

Βαρύτητα λιπώδους διήθησης του ήπατος: Έμμεσος δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη σε διαβητικούς τύπου 2

Ν. Παπάνας¹
Γ. Συμεωνίδης²
Γ. Μαυρίδης²
Δ. Παπάζογλου¹
Ε. Μαλτέζος¹
Ι. Γιαννάκης³
Κ. Παπαθεοδώρου¹
Φ. Παστόρε⁴
Γ. Λακασάς²

¹ Β' Παθολογική Κλινική
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης

² Διαβητολογικό Ιατρείο
Β' Παθολογικής Κλινικής
ΝΓΝ Θεσ/νίκης
«Ο Άγιος Δημήτριος»

³ Ακτινολογικό Εργαστήριο
ΝΓΝ Θεσ/νίκης
«Ο Άγιος Δημήτριος»

⁴ Εργαστήριο Βιοχημείας
ΝΓΝ Θεσ/νίκης
«Ο Άγιος Δημήτριος»

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης ανάμεσα στη βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος και στα επίπεδα του C-πεπτιδίου, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης σε διαβητικούς τύπου 2 υπό αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία. **Υλικό και μέθοδος:** Συμπεριλήφθησαν 231 διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς (114 άνδρες, 117 γυναίκες) μέσης ηλικίας $64,34 \pm 6,9$ ετών και μέσης διάρκειας διαβήτη $8,5 \pm 3,2$ ετών. Η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος αξιολογήθηκε με υπερηχογραφικό έλεγχο και βαθμολογήθηκε ως εξής: Βαθμού 0 (φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα), βαθμού 1 (μικρή αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος), βαθμού 2 (μεγαλύτερη αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος με ασαφή αγγείων και δεξιού ημιδιαφράγματος), βαθμού 3 (εκσεσημασμένη αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος με αδυναμία απεικόνισης αγγείων, δεξιού ημιδιαφράγματος και/ή δεξιού λοβού του ήπατος). Το C-πεπτίδιο μετρήθηκε σε κατάσταση νηστείας (Fasting C-peptide, FCP) και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης (Glucagon-stimulated C-peptide, GCP). **Αποτελέσματα:** Η τιμή του FCP διέφερε σημαντικά ($p=0,04$) μεταξύ ασθενών με βαθμού 0 ($1,9 \pm 0,7$ ng/dl), βαθμού 1 ($2,8 \pm 0,6$ ng/dl), βαθμού 2 ($3,9 \pm 0,9$ ng/dl) και βαθμού 3 ($6,1 \pm 1,1$ ng/dl) λιπώδη διήθηση. Η τιμή του GCP διέφερε επίσης σημαντικά ($p=0,039$) μεταξύ ασθενών με βαθμού 0 ($2,6 \pm 0,5$ ng/dl), βαθμού 1 ($4,2 \pm 0,6$ ng/dl), βαθμού 2 ($5,8 \pm 0,9$ ng/dl) και βαθμού 3 ($8,1 \pm 1,2$ ng/dl) λιπώδη διήθηση. **Συμπεράσματα:** Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης (κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο) παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν ότι η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης αποτελεί έμμεσο δείκτη της αντίστασης στη ινσουλίνη στους διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς.

Εισαγωγή

Η αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένει, 15 χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή της¹, στο προσκήνιο²⁻⁴. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει αποφασιστική σημασία για την παθογένεση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2²⁻⁵. Η σημασία της αντίστασης στην ινσουλίνη κατέστησε επιτακτική την ανάγκη

ύπαρξης αξιόπιστων μεθόδων για την επακριβή εκτίμησή της, όπως η ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική αντλία, η υπεργλυκαιμική αντλία, η δοκιμασία καταστολής της ινσουλίνης, το minimal model, η μέθοδος HOMA (Homeostatic Model Assessment), η μέθοδος CIGMA (Constant Infusion of Glucose with Model Assessment), η μέθοδος QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) και άλλες^{3,6,7}. Απλούστερα, στην καθημερινή κλινική πράξη συχνά χρησιμοποιείται και ο προσδιορισμός του C-πεπτιδίου του ορού, το οποίο ως μέτρο της υπερινσουλιναιμίας αποτελεί έμμεσο δείκτη της αντίστασης στην ινσουλίνη⁸⁻¹¹. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι το C-πεπτίδιο του ορού, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης, παρουσιάζει σημαντική θετική συσχέτιση με τους παράγοντες του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη (μεταβολικού συνδρόμου)⁸⁻¹¹.

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver, NAFL), η οποία παλαιότερα ονομαζόταν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH), αποτελεί κατάσταση αυξημένης εναπόθεσης τριγλυκεριδίων (με τη μορφή μεγάλων σταγόνων λίπους) στο ήπαρ¹². Η λιπώδης διήθηση του ήπατος μπορεί εύκολα να διαγνωστεί με υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία ή και σπινθηρογράφημα¹³⁻¹⁷. Πρόσφατες μελέτες μαρτυρούν ότι η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁷⁻²¹. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η λιπώδης αυτή διήθηση του ήπατος αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη^{17,20,21}. Έτσι η λιπώδης διήθηση του ήπατος είναι συχνή στους διαβητικούς τύπου 2²²⁻²⁴. Σύμφωνα με μελέτες που βασίζονται στον υπερηχογραφικό έλεγχο, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος διαγιγνώσκεται σε ποσοστό 30-60% περίπου των ασθενών με διαβήτη τύπου 2^{14,16,25}. Ανάλογα, η υπερηχογραφική διάγνωση λιπώδους διήθησης του ήπατος σε τυχαίο δείγμα νοσηλευόμενων ασθενών έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει σημαντική θετική συσχέτιση με την ύπαρξη διαβήτη τύπου 2 ή την εκδήλωσή του κατά τα προσεχή χρόνια^{26,27}. Επίσης, ορισμένοι ερευνητές έδειξαν ότι οι διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς με λιπώδη διήθηση του ήπατος (όπως αυτή αποκαλύπτεται κατά τον απεικονιστικό έλεγχο ή κατά τη βιοψία του οργάνου) έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου σε σύγκριση με εκείνους χωρίς λιπώδη διήθηση^{25,28}. Ωστόσο, δεν φαίνεται να έχει μελετηθεί η συσχέτιση ανά-

μεσα στη βαρύτητα της λιπώδους διήθησης και τα επίπεδα της ινσουλίνης ή του C-πεπτιδίου του ορού. Αν διαπιστωθεί η ανωτέρω συσχέτιση, η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετος ποσοτικός δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Στα πλαίσια αυτά σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης ανάμεσα στη βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος (όπως αυτή διαγιγνώσκεται κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο) και στα επίπεδα του C-πεπτιδίου, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης, σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς υπό αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία.

Υλικό και μέθοδος

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 231 διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς (114 άνδρες, 117 γυναίκες) μέσης ηλικίας $64,34 \pm 6,9$ ετών και μέσης διάρκειας διαβήτη $8,5 \pm 3,2$ ετών. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία. Οι ασθενείς αυτοί παρακολουθούνται στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Β' Παθολογικής Κλινικής του ΝΓΝ Θεσ/νίκης «Ο Άγιος Δημήτριος».

Έγινε μέτρηση του C-πεπτιδίου τόσο σε κατάσταση νηστείας (Fasting C-peptide, FCP) όσο και 6 λεπτά έπειτα από την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης (Glucagon-stimulated C-peptide, GCP). Οι μετρήσεις έγιναν με ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay) στο Εργαστήριο Βιοχημείας του ανωτέρω νοσοκομείου. Τα υπογλυκαιμικά δισκία είχαν διακοπεί 12 ώρες πριν από τη λήψη του αίματος.

Επιπλέον η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος αξιολογήθηκε με υπερηχογραφικό έλεγχο από έναν ακτινοδιαγνώστη, ο οποίος δεν γνώριζε τα αποτελέσματα των μετρήσεων του C-πεπτιδίου. Η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης βαθμολογήθηκε ως εξής (Πίν. 1, Σχ. 1): Βαθμού 0 (φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα), βαθμού 1 (μικρή αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος), βαθμού 2 (μεγαλύτερη αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος με ασαφοποίηση του περιγράμματος των αγγείων και του δεξιού ημιαφράγματος), βαθμού 3 (εκσεσημασμένη αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος με αδυναμία απεικόνισης του περιγράμματος των αγγείων και του δεξιού ημιαφράγματος και/ή του δεξιού λοβού του ήπατος). Η βαθμολόγηση αυτή βασίστηκε, με μικρές τροποποιήσεις, στην πρόταση των Scatarige και συν.¹⁴.

Πίνακας 1. Βαθμολόγηση της βαρύτητας λιπώδους διήθησης του ήπατος.

Βαθμός	Περιγραφή
Βαθμός 0	Φυσιολογικό ηπατικό παρεγχύμα
Βαθμός 1	Μικρή αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος
Βαθμός 2	Μεγαλύτερη αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος με ασαφοποίηση του περιγράμματος αγγείων και του δεξιού ημιδιαφράγματος
Βαθμός 3	Εκσεσημασμένη αύξηση της ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος με αδυναμία απεικόνισης του περιγράμματος αγγείων και του δεξιού ημιδιαφράγματος και/ή του δεξιού λοβού του ήπατος



Σχ. 1. Βαθμού 2 λιπώδης διήθηση του ήπατος σε ασθενή μας.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις δοκιμασίες ANOVA και Least Significant Difference Test. Οι μεταβλητές παρουσίαζαν κανονική κατανομή και έτσι εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± 1 σταθερή απόκλιση (mean ± 1 SD). Το επίπεδο του 5% ($p < 0,05$) θεωρήθηκε ως το όριο για τον καθορισμό της στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

Αποτελέσματα

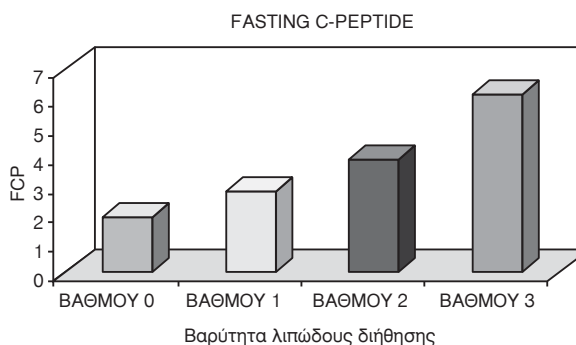
Λιπώδης διήθηση του ήπατος διαγνώσθηκε σε 103 ασθενείς (44,6%), και ειδικότερα βαθμού 1 σε 48 ασθενείς (20,8%), βαθμού 2 σε 33 ασθενείς (14,3%) και βαθμού 3 σε 22 ασθενείς (9,5%) (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Η λιπώδης διήθηση του ήπατος στους ασθενείς μας.

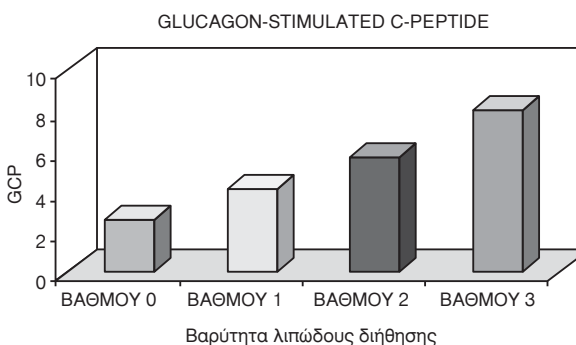
Βαθμός λιπώδους διήθησης	Ασθενείς
Βαθμός 0	128 (55,4%)
Βαθμός 1	48 (20,8%)
Βαθμός 2	33 (14,3%)
Βαθμός 3	22 (9,5%)

Η τιμή του FCP διέφερε σημαντικά ($p=0,04$) μεταξύ ασθενών με βαθμού 0 ($1,9 \pm 0,7$ ng/dl), βαθμού 1 ($2,8 \pm 0,6$ ng/dl), βαθμού 2 ($3,9 \pm 0,9$ ng/dl) και βαθμού 3 ($6,1 \pm 1,1$ ng/dl) λιπώδη διήθηση (Σχ. 2).

Η τιμή του GCP διέφερε επίσης σημαντικά ($p=0,039$) μεταξύ ασθενών με βαθμού 0 ($2,6 \pm 0,5$ ng/dl), βαθμού 1 ($4,2 \pm 0,6$ ng/dl), βαθμού 2 ($5,8 \pm 0,9$ ng/dl) και βαθμού 3 ($8,1 \pm 1,2$ ng/dl) λιπώδη διήθηση (Σχ. 3).



Σχ. 2. Η τιμή του C-πεπτιδίου νηστείας (FCP) σε σχέση με τη βαρύτητα λιπώδους διήθησης του ήπατος ($p=0,04$). Στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μεταξύ βαθμού 0 και βαθμού 3, μεταξύ βαθμού 1 και βαθμού 3.



Σχ. 3. Η τιμή του C-πεπτιδίου έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης (GCP) σε σχέση με τη βαρύτητα λιπώδους διήθησης του ήπατος ($p=0,039$). Στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μεταξύ βαθμού 0 και βαθμού 3, μεταξύ βαθμού 1 και βαθμού 3.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη έγινε απόπειρα συσχέτισης δύο παραμέτρων του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη, του C-πεπτιδίου του ορού και της βαρύτητας λιπώδους διήθησης του ήπατος, όπως αυτή διαγιγνώσκεται κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς υπό αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία. Στο σύνολο των ασθενών διαγνώσθηκε λιπώδης διήθηση σε ποσοστό 44,6%. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες, που αναφέρουν συχνότητα λιπώδους διήθησης 30-60%^{14,16,25}. Σε δύο Ελληνικές μελέτες, οι οποίες είναι διαθέσιμες μόνον ως περιλήψεις συνεδρίου, η συχνότητα λιπώδους διήθησης του ήπατος βρέθηκε 59,16% επί συνόλου των ασθενών με διαβήτη τύπου 2²⁹ και 26,3% στους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου 2³⁰.

Η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος παρουσίασε σημαντική θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου του ορού, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης. Το εύρημα αυτό δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Είναι όμως γνωστό ότι οι ασθενείς με υπερηχογραφική ή παθολογοανατομική διάγνωση λιπώδους διήθησης του ήπατος έχουν υψηλότερα επίπεδα C-πεπτιδίου και ινσουλίνης στον ορό σε σύγκριση με εκείνους χωρίς λιπώδη διήθηση^{25,28}. Στη μελέτη μας η θετική αυτή συσχέτιση μεταξύ της λιπώδους διήθησης του ήπατος και του C-πεπτιδίου του ορού διαπιστώθηκε ότι ισχύει ειδικότερα για τη βαρύτητα της λιπώδους διήθησης. Σε προηγούμενες μελέτες των Luyckx και συν. η παθολογοανατομική βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος σε παχύσαρκους ασθενείς παρουσίαζε σημαντική θετική συσχέτιση με τον αριθμό των υπαρχόντων γνωρισμάτων του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπερινσουλιναιμία, κεντρική παχυσαρκία κλπ)^{18,21,31}. Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο απλός υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος στη θέση της βιοψίας αυτού και η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου του ορού. Ειδικότερα, στη μελέτη μας εξετάσθηκαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία.

Η πρακτική σημασία των αποτελεσμάτων μας θα μπορούσε να είναι η ακόλουθη. Σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς που δεν έχουν ακόμη ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης η μεταβολική εκτροπή μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη, της εκκριτικής ανεπάρκειας των β-κυττάρων ή

και των δύο^{2,4}. Ολοένα περισσότερα δεδομένα προστίθενται, τα οποία τεκμηριώνουν ότι η λιπώδης διήθηση του ήπατος αποτελεί, τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, ευαίσθητο και ειδικό δείκτη της αντίστασης στην ινσουλίνη^{21,22,32-34}. Κατά συνέπεια, η βαθμολόγηση της λιπώδους διήθησης του ήπατος σε έναν ασθενή θα μπορούσε να συμβάλλει στην εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη την οποίαν αυτός παρουσιάζει. Η εκτίμηση αυτή ενδέχεται να αποδειχθεί χρήσιμη στον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης (ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα έναντι εκείνων που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη)^{2,4}. Και μάλιστα, φαίνεται πως η εκτίμηση της λιπώδους διήθησης του ήπατος μπορεί να γίνει εύκολα με τον υπερηχογραφικό έλεγχο στην καθημερινή πράξη.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος μπορεί να διαγνωστεί εύκολα με υπερηχογραφικό έλεγχο του οργάνου, χωρίς πολύπλοκο και δαπανηρό εξοπλισμό. Η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου του ορού, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και έπειτα από χορήγηση γλυκαγόνης. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν ότι η βαρύτητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος αποτελεί έμμεσο δείκτη της αντίστασης στη ινσουλίνη στους διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εκτιμηθεί πληρέστερα η διαγνωστική αξία της απλής αυτής εξέτασης στην εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη των διαβητικών τύπου 2 ασθενών κατά την καθημερινή κλινική πράξη.

Abstract

Papanas N, Symeonidis G, Mavroudis G, Papazoglou D, Maltezos E, Giannakis I, Papatheodorou K, Pastore F, Lakasas G. Severity of fatty liver infiltration an inder of insulin resistance. Hellen Diabetol Chron 2006; 1: 59-64.

Aim: To investigate the potential correlation between severity of fatty liver infiltration and serum C-peptide levels, both in fasting state and after glucagon administration in type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycaemic agents. **Patients and methods:** The study included 231 type 2 diabetic patients (114 men) with a mean age of 64.34±6.9 years and a mean diabetes duration of 8.5±3.2 years. Severity of fatty liver was graded by ultrasound exa-

mination as follows: Grade 0 (normal liver texture), grade 1 (slight increase of liver echogenicity), grade 2 (moderate increase of liver echogenicity with impaired visualization of intrahepatic vessels and right hemi-diaphragm), grade 3 (marked increase of liver echogenicity with very poor visualization or non-visualization of intrahepatic vessels and right hemi-diaphragm). Serum C-peptide was measured both in fasting state (Fasting C-peptide, FCP) and after glucagon administration (Glucagon-stimulated C-peptide, GCP). **Results:** FCP showed a significant difference ($p=0.04$) between patients with grade 0 (1.9 ± 0.7 ng/dl), grade 1 (2.8 ± 0.6 ng/dl), grade 2 (3.9 ± 0.9 ng/dl) and grade 3 (6.1 ± 1.1 ng/dl) fatty liver. GCP also differed significantly ($p=0.039$) between patients with grade 0 (2.6 ± 0.5 ng/dl), grade 1 (4.2 ± 0.6 ng/dl), grade 2 (5.8 ± 0.9 ng/dl) and grade 3 (8.1 ± 1.2 ng/dl) fatty liver. **Conclusions:** In type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycaemic agents, severity of fatty liver (diagnosed by ultrasound) shows significant positive correlation with serum C-peptide levels, both in fasting state and after glucagon administration. These results indicate that severity of fatty liver may serve as an indirect marker of insulin resistance in these patients.

Βιβλιογραφία

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607
2. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19.
3. Kitano H, Oda K, Kimura T, Matsuoka Y, Csete M, Doyle J, et al. Metabolic syndrome and robustness tradeoffs. *Diabetes* 2004; 53: suppl 3: S6-S15.
4. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and Beta-cell function. *Diabetes* 2004; 53: suppl 3: S34-S38.
5. Fujimoto WY. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000; 108: suppl 6A: 9S-14S.
6. Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate markers of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27: 1998-2002.
7. Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Rivellese AA, Uusitupa M, Vessby B, et al. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. *Metabolism* 2004; 53: 1522-6.
8. Relimpio F, Losada F, Pumar A, de Pesquera G, Morales F, Acosta D, et al. Relationships of C-peptide levels and the C-peptide/blood sugar ratio with clinical/biochemical variables associated with insulin resistance in orally-treated, well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36: 173-80.
9. Park S-W, Ihm S-H, Yoo HJ, Park JY, Lee K-U. Differential effect of ambient blood glucose level and degree of obesity on basal serum C-peptide level and the C-peptide response to glucose and glucagon in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 37: 165-71.
10. Lunetta M, Barbagallo A, Crimi S, Di Mauro M, Sangiorgio L, Mughini L. Hypertension and related risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Panminerva Med* 1998; 40: 169-73.
11. Pontiroli AE, Pacchioni M, Camisasca R, Lattanzio R. Markers of insulin resistance are associated with cardiovascular morbidity and predict overall mortality in long-standing non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1998; 34: 52-6.
12. Alba LM, Lindor K. Review article: Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 977-86.
13. Scott WW, Sanders RC, Siegelman SS. Irregular fatty infiltration of the liver: diagnostic dilemmas. *AJR* 1980; 135: 67-71.
14. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC. Fatty infiltration of the liver: ultrasonic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound* 1984; 3: 9-14.
15. Baker MK, Wenker JC, Cockerill EM, Ellis JH. Focal fatty liver infiltration of the liver: diagnostic imaging. *Radiographics* 1985; 5: 923-39.
16. Araujo LMB, De Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Practical Medicine* 1998; *Diabetes Metabolism (Paris)* 1998; 24: 458-62.
17. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Fatty liver an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 73-9.
18. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metabolism (Paris)* 2000; 26: 98-106.
19. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinaemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 738-44.
20. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
21. Scheen AJ, Luyckx FH. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clin Belg* 2003; 58: 81-91.
22. Youssef W, McCullough AJ. Diabetes mellitus, obesity, and hepatic steatosis. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 2002; 13: 17-30.
23. Li Z, Clark J, Diehl AM. The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 867-77.
24. Clark JM, Diehl AM. Hepatic steatosis and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 210-5.
25. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ. Association of nonalco-

- holic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5.
26. *Schlottmann K, Baer A, Lock G, Schölmerich J, Palitzsch K-D.* Ultrasound findings of hepatic steatosis as an indicator of abnormal glucose tolerance. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 517-22.
27. *Okamoto M, Takeda Y, Yoda Y, Kobayashi K, Fujino MA, Yamagata Z.* The association of fatty liver and diabetes risk. *J Epidemiol* 2003; 13: 15-21.
28. *Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC.* Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-8.
29. *Τσιολακίδου Γ, Πεγλιβανίδης Γ, Αλεξανδριδής Ε, Λευκαδίτης Δ, Τιμοσιδής Μ, Λάγγρα Φ, Λαζαριδής Ν, Παπαδοπούλου-Ζεκερίδου Π.* Συσχέτιση ηπατικής στεάτωσης με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και υπερωλιπιδαιμία. Παρουσιάστηκε ως ανακοίνωση στο 16ο Συνέδριο της Διαβητολογικής Εταιρείας Βόρειας Ελλάδας, Θεσσαλονίκη, 14-16/11/02. Τόμος Περίληψεων, σελ. 41.
30. *Σεβαστόπουλος Χ, Ποζονκίδης Χ, Τσιακίρη Μ, Κωτούλα Α, Σιμελίδης Δ.* Υπερηχογραφικά ευρήματα άνω κοιλίας σε νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου 2. Παρουσιάστηκε ως ανακοίνωση στο 16ο Συνέδριο της Διαβητολογικής Εταιρείας Βόρειας Ελλάδας, Θεσσαλονίκη, 14-16/11/02. Τόμος Περίληψεων, σελ. 27.
31. *Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al.* Liver abnormalities in severely obese subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obesity* 1998; 22: 222-6.
32. *Seppälä-Lindroos A, Häkkinen A-M, Goto T, Ryysy L, Vehkavaara S, Bergholm R, et al.* Liver fat content quantified by proton spectroscopy is a more important determinant of insulin resistance than obesity or visceral fat in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 2000; 43: suppl 1: A58 (232).
33. *Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al.* NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-9.
34. *Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1578-82.

Λέξεις κλειδιά:

Αντίσταση στην ινσουλίνη
Λιπώδες ήπαρ
Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2
Υπερηχογράφημα ήπατος

Key words:

Insulin resistance
Fatty liver
Diabetes Mellitus type 2
Ultrasound