

Η λεπτίνη πλάσματος ως διαγνωστικός δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη σε άτομα με παχυσαρκία

Μ. Σαρηγιάννη¹
Κ. Παλέτας¹
Ε. Μπεκιάρη¹
Κ. Τοπουρίδου²
Α. Τσάπας¹
Μ. Καλογιάννη³
Γ. Κολιάκος²

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος. Υλικό-Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 16 παχύσαρκα άτομα (2 άντρες) ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) και 10 μάρτυρες (2 άντρες) άτομα με φυσιολογικό βάρος ($\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$). Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού αποκλεισμού (ΕΥΑ) για να προσδιοριστεί η ευαισθησία τους στην ινσουλίνη, ενώ η λεπτίνη πλάσματος προσδιορίστηκε με τη μέθοδο RIA. Αποτελέσματα: Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού πρόσληψης γλυκόζης (M) και της λεπτίνης πλάσματος τόσο στο σύνολο των ατόμων (Spearman's rho = -0,848, $p < 0,001$) όσο και στα άτομα με παχυσαρκία (Spearman's rho = -0,81, $p = 0,001$). Επίσης, η λεπτίνη παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ινσουλίνη πλάσματος (Spearman's rho = 0,501, $p = 0,029$) καθώς και το $\Delta\text{ΜΣ}$ (Spearman's rho = 0,62, $p = 0,005$) στο σύνολο των ατόμων. Συμπεράσματα: Ο προσδιορισμός της λεπτίνης πλάσματος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό των παχύσαρκων ατόμων που έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, και άρα έχουν και αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μία παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη απόκριση των οργάνων στόχων της ινσουλίνης στις βιολογικές της δράσεις. Μεταβολικά παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό, και ελαττωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης¹. Αρχικά, το β-κύτταρο παράγει αντιρροπιστικά μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης, ώστε να υπερκεράσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να διατηρηθεί η βιολογική της δράση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της χαρακτηριστικής συνοδού υπερινσουλιναιμίας. Όσο η αντίσταση στην ινσουλίνη αντιρροπείται από επιπλέον έκκριση ινσουλίνης ο μεταβολισμός είναι φυσιολογικός. Όταν όμως –για διαφόρους επίκτητους αλλά και γονιδιακά προκαθορισμένους λόγους– με την πάροδο των ετών συμβεί απόπτωση β-κυττάρων και ελαττωθεί η δυνατότητα για αντιρροπιστική έκκριση ινσουλίνης, αρχίζει η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και τελικά εμφανίζεται κλινικά έκδηλος διαβήτης τύπου 2.

Εκτός όμως από τον σακχαρώδη διαβήτη, η αντίσταση στην ιν-

- ¹ Μονάδα Μελέτης Μεταβολικών Νοσημάτων,
Β' Παθολογική Κλινική,
«Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη
- ² Τμήμα Βιολογικής Χημείας,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη
- ³ Τμήμα Ζωολογίας,
Σχολή Βιολογίας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο,
Θεσσαλονίκη

σουλίνη αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα και σε άλλες καταστάσεις όπως η κεντρική παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία^{2,3}. Τα τελευταία χρόνια πιστεύεται ότι κεντρικό ρόλο στο σύνδρομο της αντίστασης στην ινσουλίνη ή μεταβολικό σύνδρομο διαδραματίζει η κεντρική παχυσαρκία³. Μολονότι όμως η παχυσαρκία συχνά συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν ταυτίζεται απαραίτητα με αυτή. Δηλαδή, δεν εμφανίζουν όλα τα παχύσαρκα άτομα αντίσταση στην ινσουλίνη, και κατ'επέκταση δεν διατρέχουν όλα τα παχύσαρκα άτομα τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συνεπώς, η εύρεση ενός εύχρηστου δείκτη για τον εντοπισμό των παχύσαρκων ατόμων που έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη θα είχε ιδιαίτερη κλινική σημασία. Μέχρι σήμερα χρησιμοποιούνται διάφορα μαθηματικά μοντέλα όπως HOMA IR⁴, Matsuda⁵ και Quicik⁶ τα οποία όμως είναι αρκετά πολύπλοκα ή προϋποθέτουν τη διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.

Η λεπτίνη αποτελείται από 167 αμινοξέα και παράγεται από το ob γονίδιο⁷. Εκφράζεται κυρίως στα λιποκύτταρα⁸ και σε μικρότερο βαθμό σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τα αγγεία, τον πλακούντα, τις ωοθήκες και το γαστρικό τοίχωμα⁹, ρυθμίζει δε τον κορεσμό και την κατανάλωση ενέργειας. Συγκεκριμένα, αναστέλλει το αίσθημα της όρεξης και την αύξηση του σωματικού βάρους καταστέλλοντας τα ορεξιογόνα ερεθίσματα και προάγοντας την έκφραση των ανορεξιογόνων πεπτιδίων στον υποθάλαμο^{10,11}. Η χρόνια ρύθμιση της όρεξης καθορίζεται από ορμόνες όπως η λεπτίνη και η ινσουλίνη που είναι ικανές να μεταβάλουν τις αποθήκες λίπους¹², και η παχυσαρκία κατά κανόνα εκτός της υπερινσουλιναιμίας συχνά συνοδεύεται και από υπερλεπτιναιμία. Σε προηγούμενες μελέτες έχει περιγραφεί σημαντική συσχέτιση της λεπτίνης πλάσματος με την αντίσταση στην ινσουλίνη¹³. Δεν υπάρχει όμως ομοφωνία για το αν η παχυσαρκία είναι υπεύθυνη για τη σχέση αυτή^{14,15}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος σε υγιείς μάρτυρες και παχύσαρκους ασθενείς.

Υλικό και μέθοδοι

1. Υλικό

Στη μελέτη συμμετείχαν 16 παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ηλικίας 18-35 ετών (14 γυναί-

κες, 2 άντρες) από τη Μονάδα Μελέτης Μεταβολικών Νοσημάτων της Β' Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, και 10 υγιείς εθελοντές ίδιας ηλικίας και φυσιολογικού σωματικού βάρους ($\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$) (8 γυναίκες, 2 άντρες). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν (βάσει ιστορικού, κλινικής εξέτασης και βιοχημικού ελέγχου) άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή άλλα χρόνια νοσήματα. Τα παχύσαρκα άτομα που έπασχαν από υποθυρεοειδισμό βρίσκονταν σε σταθερή αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες και ο έλεγχος των θυρεοειδικών ορμονών ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Τα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση. Αντίθετα, τα άτομα φυσιολογικού βάρους είχαν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για τις νόσους αυτές. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν συγκατάθεση αφού ενημερώθηκαν για τη μελέτη, σύμφωνα με τις οδηγίες της Συνθήκης του Ελσίνκι (2000).

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος (ύψος και βάρος σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίων) μετρήθηκαν από τον ίδιο ερευνητή. Για τη μέτρηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών οι συμμετέχοντες φορούσαν ελαφρύ ένδυμα και η μέτρηση του βάρους σώματος έγινε χωρίς υποδήματα. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο μεσοδιάστημα μεταξύ του πλευρικού τόξου και της άνω λαγόνιας ακρολοφίας. Η περίμετρος ισχίων μετρήθηκε στη μεγαλύτερη περίμετρο ισχίων. Οι δύο περίμετροι μετρήθηκαν με μεζούρα στο πλησιέστερο εκατοστό. Οι μετρήσεις έγιναν 3 φορές και υπολογίστηκε ο μέσος όρος των μετρήσεων. Ο δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$) υπολογίστηκε με τον τύπο: $\text{βάρος σώματος (kg)}/\text{ύψος σώματος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση μετά από ανάπαυση 5 λεπτών και καταγράφηκε ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων.

2. Ευγλυκαιμικός υπερινσουλιναιμικός αποκλεισμός (hyperinsulinemic euglycemic clamp) (EYA)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι ο ευγλυκαιμικός υπερινσουλιναιμικός αποκλεισμός. Η ινσουλίνη πλάσματος αυξάνεται και διατηρείται σε υψηλά επίπεδα (100 $\mu\text{U/ml}$) με εξωγενή συνεχή χορήγηση κρυσταλλικής ινσουλίνης (Ινσουλίνη Actrapid, Novo Nordisk, Denmark). Παράλληλα, η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος διατηρείται σταθερή σε βασικά επίπεδα (92 mg/dL) με τη βοήθεια συνεχούς μεταβαλλό-

μενης έγχυσης γλυκόζης. Στη σταθερή αυτή κατάσταση ευγλυκαιμίας, ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης ($M, \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ισούται με τη γλυκόζη που μεταβολίζεται συνολικά από όλους τους ιστούς. Είναι επομένως ένα μέτρο εκτίμησης της ευαισθησίας στην εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη και αποτελεί το αποτέλεσμα της εξέτασης.

Με βάση τα αποτελέσματα της μεθόδου, τα άτομα ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες: 1) παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, 2) παχύσαρκα άτομα χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη και 3. υγιείς μάρτυρες φυσιολογικού βάρους και με ευαισθησία στην ινσουλίνη.

3. Μέτρηση της συγκέντρωσης λεπτίνης πλάσματος

Η λεπτίνη πλάσματος μετρήθηκε με τη μέθοδο coated tube RIA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas, USA). Το κατώτερο όριο ευαισθησίας της μεθόδου είναι 0,10 ng/ml.

4. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Windows SPSS ver 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Στις συνεχείς μεταβλητές κα-

νονικής κατανομής οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ελέγχθηκαν με παραμετρικές δοκιμασίες (Student's t-test). Για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες (Mann-Whitney). Η συσχέτιση εξετάστηκε με Spearman's Rank order test. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 26 συνολικά άτομα, τα οποία κατανεμήθηκαν βάσει του δείκτη μάζας σώματος σε δύο ομάδες: η πρώτη περιελάμβανε 16 άτομα με παχυσαρκία και η ομάδα ελέγχου που αποτελείτο από 10 άτομα φυσιολογικού βάρους. Όλα τα άτομα ήταν υγιή και δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για κανένα λόγο. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους όσον αφορά στην κατανομή του φύλου και τη μέση ηλικία ($p > 0,1$), η οποία ήταν περίπου 28,6 έτη (Πίν. 1). Τα παχύσαρκα άτομα είχαν υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($p < 0,05$), μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$) και περιμέτρο μέσης ($p < 0,001$), υψηλότερες τιμές ολικής και LDL χοληστερόλης, και χαμηλότερες τιμές HDL χοληστερόλης ($p < 0,05$). Ο ρυθμός πρόσληψης γλυκόζης (M) ήταν υψηλότερος στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$) (Πίν. 1), ενώ στα άτομα με παχυ-

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ομάδων και των υπο-ομάδων που μελετήθηκαν

	Άτομα φυσιολογικού βάρους (n=10)	Άτομα με παχυσαρκία (n=16)	Άτομα με παχυσαρκία και ευαισθησία στην ινσουλίνη (n=8)	Άτομα με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη (n=8)	p-value
Ηλικία	28,63 \pm 2,77	28,57 \pm 3,8	28,5 \pm 3,7	29,4 \pm 4,4	>0,1
Φύλο (Α/Γ)	2/8	2/14	2/6	2/6	-
$\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m ²)	23,84 \pm 0,9	37,9 \pm 7,1	36,2 \pm 7,7	40,2 \pm 6,2	<0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	85,5 \pm 1,9	112,1 \pm 12,5	104,5 \pm 6,6	122 \pm 11,2	<0,001
$\Sigma\text{ΑΠ}$ (mmHg)	114,2 \pm 5,1	127,8 \pm 10	125,5 \pm 11	130,8 \pm 8,4	0,006
$\Delta\text{ΑΠ}$ (mmHg)	75,2 \pm 4,4	86,3 \pm 14	83,9 \pm 16,8	89,5 \pm 9,2	0,015
Χοληστερόλη (mg/dL)	161,8 \pm 13	184,4 \pm 24,6	191,4 \pm 20	175,2 \pm 28,7	0,05
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	95,5 \pm 12,9	124,7 \pm 38,5	109,4 \pm 14,8	145,2 \pm 51,7	0,021
HDL-Χοληστερόλη (mg/dL)	49,7 \pm 5,3	41,4 \pm 7,1	39,4 \pm 5,2	44 \pm 8,9	0,02
LDL- Χοληστερόλη (mg/dL)	112,4 \pm 21	122,9 \pm 27,3	131,6 \pm 23,5	111,3 \pm 29,7	>0,1
Ινσουλίνη ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	6,67 \pm 2,4	21 \pm 17,65	17,5 \pm 1,7	23,7 \pm 23,6	0,067
Γλυκόζη (mg/dL)	81,2 \pm 9,6	92,6 \pm 13	94,8 \pm 16,5	89,7 \pm 5,9	0,069
HbA1c (%)	4,87 \pm 0,12	5,07 \pm 0,4	4,84 \pm 0,14	5,38 \pm 0,5	>0,1
M					
($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	10,32 \pm 0,9	5,6 \pm 2,8	7,04 \pm 2	2,61 \pm 1,2	<0,001
Λεπτίνη πλάσματος (ng/ml)	4,5 \pm 3,8	18,5 \pm 9	12,4 \pm 4	27 \pm 6,5	0,002

Όπου $\Delta\text{ΜΣ}$ = δείκτης μάζας σώματος, $\Sigma\text{ΑΠ}$ = συστολική αρτηριακή πίεση, $\Delta\text{ΑΠ}$ = διαστολική αρτηριακή πίεση, HOMA-IR = Homeostatic model of assessment of insulin resistance. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τον μέσο όρο \pm σταθερή απόκλιση. Η στήλη p-value αφορά τη σύγκριση μεταξύ της ομάδας των ατόμων φυσιολογικού βάρους και το σύνολο των ατόμων με παχυσαρκία.

σαρκία ήταν οριακά αυξημένες οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος, χωρίς ωστόσο οι διαφορές από την ομάδα ελέγχου να είναι στατιστικά σημαντικές ($p=0,069$ και $p=0,067$ αντίστοιχα).

Στη συνέχεια, τα άτομα με παχυσαρκία χωρίστηκαν βάσει του αποτελέσματος του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού αποκλεισμού σε δύο υπο-ομάδες: την πρώτη αποτελούσαν 8 άτομα με ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη δεύτερη 8 άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι δύο αυτές υπο-ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους στην ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και τις περιμέτρους μέσης και ισχίων. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού πρόσληψης γλυκόζης (M) και της λεπτήνης πλάσματος τόσο στο σύνολο των ατόμων (Spearman's rho=-0,848, $p<0,001$) όσο και στα άτομα με παχυσαρκία (Spearman's rho=-0,81, $p=0,001$). Επίσης, η λεπτήνη παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ινσουλίνη πλάσματος (Spearman's rho=0,501, $p=0,029$) καθώς και το ΔΜΣ (Spearman's rho=0,62, $p=0,005$) στο σύνολο των ατόμων.

Συζήτηση

Η παχυσαρκία αποτελεί τη σύγχρονη επιδημία των δυτικών κοινωνιών^{16,17} και συνδέεται με αυξημένη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου¹⁸. Κεντρικό ρόλο στη σχέση αυτή φαίνεται ότι διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μειωμένη δηλαδή βιολογική δράση της ινσουλίνης στα όργανα στόχους της. Από προηγούμενες μελέτες έχει φανεί ότι οι δύο αυτές καταστάσεις συχνά συνυπάρχουν χωρίς όμως απαραίτητα να ταυτίζονται. Δηλαδή, δεν εμφανίζουν όλα τα παχύσαρκα άτομα αντίσταση στην ινσουλίνη, και κατ'επέκταση δεν διατρέχουν όλα τα παχύσαρκα άτομα τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2^{19,20}. Ο ακριβής προσδιορισμός όμως της ινσουλινευαισθησίας είναι ιδιαίτερα δύσκολος. Ο ευγλυκαιμικός υπερινσουλιναιμικός αποκλεισμός (EYA), που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς, είναι μία χρονοβόρα, ακριβή και ιδιαίτερα κοπιώδης μέθοδος. Θα είχε λοιπόν ιδιαίτερη κλινική σημασία η εύρεση ενός εύχρηστου δείκτη που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα σε μεγάλο αριθμό ατόμων για τον εντοπισμό των παχύσαρκων ασθενών που έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Σήμερα για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται διάφορα μαθηματικά μοντέλα, με αρκετά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα το καθένα: η HOMA IR, για τον υπολογισμό της οποίας απαιτούνται τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, το

Quicki, ο υπολογισμός του οποίου βασίζεται στον λογάριθμο των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης, και το Matsuda που προϋποθέτει όμως τη διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (συσχέτιση με EYA $r=0,78$, $r=0,88$ και $r=0,73$ αντίστοιχα)^{4,6}.

Στοιχεία από προηγούμενες μελέτες σε μικτούς πληθυσμούς (Αφροαμερικανοί, Κουβανοί, και μη ισπανόφωνοι λευκοί) υποστήριξαν την παρουσία ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της λεπτήνης πλάσματος και του ρυθμού πρόσληψης γλυκόζης κατά τη διάρκεια EYA ($r=0,83$, στους άντρες και 0,56 στις γυναίκες)¹³.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και των επιπέδων λεπτήνης πλάσματος σε υγιείς μάρτυρες και παχύσαρκους κανκάσιους ασθενείς.

Από τα αποτελέσματά μας καταδεικνύεται η παρουσία ισχυρής συσχέτισης της λεπτήνης πλάσματος με το αποτέλεσμα του ευγλυκαιμικού αποκλεισμού EYA ($r=0,81$). Η συσχέτιση αυτή είναι εξίσου υψηλή με τα μαθηματικά μοντέλα που προαναφέρθηκαν. Ο πληθυσμός της μελέτης μας ήταν αμιγής κανκάσιος και υγιής. Παρόμοιο αποτέλεσμα αλλά με μικρότερη ισχύ είχε διαπιστωθεί και σε προηγούμενη μελέτη¹³. Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι η συσχέτιση αυτή δεν εξαρτάται από το ΔΜΣ, γεγονός που συμφωνεί με ευρήματα από παλαιότερες μελέτες όπου όμως συμμετείχαν μόνο άτομα με σχεδόν φυσιολογικό βάρος¹⁴. Προηγούμενα αποτελέσματα συνέδεαν τη συγκέντρωση λεπτήνης πλάσματος με το ποσοστό του λιπώδους ιστού, χωρίς όμως να έχει ελεγχθεί ταυτόχρονα η επίδραση της ινσουλिनολαντοχής¹⁵. Τα παραπάνω ευρήματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν συσχέτιση της λεπτήνης με την κεντρική παχυσαρκία και όχι με το συνολικό ποσοστό λίπους του σώματος.

Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός της λεπτήνης πλάσματος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης στους παχύσαρκους για τον εντοπισμό εκείνων που εμφανίζουν ινσουλινολαντοχή και επομένως αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, ώστε να λάβουν έγκαιρα εντατικοποιημένη ιατρική φροντίδα. Για την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των ευρημάτων θα ήταν απαραίτητη η αναπαραγωγή τους στα πλαίσια μίας μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης. Το γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν κυρίως από γυναίκες αποτελεί σίγουρα περιορισμό της, οφείλεται όμως στο ότι οι ασθενείς προέρχονται από ιατρείο παχυσαρκίας όπου η πλειονότητα των ασθενών είναι γυναίκες, όπως άλλωστε επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Abstract

Sarigianni M, Paletas K, Bekiari E, Topouridou K, Tsapas A, Kaloyianni M, Koliakos G. Plasma leptin levels as an index of insulin resistance in obese subjects. *Hellenic Diabetol Chron* 2010; 2: 182-186.

Aim: The aim of the present study was to investigate the association between plasma leptin levels and insulin resistance. **Subjects-Methods:** 16 (2 males) obese (BMI ≥ 30 kg/m²) adults and 10 age and sex-matched healthy controls (BMI < 25 kg/m²) were recruited. Insulin sensitivity was estimated by means of hyperinsulinemic euglycemic clamp and plasma leptin was assayed by means of RIA. **Results:** There was a significant negative correlation between insulin sensitivity and plasma leptin in obese subjects (Spearman's rho = -0.81, p = 0.001) and overall (Spearman's rho = -0.848, p < 0.001). Leptin was significantly correlated with fasting insulin (Spearman's rho = 0.501, p = 0.029) and BMI (Spearman's rho = 0.62, p = 0.005) in all subjects. **Conclusion:** Insulin resistance is associated with increased risk of developing type 2 diabetes. Plasma leptin could be used for identifying insulin resistant among obese subjects, facilitating thus early intervention and prevention of diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 665-79.
2. 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: 2486-97.
3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300.
4. 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: 412-9.
5. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
6. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
8. MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 9034-7.
9. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-46.
10. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137-54.
11. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 263-307.
12. Crowley VE. Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 245-55.
13. Donahue RP, Prineas RJ, Donahue RD, et al. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1092-6.
14. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Karhapa P, Rainwater DL, Laakso M. Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 393-9.
15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
16. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008; 263: 336-52.
17. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1-253.
18. Tulloch-Reid MK, Williams DE, Looker HC, Hanson RL, Knowler WC. Do measures of body fat distribution provide information on the risk of type 2 diabetes in addition to measures of general obesity? Comparison of anthropometric predictors of type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 2556-61.
19. Genelhu VA, Celoria BM, Duarte SF, Cabello PH, Francischetti EA. Not all obese subjects of multiethnic origin are at similar risk for developing hypertension and type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 289-95.
20. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med* 2007; 167: 642-8.

Λέξεις-κλειδιά:

Παχυσαρκία
Αντίσταση στην ινσουλίνη
Λεπτίνη

Key-words:

Obesity
Insulin resistance
Leptin