				1	0.27	0.46**	0.21	0.27	0.26	-0.33	-0.39***
Ινσουλίνη					1	0.29	0.37***	0.41***	0.304	-0.45 <sup>‡</sup>	-0.4***
Γλυκόζη 2h						1	0.27	0.41***	0.37***	-0.59*	-0.62*
ALD							1	0.28	0.17	-0.49**	-0.38***
sICAM-1								1	0.55 <sup>&amp;</sup>	-0.34	-0.27
sVCAM-1									1	-0.27	-0.123
M-value										1	0.95*
ISI											1

\*: p<0.001, \*\*: p<0.01, \*\*\* : p<0.05, <sup>◊</sup> : p= 0.05, <sup>^</sup> : p=0.018, <sup>&</sup>: p=0.001, <sup>ρ</sup> : p=0.02, <sup>‡</sup> : p=0.01.

**Πίνακας 11:** Πολλαπλή λογισμική παλινδρόμηση (Stepwise regression) με το M-value ως εξαρτώμενη μεταβλητή.

<b>Παράμετρος</b>	<b>SC</b>	<b>p</b>
NYHA class	-0.778	<0.001
Δόση φουροσεμίδης	0.019	0.90
BMI	-0.168	0.16
Ουρικό οξύ	-0.031	0.80
ΚΕ	-0.319	0.33
ALD	-0.002	0.98
Ινσουλίνη	-0.128	0.32
	<b>Adj. R<sup>2</sup></b>	<b>p ANOVA</b>
	0.592	<0.001