

## Ινσουλινοαντίσταση:

Δείκτης ή παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο;

Είναι η ινσουλίνη αθηρωματογόνος ορμόνη;

Φεβρουάριος 2006

Δημ. Θ. Καραμήτσος

# Μερικές μεταβολικές συσχετίσεις με την αντίσταση στην ινσουλίνη

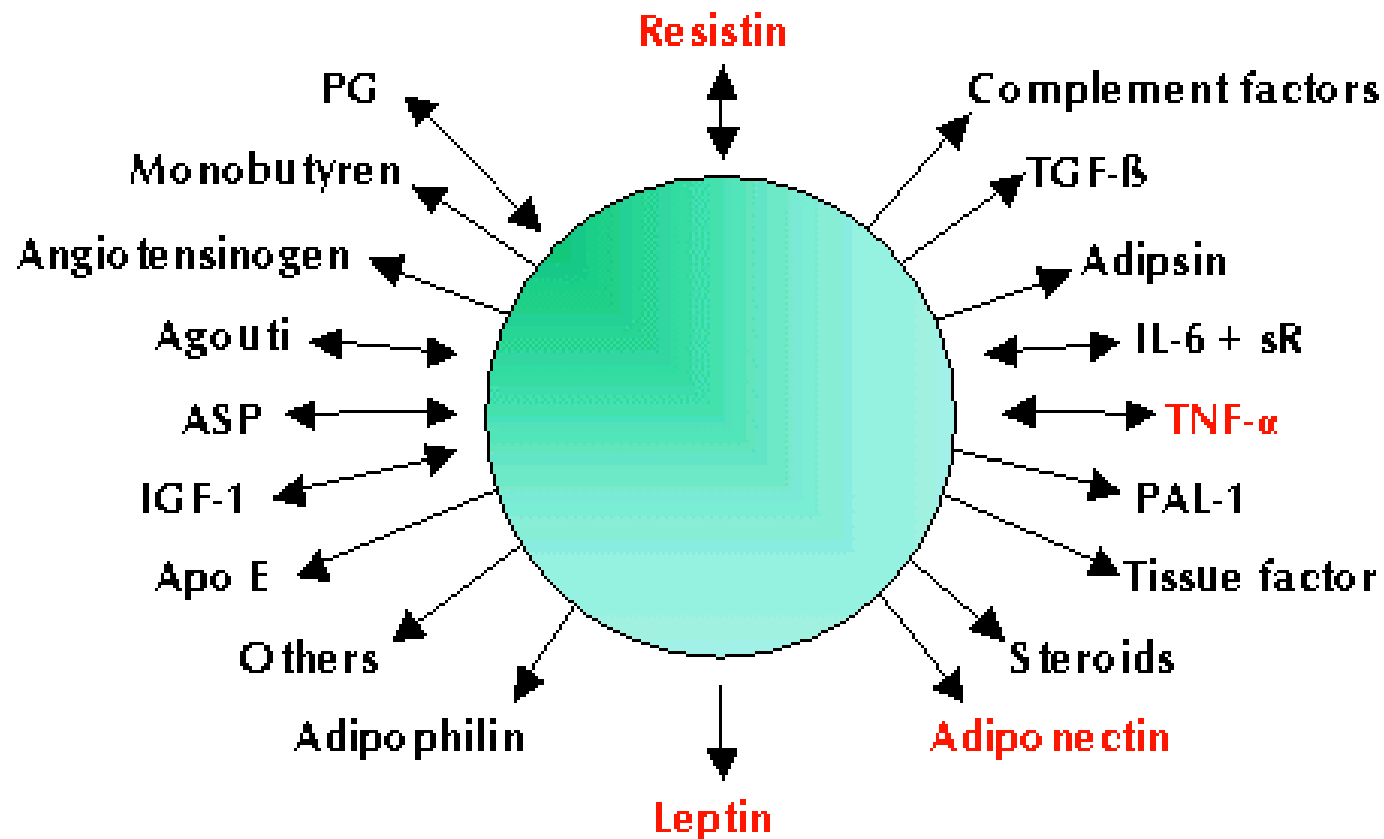


- Αντίσταση στη λεπτίνη
- Αυξημένη Lp-a
- Αυξημένη ομοκυστεΐνη
- Μειωμένη μεταφορά γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα
- Υπερκορτιζολαιμία
- Μειωμένη DHEA
- Χαμηλά επίπεδα GH
- Αυξημένη λιπογένεση
- Μειωμένη β-οξειδωση λίπους
- Αυξημένος TNF-a
- Αυξημένο ινωδογόνο
- Αυξημένη συνάθροιση αιμοπεταλίων
- Αυξημένο οξειδωτικό στρες

- **Αυξημένη αρτηριακή πίεση**
- **Δυσλιπιδαιμία- Αυξημένα Tg**
- **Σακχ. Διαβήτης**

# Adipose Tissue as an Endocrine Organ

---



Cema Friibeck, *Obesity Matters*, 2001,4, 16-19.

# Δείκτης νόσου

παρουσία μιας εργαστηριακής εξέτασης που **δηλώνει ύπαρξη νόσου**

π.χ. Ουρία = νεφρική ανεπάρκεια

Σάκχαρο = Σακχαρώδης διαβήτης

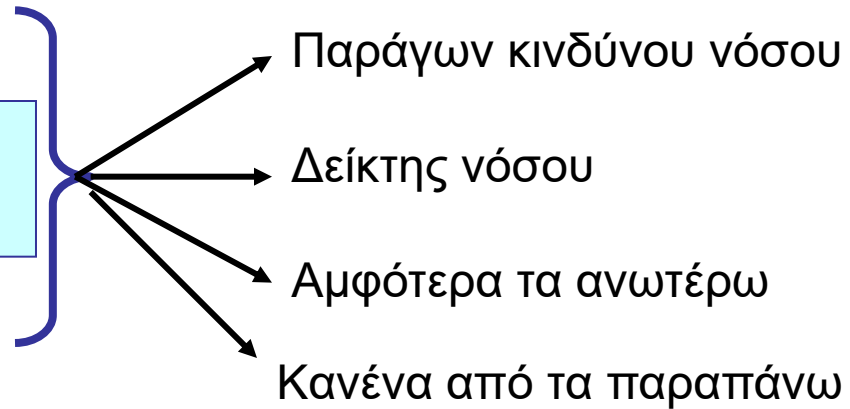
Χολερυθρίνη = ίκτερος

## Παράγων κινδύνου

Η παρουσία ενός παράγοντος ή εργαστηριακής εξέτασης που συνδέεται με **αυξημένη πιθανότητα νοσήσεως**.

Πχ κάπνισμα → καρκίνος πνεύμονος ή καρδιοπάθεια  
αυξημένη LDL χοληστερίνη → νόσος στεφανιαίων αρτηριών  
παχυσαρκία → εκφυλιστική αρθροπάθεια κ. άκρων

**Ινσουλινοαντίσταση**  
(δυσνητικώς)



# Τι σημαίνει ως όρος η ινσουλινοαντίσταση;

Η ινσουλίνη με την ίδια πυκνότητα στο πλάσμα δεν δρα σε έναν οργανισμό όσο σε έναν άλλο.

**ΙΝΣ-ΑΝΤ**  
με **ΣΔ**



**Ανεπαρκής** ινσουλίνη  
για ανάγκες οργανισμού

**ΙΝΣ-ΑΝΤ**  
χωρίς **ΣΔ**



**Επαρκής** έκκριση ΙΝΣ για  
ανάγκες οργανισμού

Φυσιολογικά άτομα

Χωρίς αντίσταση    Με αντίσταση

INΣ A

INΣ B

INΣ A < INΣ B

Διαβητικά άτομα

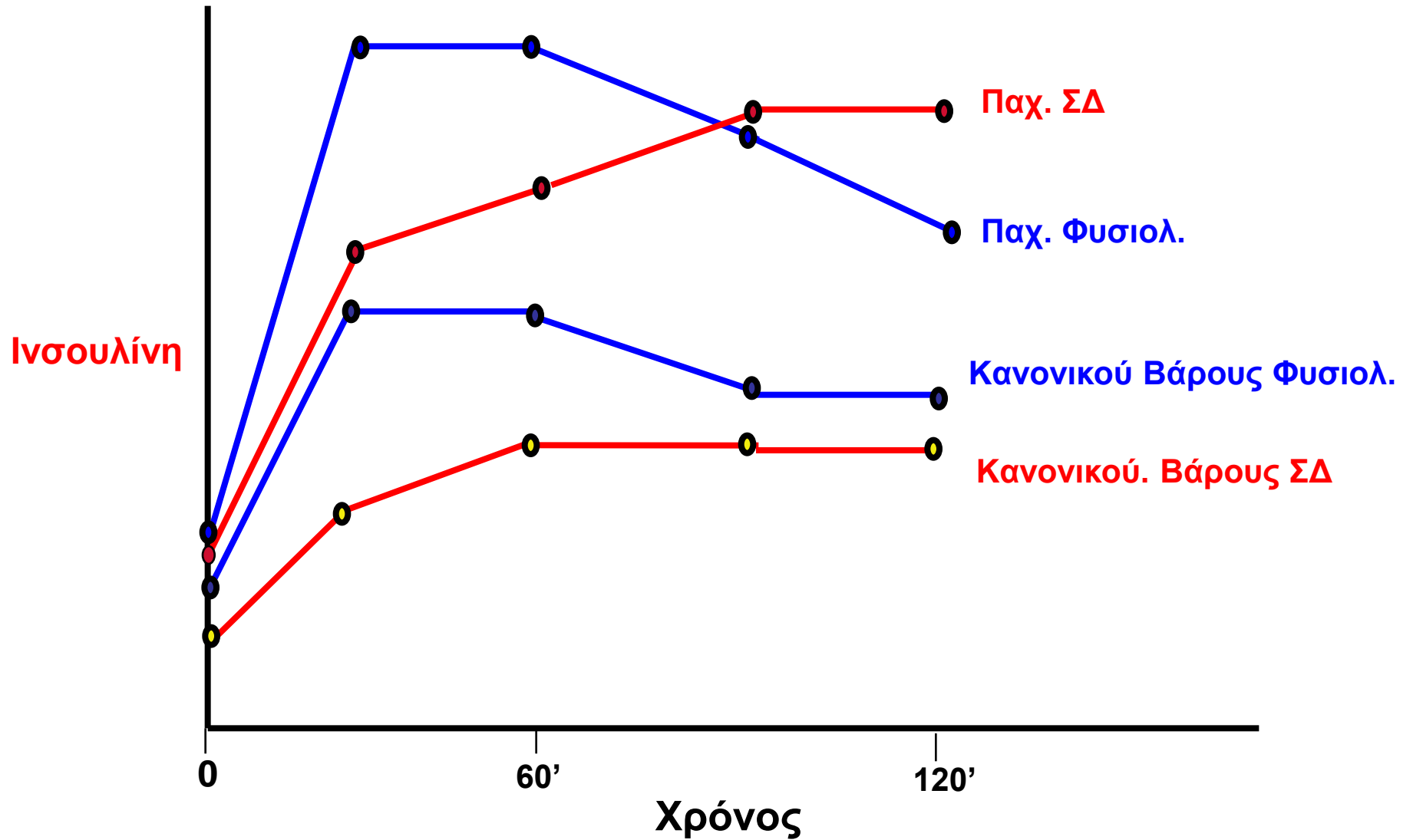
Με αντίσταση

INΣ Γ

INΣ A < INΣ B > INΣ Γ







Έκκριση ινσουλίνης μετά φόρτιση γλυκόζης

# Ινσουλινογόνος δείκτης

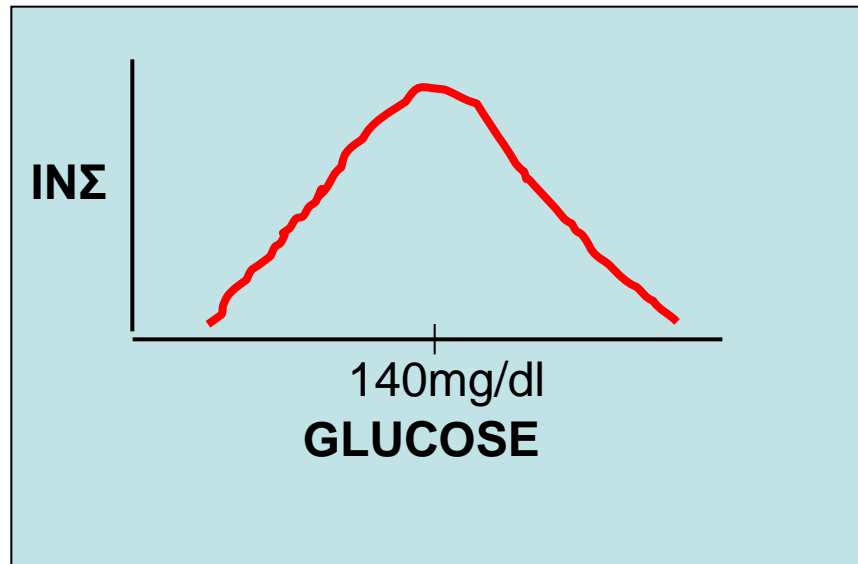
**INΣ / GLUC**

όσο μικρότερος ο δείκτης τόσο μικρότερη η έκκριση ινσουλίνης

π.χ.

Φυσιολ. Α.	<b>INΣ=10</b>	<b>GLUC= 100</b>	Δείκτης= $10 / 100 = 0,1$
Ασθενής Β.	<b>INΣ=12</b>	<b>GLUC= 180</b>	Δείκτης= $10 / 100 = 0,06$
Ασθενής Γ.	<b>INΣ=14</b>	<b>GLUC= 280</b>	Δείκτης= $14 / 280 = 0,05$
Ασθενής Γ.	<b>INΣ=12</b>	<b>GLUC= 280</b>	Δείκτης= $14 / 340 = 0,042$

## Καμπύλη DeFronzo τύπου Starling

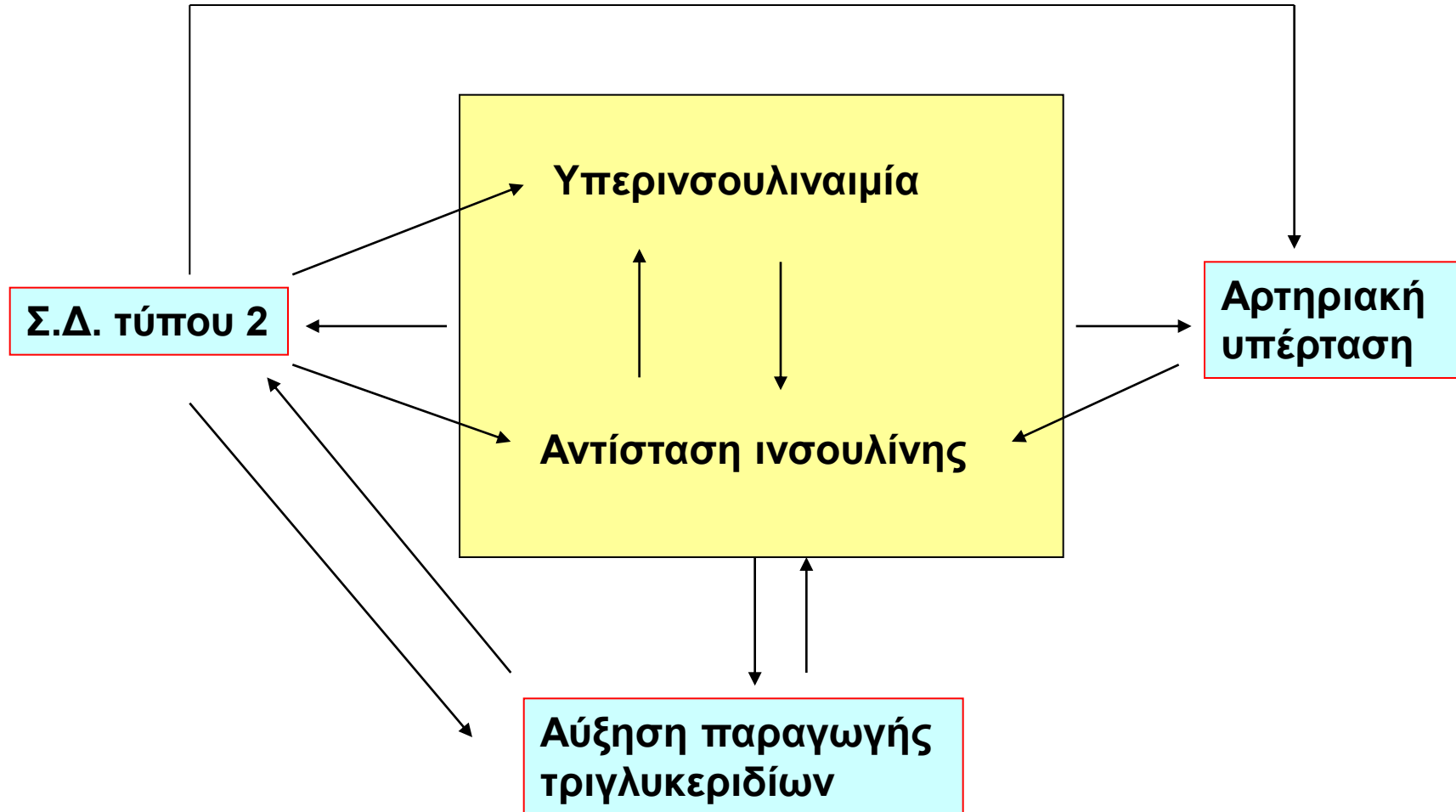


## Υπόθεση Reaven

### Υπερινσουλαιμία → Αθηρωμάτωση

- Ενδείξεις επιδημιολογικές
  - (αβέβαιες έως ανύπαρκτες)
- Ενδείξεις πειραματικές
  - (κριτική σχεδιασμού, πυκνότητες ινσουλίνης;)
- Ενδείξεις σε ασκήσεις επί χάρτου

# Αρχική θεωρία Reaven



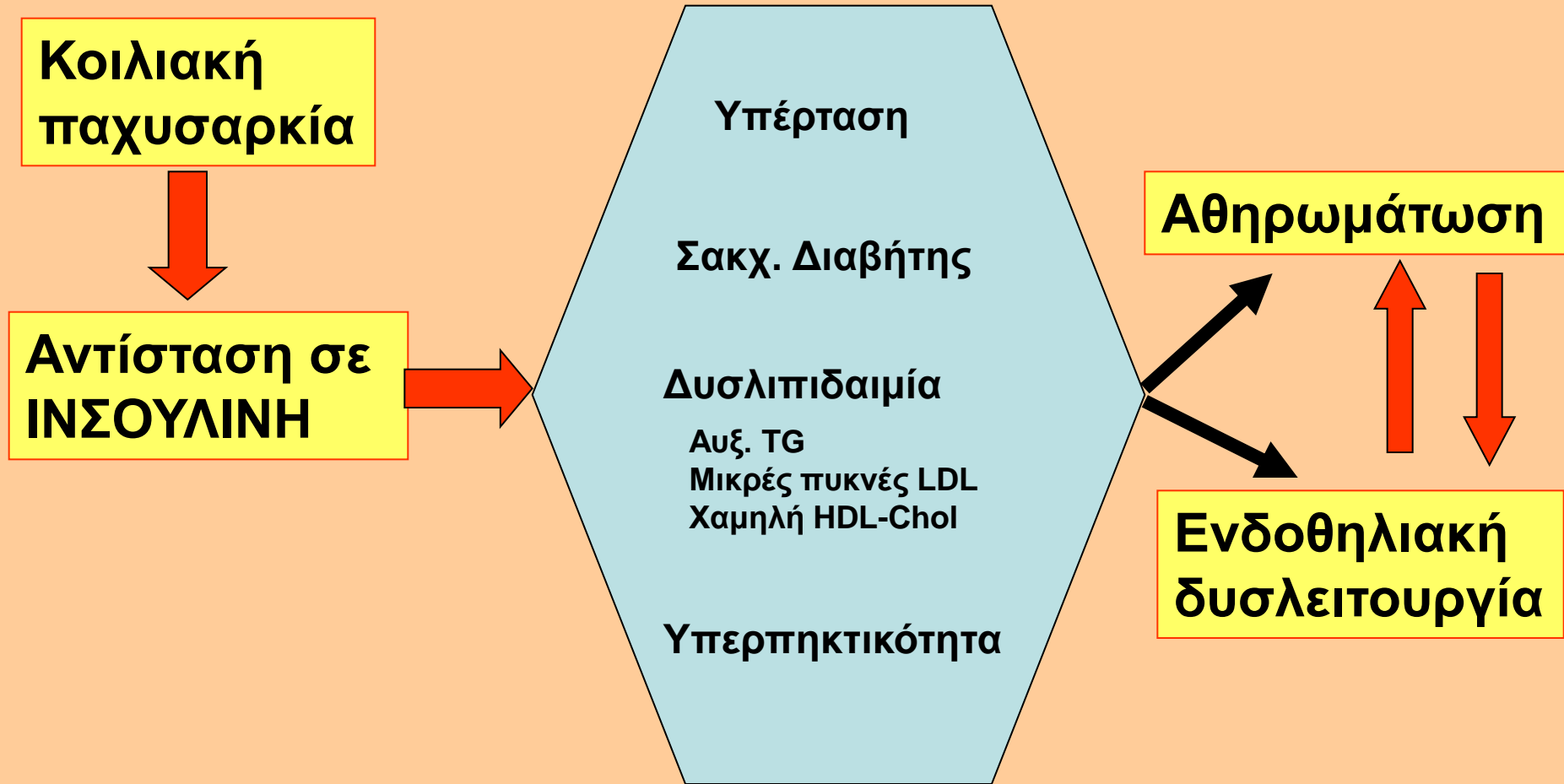
# Η κλασική άποψη

Γενετικοί παράγοντες  
Παχυσαρκία  
Καθιστική ζωή  
Ηλικία  
Φάρμακα  
Σπάνια σύνδρομα

Αντίσταση  
στην ινσουλίνη

ΣΔ τύπου 2  
Αρτηριακή Υπέρταση  
Δυσλιπιδαιμία  
Αθηρωμάτωση  
Πολυκυστικές ωθήκες

# Το «μεταβολικό σύνδρομο» και οι σχετιζόμενοι με αυτό καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου



# **Υπερινσουλιναίμια:** **μια λάθος παραδοχή**

**Ποιος την ορίζει;**

**Με ποιο τρόπο;**

**Ποιο είναι το όριο;**

**Χαρακτηρίζει το ΣΔ τύπου 2;**

**Πρέπει να υπολογίζεται σε σχέση με τιμές γλυκόζης;**



# Στο PubMed μόνο 7 αναφορές πρωτότυπων εργασιών με τον όρο υπερινσουλιναμία στον τίτλο

---

1. **Shargorodsky M, et al.** Treatment with rosiglitazone reduces hyperinsulinemia and improves arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2003;16:617
2. **Cusumano AM et al.** Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1075
3. **Freemark M, Bursey D.** The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;10:E55.
4. **Adler AI et al.** Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am Heart J.* 1999;138:S353
5. **Ishikawa M.** Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1998;47:788
6. **Cozzolino D.** Hyperinsulinemia in offspring of non-insulin-dependent diabetes mellitus patients: the role played by abnormal clearance of insulin. *Metabolism.* 1995;44:1278
7. **Sutherland WH.** The effect of acute hyperinsulinemia on plasma cholesteryl ester transfer protein activity in Patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and healthy subjects. *Metabolism.* 1994;43:1362

**Ishikawa M et al.** Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. Diabetes. 1998;47:788

Συγκρίνουν δύο ομάδες

Ομάδα A μέσο βάρος μείον **14 Kg** από Ομάδα B

---

Τα **14 Kg** διαφοράς αντιστοιχούν στο **25%** του βάρους της ομάδας A

Ομάδα A ινσουλίνη **7,1** μU/ml    Ομάδα B ινσουλίνη **8,8** μU/ml

# Μέθοδοι προσέγγισης Μεταβολικού Συνδρόμου

Φυσιολογία

Επιδημιολογία

Κλινικοί ιατροί

Φαρμακευτικές εταιρίες

# Λοιπά ερωτήματα για το μεταβολικό σύνδρομο

Πως ορίζεται η διάγνωση;

Υπάρχει κοινό παθογενετικό υπόστρωμα;

Αν υπάρχει είναι η τιμές ινσουλίνης ή η ινσουλινοαντίσταση;

Μήπως είναι απλά η παχυσαρκία ή η καθιστική ζωή και το στρες;

# Ποικιλία ορισμών και κριτηρίων

**WHO Κριτήρια: 11 πιθανοί διαγνωστικοί συνδυασμοί**

**ATP III Κριτήρια: 16 πιθανοί συνδυασμοί**

**International Diabetes Federation**

**Νέα εθνολογικά κριτήρια παχυσαρκίας**

## **Λοιπά ερωτήματα για τα κριτήρια**

**Περίμετρος μέσης 102 cm. Γιατί όχι 100 ή 104 cm;**

**Αρτηριακή πίεση 130 mmHg. Γιατί όχι 135 ή 140 mmHg;**

**Τριγλυκερίδια 150 mg/dl. Γιατί όχι 140 ή 160 mg/dl;**

**Μήπως παίζουμε την κολοκυθιά;**

# Ενδεχόμενα



Κοιλιακή παχυσαρκία  
Αντίσταση στην ινσουλίνη  
Υπερινσουλιναμία

+Υπέρταση  
+Δυσλιπιδαιμία  
+Διαβήτης

+Υπέρταση  
-Δυσλιπιδαιμία  
-Διαβήτης

-Υπέρταση  
+Δυσλιπιδαιμία  
+Διαβήτης

-Υπέρταση  
-Δυσλιπιδαιμία  
+Διαβήτης

+Υπέρταση  
+Δυσλιπιδαιμία  
-Διαβήτης

-Υπέρταση  
+Δυσλιπιδαιμία  
-Διαβήτης

+Υπέρταση  
-Δυσλιπιδαιμία  
+Διαβήτης

-Υπέρταση  
-Δυσλιπιδαιμία  
-Διαβήτης

Adler AI et al. **UKPDS 47**. Am Heart Journal 1999;138:s353-s 359

Η υπεργλυκαιμία στη διάγνωση του διαβήτη (και **όχι η υπερινσουλαιμία**) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια.



**The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. ([ADA](#); [EASD](#))**

[Kahn R](#), [Buse J](#), [Ferrannini E](#), [Stern M](#); Diabetes Care. 2005 ;28:2289-304.

The term "metabolic syndrome" refers to a clustering of specific cardiovascular disease (CVD) risk factors whose underlying pathophysiology is thought to be related to insulin resistance. .... **While there is no question that certain CVD risk factors are prone to cluster, we found that the metabolic syndrome has been imprecisely defined, there is a lack of certainty regarding its pathogenesis, and there is considerable doubt regarding its value as a CVD risk marker.**

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; Diabetes Care.  
2005 ;28:2289-304.

Our analysis indicates that too much critically important information is missing to warrant its designation as a "syndrome." Until much needed research is completed, clinicians should evaluate and treat all CVD risk factors without regard to whether a patient meets the criteria for diagnosis of the "metabolic syndrome."

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; Diabetes Care. 2005 ;28:2289-304.

Providers should avoid labelling patients with the term “metabolic syndrome,” as this might create the impression that the metabolic syndrome denotes a greater risk than its components, or that it is more serious than other CVD risk factors, or that the underlying pathophysiology is clear.

Until randomized controlled trials have been completed, **there is no appropriate pharmacological treatment for the metabolic syndrome**, nor should it be assumed that pharmacological therapy to reduce insulin resistance will be beneficial to patients with the metabolic syndrome.

Edwin Gale

**The myth of metabolic syndrome**

**Diabetologia** September 2005 Editorial

Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά **1993**;6:99-103

*Ενημερωτικό άρθρο*

Δημ. Θ. Καραμήτσος :

**Υπερινσουλιναιμία και σύνδρομο Χ. Μύθος ή πραγματικότητα;**

....The coexistence of the elements of syndrome X does not mean that there is a common key factor, as hypertension, dyslipidemia, and atheromatosis are multifactorial disorders with hereditary and acquired causes.

Ο Reaven, ως πατριάρχης και ανάδοχος του όρου «μεταβολικό σύνδρομο» πρόσφατα έγραψε ότι:

...«**there is no reason to believe that the metabolic syndrome exists as a distinct clinical entity**».

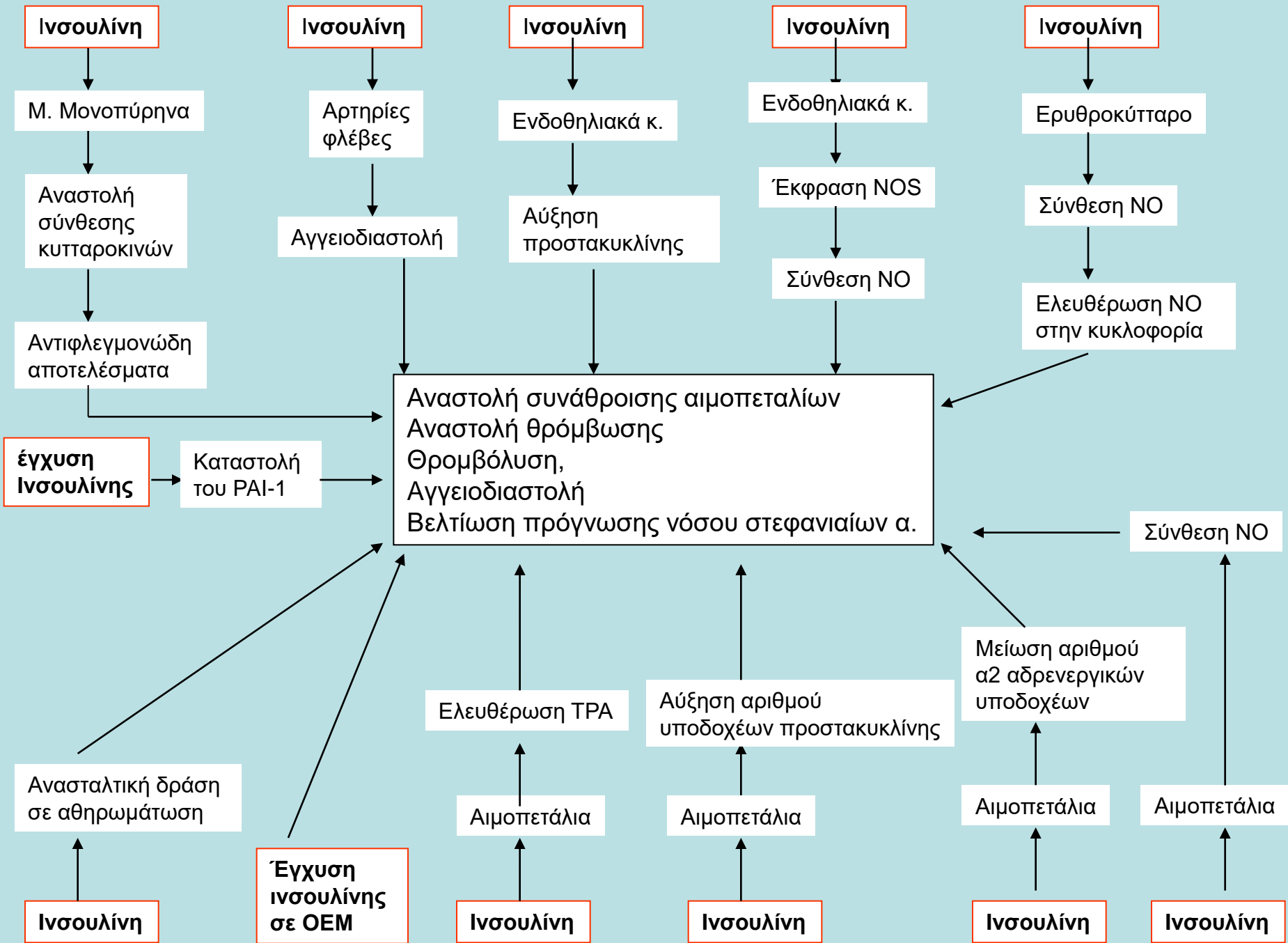
*Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005;51:930–931*

# Είναι η ινσουλίνη ένοχος;

- Τελικά η ινσουλίνη αποδεικνύεται αθώα των κατηγοριών της και παίρνει τη ρεβανς της.

Εξήγηση → παρακάτω





# Δράσεις ινσουλίνης πλην των μεταβολικών

**Αναστολή άθροισης αιμοπεταλίων**

Αύξηση NO  
Αύξηση c-AMP

**Αγγειοδιαστολή**

Αύξηση NO  
& έκφρασης NO

**Καρδιοπροστασία**

Κλινικές &  
πειραματικές  
μελέτες

**Αντιαποπρωτική δράση**

Καρδιά και  
άλλοι ιστοί

**Δράσεις ινσουλίνης  
αντι - Αθηρωματογόνες**

Μείωση γένεσης ROS

**Αντιοξειδωτική  
δράση**

↓ NFκB    ↑ IκB  
↓ MCR  
↓ ICAM-1  
↓ CRP

**Αντιφλεγμονώδης  
δράση**

↓ TF

**Αντιθρομβωτική  
δράση**

↓ PAI-1

**Ινωδόλυση**

Πειραματόζωα  
ApoE null  
IRS-1 null  
IRS-2 null

**Αντιαθηρωματώδη  
δράση**

**Είναι η ινσουλίνη αθηρωματογόνος;**

Απάντηση:

Η ινσουλίνη προστατεύει από  
αθηρωμάτωση-θρόμβωση

# Συμπέρασμα

- Η ινσουλίνη προστατεύει από αθηρωμάτωση και θρόμβωση σύμφωνα με τις φυσιολογικές επιδράσεις της και δεν είναι δείκτης ούτε παράγων νόσου.
- Νόσος εμφανίζεται όταν λείπει η ινσουλίνη (Σακχαρώδης διαβήτης) και όταν εκκρίνεται υπερμέτρως από όγκους  $\beta$  -κυττάρων (Ινσουλίνωμα)

# Τι ήταν το μεταβολικό σύνδρομο

Ένα τεχνητό σύνδρομο

δηλ. μία φούσκα

# Στοχάζομαι

- Πόση έρευνα για αντίσταση στην ινσουλίνη
- Πόση έρευνα για μεταβολικό σύνδρομο
- Πόσα συνέδρια- πόσα ταξίδια
- Πόσα βιογραφικά εμπλουτίστηκαν
- Πόσα χρήματα δαπανήθηκαν
- Πόσα κερδίζουν ή χάνουν οι φαρμακευτικές εταιρίες αν η τιμή των Tg ή της ΣΑΠ μεταβληθεί στα κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου;

# Στοχάζομαι

- Πόση πολλή έρευνα για αντίσταση στην ινσουλίνη;
- Πόση έρευνα για μεταβολικό σύνδρομο;
- Πόσα συνέδρια- πόσα ταξίδια;
- Πόσα βιογραφικά εμπλουτίστηκαν;
- Πόσα χρήματα δαπανήθηκαν;
- Πόσα κερδίζουν ή χάνουν οι φαρμακευτικές εταιρίες αν η τιμή;  
των Tg ή της Art. πίεσης μεταβληθεί  
στα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου;

**Μήπως είχαμε χάσει την κρίση μας;**

**Μήπως φταίει η παγκοσμιοποίηση;**

**Μήπως δεν είμαστε ανεξάρτητοι στην σκέψη μας;**

**Μήπως φταίει η διαπλοκή εταιριών και ομάδων ειδικών;**



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

