

Μέθοδοι εκτίμησης Ινσουλινοευαισθησίας

Κ. Σουλής

Η ευαισθησία στην ινσουλίνη μετράται με τον υπολογισμό της σχέσης μεταξύ της ινσουλίνης πλάσματος και μιας ινσουλινο-εξαρτώμενης μεταβολικής μεταβλητής, όπως είναι η γλυκόζη πλάσματος.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις στη μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη: η δυναμική παρέμβαση (χορήγηση γλυκόζης, ινσουλίνης και τολβουταμίδης) και η εκτίμηση σε σταθερές συνθήκες (steady-state).

Την ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορούμε να τη μετρήσουμε με δύο διαφορετικούς τρόπους προσέγγισης:

1. Προσεγγίσεις τύπου ανοικτής αγκύλης, στις οποίες αξιολογείται η επίδραση της ινσουλίνης (συχνά χορηγούμενη εξωγενώς) σε μια συγκεκριμένη μεταβολική παράμετρο, όπως είναι η γλυκόζη πλάσματος.

2. Προσεγγίσεις τύπου κλειστής αγκύλης που περιλαμβάνουν ένα κλειστό μεταβολικό μοντέλο που ενσωματώνει και τις σχέσεις επανατροφοδότησης μεταξύ ινσουλίνης και γλυκόζης.

Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται ενδεικτικά το υπερινσουλιναιμικό clamp γλυκόζης, η δοκιμασία ενδοφλέβιας ανοχής γλυκόζης (IVGTT), η ανοχή ινσουλίνης και οι δοκιμασίες καταστολής, ενώ στην δεύτερη περιλαμβάνεται η CIGMA, η HOMA και η QUICKI.

Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει δυναμικές παρεμβάσεις, ενώ η δεύτερη συχνά βασίζεται σε μετρήσεις νηστείας, επειδή η διατύπωση της κλειστής αγκύλης είναι καλύτερα σχεδιασμένη να περιγράφει την εξέλιξη των διεργασιών σε μια σταθερή κατάσταση. Βέβαια τίποτε από τα παραπάνω δεν είναι απόλυτο και συχνά δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός.

Ινσουλίνη και το δραστικό διαμέρισμα της

Το σύστημα ινσουλίνης-γλυκόζης αποτελείται από ένα πολύπλοκο και αλληλοεμπλεκόμενο σχήμα μεταβολικών αλληλοεπιδράσεων και ρυθμιστικών στοιχείων ενσωματωμένο σε ένα γενικότερο συγκρότημα συστημάτων που εμπλέκονται στην ενεργειακό μεταβολισμό του οργανισμού και την ορμονική και νευρική ρύθμιση του.

Όταν αρχίζουμε να εξετάζουμε το σύστημα ινσουλίνης-γλυκόζης διαπιστώνουμε ότι οι σχέσεις που το διέπουν δεν είναι

γραμμικές. Έτσι εάν διπλασιασθεί η είσοδος γλυκόζης στο σύστημα δεν θα διπλασιασθεί ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο σύστημα. Κατά συνέπεια οι σχετικά απλοί μαθηματικοί τύποι που εφαρμόζονται στην πράξη και οι υπεραπλουστευμένες περιγραφές του συστήματος έχουν περιορισμένη ακρίβεια.

Πρακτικά, η καλύτερη έκφραση αυτής της μη γραμμικότητας είναι η υπόθεση ενός «δραστικού χώρου» ινσουλίνης που μαθηματικά εκφράζεται με δύο εξισώσεις:

$$\frac{\Delta \text{ γλυκόζης}}{\Delta \text{ χρόνου}} = \frac{\text{Ρυθμός εισόδου γλυκόζης} - \text{μεταβολική κάθαρση}}{\text{όγκος κατανομής γλυκόζης} \quad \text{γλυκόζης}}$$

$$dg/dt = -kg + R_d/V \quad \text{Εξίσωση I}$$

και

$$\frac{\Delta \text{ κλασμ. απομάκρ. γλυκόζης}}{\Delta \text{ χρόνου}} = \frac{\alpha_2 \times \text{ινσουλίνη πλάσματος} - \alpha_1 \times \text{μεταβολική κάθαρση γλυκόζης}}$$

$$dk/dt = -\alpha_1 k + \alpha_2 i \quad \text{Εξίσωση II}$$

Η πρώτη εξίσωση δηλώνει ότι οι μεταβολές στην συγκέντρωση της γλυκόζης εξαρτώνται από το ισοζύγιο της εισροής γλυκόζης (ήπαρ, νεφροί, εξωγενώς) και της εκροής της από το σύστημα και η δεύτερη ότι η ινσουλίνη ασκεί τη δράση της στην κλασματική απομάκρυνση της γλυκόζης, η οποία όμως δεν είναι ανάλογη με την ινσουλίνη πλάσματος, αλλά με την ινσουλίνη κάποιου άλλου χώρου μακράν της κυκλοφορούσας ινσουλίνης.

I. Υπερινσουλιναιμικό ενγλυκαιμικό clamp

Αυτή η τεχνική πρωτοεφαρμόστηκε από τους Andrew και συνεργάτες και εξελίχθηκε στην σύγχρονη μορφή της από τους Sherwin και συν. και DeFronzo και συνεργάτες.

Είναι ο χρυσός κανόνας της μέτρησης της ινσουλινευαισθησίας. Από θεωρητικής πλευράς είναι απλή δοκιμασία αν και παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες. Εκτελείται με την έγχυση ινσουλίνης σε σταθερό ρυθμό με σκοπό την επίτευξη φυσιολογικών τιμών ινσουλίνης. Η γλυκόζη μετράται συνεχώς και εγχέεται με ποικίλλοντα ρυθμό (συνά βάζει αλγορίθμου) με στόχο την επίτευξη μιας σχεδόν-σταθερής γλυκαιμίας, που να ισοδυναμεί με τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Το πηλίκον αυτού του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης (*Ginf*) δια της τιμής της ινσουλίνης ορίζεται ως δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη (S_i). Επειδή όμως η γλυκαιμία είναι σταθερή, η απαίτηση σε γλυκόζη είναι η μόνη μεταβλητή, και είναι έτσι άμεσα ανάλογη με την κλασματική απομάκρυνση

της γλυκόζης στις παραπάνω εξισώσεις.

Με βάσει τις προηγούμενες εξισώσεις έχουμε την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{Δείκτης ευαισθησίας} = \frac{\text{κλασματική απομάκρυνση γλυκόζης}}{\text{ινσουλίνη πλάσματος}} = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \text{ρυθμός έγχυσης γλυκόζης}$$

$$S_i = k/i = \alpha_2/\alpha_1 \approx \text{Ginf}/i \quad \text{Εξίσωση III}$$

Έτσι με τις σταθερές συνθήκες που δημιουργούνται με το clamp οι εξισώσεις I και II απλοποιούνται στην εξίσωση III.

Μειονεκτήματα:

1. Κατά την διάρκεια ενός clamp, η ινσουλίνη χορηγείται ως σταθερή έγχυση και έτσι, δεν αντανάκλα τις διακυμάνσεις που είναι εγγενείς στην ενδογενή έκκριση.

2. Η ινσουλίνη, χορηγείται περιφερικώς, με αποτέλεσμα την αναστροφή της φυσιολογικής διαφοράς (gradient) μεταξύ της πυλαίας και περιφερικής ινσουλίνης.

3. Η περιφερική και η ηπατική απάντηση στην ινσουλίνη θεωρείται ότι συμβαίνουν παράλληλα, γεγονός ελάχιστα πιθανό με τις υπάρχουσες γνώσεις μας.

Παρόλα ταύτα, επειδή η γλυκαιμία διατηρείται σταθερή, ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (*GINF*) και, έτσι, η κλασματική απομάκρυνση εξαρτώνται μόνο από την ινσουλίνη πλάσματος και ο λόγος θεωρείται ως ο πλέον αξιόπιστος δείκτης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (S_i).

Μέθοδοι βασισμένες στην IVGTT – Minimal Model

Όταν προστεθεί σε κυτταροκαλλιέργειες ινσουλίνη αυτή δρά ταχέως διεγείροντας την πρόσληψη της γλυκόζης, επιτυγχάνοντας σταθερή κατάσταση εντός ολίγων λεπτών. Χορηγούμενη όμως σε πειραματόζωα ή εθελοντές περιέργως δρά αργά μη επιτυγχάνοντας σταθερά επίπεδα ενεργοποίησης της πρόσληψης γλυκόζης για αρκετή ώρα. Αυτό εξηγείται με την υπόθεση του δραστικού χώρου της ινσουλίνης και το χρονικό διάστημα που χρειάζεται η ινσουλίνη για να μετακινηθεί από το πλάσμα στον εξωαγγειακό χώρο. Αυτή η δυναμική καθυστέρηση θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη όταν μελετάμε την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Το πρόβλημα που ανακύπτει, όμως, είναι ότι αυτή η δυναμική καθυστέρηση διαφέρει μεταξύ των φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων. Ακριβώς λόγω αυτής της διαφοράς οι Bergman και συν. προσπαθώντας να εφεύρουν μια

μέθοδο που να περιλαμβάνει τόσο την δυναμική όσο και την στατική επίδραση της ινσουλίνης ανέπτυξαν το έλασσον πρότυπο (minimal model). Το θεωρητικό υπόβαθρο αυτού βασίζεται στο γεγονός ότι η φυσιολογική απάντηση των πειραματοζώων σε ενδοφλέβια ένεση (ή ταχεία έγχυση) γλυκόζης είναι μια δυναμική κατάσταση με μείωση της γλυκόζης όχι με εκθετικό τρόπο.

Η δυναμική περίοδος από την στιγμή της χορήγησης γλυκόζης μέχρι την επάνοδο της γλυκόζης του αίματος στα προ της έγχυσης επίπεδα διακρίνεται σε 4 στάδια:

1. Αμέσως μετά την έγχυση ταχεία πτώση της γλυκόζης εξηγούμενη από την αραιώση λόγω εισόδου στον εξωκυττάριο χώρο.

2. Εν συνεχεία παρατηρείται βραχεία περίοδος (8-15 λεπτών περίπου) κατά την οποία η μείωση της γλυκόζης καθορίζεται από την επίδραση της ίδιας της γλυκόζης στην απομάκρυνση της, ανεξάρτητα από την δράση της ινσουλίνης (ογκοεξααρτώμενη δραστηριότητα γλυκόζης)

3. Στο στάδιο αυτό εμφανίζεται η επίδραση της αύξησης της ινσουλίνης στο πλάσμα, και κατά συνέπεια και στον διάμεσο χώρο, στην απομάκρυνση της γλυκόζης, και

4. Το στάδιο με την τελική επάνοδο της γλυκόζης πλάσματος στα προ της έγχυσης επίπεδα της που ολοκληρώνεται στα 180 λεπτά περίπου.

Το ερώτημα που προσπάθησαν να απαντήσουν ο Bergman και οι συνεργάτες του ήταν:

Μπορούμε να δημιουργήσουμε ένα μοντέλο που να ερμηνεύει την δυναμική κατά την έγχυση της γλυκόζης, μαζί με την ακριβή εκτίμηση της ινσουλινοευσαισθησίας ως παράλληλη δράση;

Το μοντέλο μαθηματικά στηρίζεται σε δύο εξισώσεις που περιγράφουν την επίδραση της πύξης της βασικής, απάντησης της ινσουλίνης στην επιτάχυνση της μείωσης της γλυκόζης μετά από έγχυση της και είναι οι εξής:

Εξίσωση IV

$$\text{Ρυθμός αποκατάστασης γλυκόζης} = - [\text{Δραστηριότητα γλυκόζης} + \text{Απομακρυσμένη ινσουλίνη}] \times \text{Γλυκόζη πλάσματος}$$

και Εξίσωση V

Αύξηση απομακρυσμένης ινσουλίνης =

$$[\text{Ρυθμός εισόδου ινσουλίνης στον διάμεσο χώρο} (p_2) \times \text{Ινσουλίνη πλάσματος}] - [\text{Ρυθμός απομάκρυνσης ινσουλίνης} (p_3) \times \text{Απομακρυσμένη ινσουλίνη}]$$

Η πρώτη εξίσωση εκφράζει την επίπτωση της ινσουλίνης του διάμεσου χώρου στην επιτάχυνση του ρυθμού απομάκρυνσης της γλυκόζης και η δεύ-

τερη περιγράφει την κινητική στη μεταφορά και απομάκρυνση της ινσουλίνης μεταξύ του πλάσματος και του δραστικού χώρου της.

Ο δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης S_I στο μοντέλο υπολογίζεται από το πηλίκο του κλάσματος Ρυθμός εισόδου / Ρυθμός απομάκρυνσης της ινσουλίνης στο δραστικό χώρο της.

$$S_I = p_2 / p_3 \quad \text{Εξίσωση VI}$$

Είναι εμφανής η ομοιότητα της με την Εξίσωση III του clamp.

Η γρήγορη δυναμική μπορεί να συσκοτίσει παροδικές διακυμάνσεις που βασίζονται στην κατανομή της γλυκόζης σε όλο το σύστημα και εκείνες που οφείλονται σε απομάκρυνση της γλυκόζης. Αυτό και το μεγάλο εύρος μέσα στο οποίο γίνονται ταχείες μεταβολές στην συγκέντρωση γλυκόζης, μπορεί να προκαλέσει μη-γραμμικότητες στο σύστημα που δεν έχουν ληφθεί υπόψη από το μοντέλο, όπως η απομάκρυνση γλυκόζης από τους νεφρούς που μπορεί να συσκοτίσουν τις μεταβολές στην κλίση της καμπύλης, από την οποία λαμβάνεται η κλασματική απομάκρυνση της γλυκόζης, ιδίως σε περιπτώσεις με υψηλή ινσουλινοαντίσταση όπως είναι ο προχωρημένος ΣΔΤ2, όπου τόσο το σήμα (ινσουλίνη) όσο και η απάντηση μπορεί να είναι μικρά. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, ενισχύθηκε το σήμα της ινσουλίνης με την χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης τολβουταμίδης ή ινσουλίνης 20 λεπτά μετά την ένεση γλυκόζης.

Πηγαίνοντας από την κατάσταση όπου διατηρείται σταθερή η γλυκαιμία με clamp γλυκόζης σε αυτή όπου υπάρχει διακύμανση, θα πρέπει να γίνουν επιπλέον υποθέσεις:

- ότι οι συγκεντρώσεις γλυκόζης καθ' εαυτές συμβάλουν στην δυναμική του συστήματος με γραμμικό τρόπο και
- ότι η ινσουλίνη δρα ομοιόμορφα σε όλους τους σχετικούς ιστούς και σε όλες τις συγκεντρώσεις.

Πιθανόν κάποια από αυτές τις υποθέσεις να μην ισχύει στα ακραία όρια του εύρους των υπό εξέταση ευαισθησιών. Ετσι, μπορεί να είναι δύσκολη η περιγραφή αυτού του συστήματος με ένα ταυτοποιήσιμο τρόπο, σε όλο το εύρος της S_I , με περιορισμένο σετ στοιχείων. Οι πηγές αυτών των προβλημάτων, όμως, ενσωματώνουν επίσης και την δυναμική αυτού του μοντέλου.

HOMA (HOMeostatic Model Assessment)

Αυτό είναι ένα δομημένο απλό μοντέλο για

H/Y του συστήματος ινσουλίνης-γλυκόζης που αναπτύχθηκε από την ομάδα της Οξφόρδης (Turner, Levy και συνεργάτες). Ενσωματώνει μαθηματικές περιγραφές των διάφορων οργάνων που ενέχονται στην ρύθμιση της γλυκόζης στο πλάσμα και τις αλληλεπιδράσεις τους, βασιζόμενο σε εμπειρικά δεδομένα.

Το μοντέλο βασίζεται σε δύο αρχές:

1. ο έλεγχος της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του c πεπτιδίου στο πλάσμα στην νηστεία ελέγχεται από μια αυτοπεριοριζόμενη κλειστή αγκύλη ανατροφοδότησης μεταξύ του παγκρέατος, του ήπατος, των ινσουλινο-ευαίσθητων και μη-ινσουλινο-ευαίσθητων ιστών.

2. οι βασικές διαφορές μεταξύ των ατόμων μπορούν να εκφραστούν ως διαφορές στην σχετική περιφερική και ηπατική ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης αναφορικά με την γλυκόζη. Η ευαισθησία εκφράζεται σε σχέση με τις τιμές ενός «τυποποιημένου ατόμου» στο οποίο έχει δοθεί η τιμή 100. Το μοντέλο δέχεται ότι οι μεταβολές της ευαισθησίας τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ήπαρ είναι παράλληλες.

Στοχεύοντας στην αποφυγή συνθέτων διεργασιών ή ευρέως κυμαινομένων επιπέδων γλυκόζης, το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης εστιάζεται στα βασικά επίπεδα νηστείας γλυκόζης και ινσουλίνης. Η HOMA δίνει ένα τύπο για την ινσουλινοαντίσταση, R_{HOMA} , οριζόμενο ως:

$$\text{Αντίσταση} = \text{Γλυκόζη πλάσματος (mmol/L)} \times \frac{\text{ινσουλίνη}}{22,5}$$

ή

$$R_{HOMA} = g * i / 22,5 \quad \text{Εξίσωση VII}$$

Η αφορμή για την ανάπτυξη αυτής της μεθόδου ήταν η δημιουργία ενός περιεκτικού μαθηματικού μοντέλου της ομοιοστασίας γλυκόζης-ινσουλίνης. Αυτό βασίστηκε σε μια σειρά λειτουργικών προτύπων ή εξισώσεων που απεικονίζουν την εγγενή μη-γραμμικότητα του συστήματος. Εάν ληφθούν υπαόψη τιμές βάσει των στοιχείων της βιβλιογραφίας για τις περισσότερες παραμέτρους, τότε τα δεδομένα γλυκόζης και ινσουλίνης κατά την διάρκεια σταθερής έγχυσης γλυκόζης για 60 λεπτά μπορούν να ταιριαξούν σε εξατομικευμένες μελέτες προσαρμόζοντας τις παραμέτρους της «ινσουλινοαντίστασης» και της «λειτουργίας του β-κυττάρου» ως κλάσματα μιας προκαθορισμένης ιδανικής φυσιολογικής περίπτωσης. Το μοντέλο μπορούσε όχι μόνο να προβλέψει της εξέλιξη των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης ως απάντηση σε έγ-

χυση γλυκόζης, αλλά μπορούσε επίσης να προβλέψει τις τελικές, σταθερής-κατάστασης, συγκεντρώσεις νηστείας. Εν συνεχεία χρησιμοποιήθηκαν προσομοιώσεις για την παραγωγή ενός πίνακα τιμών νηστείας γλυκόζης και ινσουλίνης. Έτσι, αντίστροφα πλέον, με δεδομένη την γλυκόζη νηστείας και της συγκέντρωσης της ινσουλίνης, μπορούν να αναγνωσθούν συγκεκριμένες και μοναδικές τιμές σχετικής λειτουργίας β-κυττάρου και ινσουλινοαντίστασης. Η εξίσωση VII προέρχεται επίσης από αυτήν την γραφική αναπαράσταση.

Ενδιαφέρον υπάρχει και σε μια άλλη προσέγγιση από την οποία λαμβάνεται επίσης η εξίσωση VII, με βάση μόνο την υπόθεση που έγινε στην ανάπτυξη της ομοιοστατικής προσέγγισης και των εξισώσεων I-III. Το βασικό σκεπτικό του μοντέλου αναφέρει ότι: «η βασική υπεργλυκαιμία του διαβήτη μπορεί να θεωρηθεί ως αντιρροπιστική απάντηση με κύριο στόχο την διατήρηση επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από ένα β-κύτταρο με μειωμένη ικανότητα να ελέγξει την ηπατική εκροή γλυκόζης». Η υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία είναι απαραίτητες στην ινσουλινοανθεκτική κατάσταση, για την διατήρηση σχεδόν-φυσιολογικής πρόσληψης γλυκόζης όταν η μεταβολική κάθαρση γλυκόζης σε συγκεκριμένη τιμή ινσουλίνης είναι μειωμένη λόγω ινσουλινοαντίστασης. Αυτό υποστηρίζεται από βιοψίες που δείχνουν ομαλοποίηση των αποθεμάτων γλυκογόνου και της δραστηριότητας της συνθετάσης σε ινσουλινοανθεκτικούς μύς παρουσία υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας. Σε σταθερές συνθήκες, η αγκύλη ανατροφοδότησης θα αντιρροπεί την ινσουλινοαντίσταση τόσο με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης όσο και με αρκούντως υψηλή γλυκαιμία που θα διεγείρει την υψηλότερη ινσουλίνη. Αυτό μαθηματικά εκφράζεται με την χρήση των εξισώσεων I-III.

Σε σταθερή κατάσταση από την εξίσωση I προκύπτει ότι:

Η μεταβολή της γλυκόζης ισούται με την κλασματική απομάκρυνση της

$$dg/dt = 0, \dots R_a = Vkg \quad \text{Εξίσωση VIII}$$

Ομοίως, από την εξίσωση II η κλασματική απομάκρυνση της γλυκόζης τελικά ισούται από τον όγκο κατανομής της γλυκόζης, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και το γινόμενο ινσουλίνης επί γλυκόζης πλάσματος:

$$k = (\alpha_2 / \alpha_1) * i, \dots R_a = (V\alpha_2 * i x^* g) / \alpha_1 = V * S_i * i * g \quad \text{(IX)}$$

Η ομοιοστατική αρχή ισχυρίζεται ότι ο στόχος του συστήματος είναι η διατήρηση των ιδίων ρυθμών βασικής παραγωγής και χρησιμοποίησης γλυκόζης στο υπό εξέταση άτομο, με διαβήτη (χωρίς υπογραμμμένο δείκτη) όπως και σε αυτό που ορίσαμε ως φυσιολογικό (n). Αυτό σημαίνει ότι:

Ο ρυθμός εισόδου της γλυκόζης στο διαβητικό άτομο ισούται με τον ρυθμό του «φυσιολογικού» εξ ου συνάγεται ότι το κλάσμα των δύο δεικτών ευαισθησίας (διαβητικού προς «φυσιολογικού» ισούται με το κλάσμα των γινομένων ινσουλίνη επί γλυκόζη «φυσιολογικού» προς διαβητικού. Εμπειρικά όμως έχει αποδειχθεί ότι αυτό το κλάσμα στο «φυσιολογικό» άτομο σε συγκέντρωση γλυκόζης 4,5 mM (85 mg/dl) και ινσουλίνης 5 μ U/ml ισούται με 22,5 (425). Αυτό είναι ακριβώς το αντίθετο της εξίσωσης VII όπως και θα έπρεπε.

$$R_a = R_{an} \rightarrow V * S_{in} * i_n * g_n = V * S_i * i * g \rightarrow$$

$$S_i / S_{in} = (i_n * g_n) / (i * g) \quad (X)$$

$$\dots S_{HOMA} = 22,5 / (i * g)$$

Ο HOMA είναι δείκτης ινσουλινοαντίστασης (παρόμοιος με τον R_{HOMA}) και ως τέτοιος είναι αντίστροφος με τον αντίστοιχο δείκτη της ευαισθησίας. Δεν προκαλεί έκπληξη έτσι ότι όταν αναπαρασταθεί γραφικά ο δείκτης HOMA έναντι, για παράδειγμα, του δείκτη ευαισθησίας του clamp (S_{Iclamp}) η καμπύλη είναι υπερβολική. Από την άλλη όταν αναπαρασταθεί η Ινσουλίνη (HOMA) έναντι της Ινσουλίνης (S_{Iclamp}) (ή την απομάκρυνση της γλυκόζης στην ευγλυχαιμία), η συσχέτιση βελτιώνεται δραματικά. Αυτό γίνεται λόγω των ακολούθων:

Ο δείκτης ευαισθησίας HOMA είναι το αντίστροφο του δείκτη αντίστασης HOMA και ο δείκτης ευαισθησίας clamp ισούται με το γινόμενο του δείκτη ευαισθησίας HOMA επί μια σταθερά λόγω των διαφορετικών εν χρήσει μονάδων. Εξ αυτών συνάγεται ότι η Ινσουλίνη από το clamp ισούται με το υπόλοιπο της αφαίρεσης από σταθερά της ινσουλίνης της HOMA

$$S_{HOMA} = 1 / R_{HOMA} \text{ και } S_{Iclamp} = A * S_{HOMA} \rightarrow \ln(S_{Iclamp})$$

$$= \ln(A) + \ln(S_{HOMA})$$

$$\rightarrow \ln(S_{Iclamp}) = \ln(A) - \ln(R_{HOMA}) \quad (XI)$$

A: σταθερός παράγοντας μεταξύ των δύο δεικτών S_p , λόγω των διαφορετικών εν χρήσει μονάδων.

Σαφώς ο συντελεστής συσχέτισης βελτιώνεται επειδή η μη-γραμμική υπερβολική συσχέτιση μετατρέπεται σε γραμμική. Επειδή η $\ln(S_{Iclamp})$ σχετίζεται με την S_{Iclamp} , ακόμη και η συσχέτιση μεταξύ

της S_{Iclamp} και της $\ln(R_{HOMA})$ θα βελτιωθεί, αν και ο συντελεστής συσχέτισης θα είναι κάπου στο ενδιάμεσο.

Οι καλές συσχετίσεις μεταξύ των τριών μεθόδων οφείλονται στις κοινές θέσεις τους. Απόκλιση εμφανίζεται όταν αρχίσουν και γίνονται επιπλέον υποθέσεις όταν απομακρυνόμαστε από την τεχνική clamp. Για την HOMA, η διαφορά έγκειται στη βασική (νηστεία) φύση της εκτίμησης με συνέπεια συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους την κατά τι μεγαλύτερη εστίαση στο ήπαρ. Εξαρτάται επίσης από την ομοιοστατική αρχή που λέει ότι η διατήρηση σταθερού ρυθμού βασικού μεταβολισμού γλυκόζης είναι ο πρωταρχικός σκοπός του συστήματος. Επειδή χρησιμοποιούνται βασικές μόνο μετρήσεις, έχει κρίσιμη σημασία η χρήση μέσου όρου πολλαπλών μετρήσεων για την εξασφάλιση από τον υποκείμενο θόρυβο και την κατά ώσεις έκκριση της ινσουλίνης.

QUICKI

Οι Katz και συνεργάτες πρότειναν ένα άλλο δείκτη που ονομάστηκε «Ποσοτικός Δείκτης Ελέγχου της Ινσουλινο-ευαισθησίας» (Quantitative Insulin-sensitivity Check Index). Και αυτός βασίζεται σε σταθερές συνθήκες (ή ημισταθερές) συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης που επιτυγχάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία.

Η έκφραση που χρησιμοποιείται ως δείκτης της ινσουλινοευαισθησίας είναι:

Η ινσουλινοευαισθησία είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τον λογάριθμο του γινομένου των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και γλυκόζης πλάσματος νηστείας.

$$QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)] \quad (XII)$$

I_0 και G_0 : ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας

Από την εξίσωση VII είναι σαφές ότι ο λογάριθμος της αντίστασης HOMA ισούται με τον λογάριθμο του 22,5 μείον το αντίστροφο του QUICKI ή με άλλα λόγια ο QUICKI είναι αντιστρόφως ανάλογος προς τον λογάριθμο του γινομένου της HOMA και του 22,5.

$$\log(R_{HOMA}) = \log(22,5) - \log(i * g) =$$

$$\log(22,5) - 1 / QUICKI$$

$$\text{ή } QUICKI = 1 / [\log(HOMA) + \log(22,5)] \quad (XIII)$$

Οι συγγραφείς τονίζουν ότι ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του $\log(R_{HOMA})$ και του QUICKI είναι 0,98. Βάσει των παραπάνω πιθανότερο είναι να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του $1/QUICKI$ και

του $\log(R_{HOMA})$ ή $\log(HOMA)$ όπου η HOMA είναι ταυτόσημη του R_{HOMA} .

Ινσουλινο-ανεξάρτητη απομάκρυνση γλυκόζης

Η ινσουλινοανεξάρτητη απομάκρυνση της γλυκόζης μπορεί να αγνοηθεί όταν υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης και όχι σοβαρή ινσουλινοαντίσταση. Όμως, το πρόβλημα ανακύπτει όταν το ινσουλινο-ανεξάρτητο και το ινσουλινο-εξααρτώμενο στοιχείο καταστούν ποσοστικά ισοδύναμα. Στις μεθόδους που βασίζονται σε μετρήσεις σε σταθερές συνθήκες, η αποσύζευξη των δύο στοιχείων μπορεί να γίνει ευκολότερα, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπάρχει μεγαλύτερη δυσκολία. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται οι τεχνικές clamp, η HOMA και η QUICKI, ενώ στις μεθόδους που βασίζονται σε μη-σταθερές συνθήκες, όπως είναι το minimal model, τα πράγματα γίνονται πολύ πιο δύσκολα και έχει προταθεί η μέτρηση της δραστηριότητας της γλυκόζης σε μη-δενική ινσουλίνη.

Εκτίμηση της περιφερικής και της ηπατικής ινσουλινοαντίστασης

Σε όλες τις παραπάνω αναλύσεις το θέμα του διαχωρισμού της ηπατικής από την περιφερική ευαισθησία καθίσταται σημαντικό στις μεθόδους μη-σταθερών συνθηκών, όπως η δοκιμασία ανοχής ενδοφλεβίως χορηγούμενης γλυκόζης, επειδή σε αυτές η προϋπόθεση ότι η ηπατική και η περιφερική απάντηση στην ινσουλίνη είναι παράλληλες καθίσταται κρίσιμη. Όμως και στις άλλες μεθόδους έχει σημασία επειδή η ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στο ήπαρ και την περιφέρεια μπορεί να διαφέρουν στην παθογένεια του διαβήτη.

Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται με την χρήση ιχνηλάτου με αρκετά πολύπλοκες εργαστηριακές μεθόδους.

Ο ιχνηλάτης είναι ουσία χημικά ταυτόσημη με κάποια άλλη, πχ γλυκόζη, παρούσα σε αμελητέα ποσότητα που δεν επηρεάζει τις μεταβολικές οδούς και δεν μεταβολίζεται. Έχουν επινοηθεί αρκετές μέθοδοι που χρησιμοποιούν κάποια χημικά παράγωγα της γλυκόζης και σε συνδυασμό με τις μεθόδους clamp ή το minimal model παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με τον δείκτη ευαισθησίας

Επίλογος

Η σύνοψη των μέχρι τώρα λεχθέντων είναι ότι

οι τρεις κύριες μέθοδοι μέτρησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη πρακτικά δεν διαφέρουν μεταξύ τους. Και οι τρεις (Clamp, Minimal model, HOMA) έχουν κοινό υπόβαθρο με αποτέλεσμα να συγκλίνουν στις βασικές αρχές τους. Απόκλιση εμφανίζεται μεταξύ των τριών αυτών μεθόδων όταν επεκτείνονται σε επιπλέον υποθέσεις στην ανάλυση επι μέρους δεδομένων και καταστάσεων.

Λόγω της σταθερής γλυκαιμίας το υπερινσουλιναϊμικό ευγλυκαιμικό clamp επειδή απαιτεί τις λιγότερες υποθέσεις θεωρείται σαν το πιο αξιόπιστο. Για την εξέταση των πλέον σύνθετων φυσιολογικών απαντήσεων σε χορήγηση γλυκόζης τότε απαιτούνται περισσότερες υποθέσεις για την δυναμική της γλυκόζης και την αρχή της ομοιοστασίας. Αυτή την πρόκληση έρχονται να απαντήσουν αρκετές μέθοδοι όπως το minimal model, η HOMA και ο QUICKI. Αναφορικά με την HOMA θα πρέπει να αναφέρουμε ότι είναι η μόνη που αναφέρεται στην αντίσταση έτσι εάν θέλουμε να την συσχετίσουμε με τους δείκτες ευαισθησίας θα πρέπει να λάβουμε το αντιστρόφως ανάλογο της.

Όλες οι μέθοδοι είναι αξιόπιστες. Η επιλογή μιας εξ αυτών πρέπει να προσδιορίζεται από τους στόχους τις συγκεκριμένης μελέτης, το μέγεθος και το είδος του πληθυσμού της μελέτης, τις παρεμβάσεις που μπορούμε να κάνουμε σε αυτόν και ποιές μεταβολικές σχέσεις μελετούμε.

Βιβλιογραφία

1. Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M, Doi K, et al. Assessment of insulin sensitivity from a single sample: Comparison of homeostasis model assessment (HOMA) and Ln(HOMA) with minimal model analysis. Diabetes Care 2000; 23: 1434-5.
2. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Diabetologia 1999; 42: 678-87.
3. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Diabetes 1999; 48: 1779-86.
4. Nagasaka S, Tokuyama K, Kusaka I, Hayashi H, Rokkaku K, Nakamura T, Kawakami A, Higashiyama M, Ishikawa S, Saito T. Endogenous glucose production and glucose effectiveness in type 2 diabetic subjects derived from stable labeled Minimal Model approach. Diabetes 1999; 48: 1054-60.
5. Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 27-36.
6. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct Homeosta-

- sis Model Assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1999; 21: 2191-2.
7. *Radziuk J*. Insulin Sensitivity and Its Measurement: Structural Commonalities among the Methods. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 4426-33.
 8. *Bergman RN, Zaccaro DJ, Watanabe RM, Haffner SM, Saad MF, Norris JM, Wagenknecht LE, Hokanson JE, Rotter JI, Rich SS*. Minimal Model-Based Insulin Sensitivity Has Greater Heritability and a Different Genetic Basis Than Homeostasis Model Assessment or Fasting Insulin. *Diabetes* 2003; 52: 2168-74.
 9. *Toffolo G, Bergman RN, Finegood DT, Bowden CR, Cobelli C*. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog. *Diabetes* 1980; 29: 979-90.
 10. *Garcia Estevez DA*. Comparison of several sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with Minimal Model indices. *Horm Metab Res* 2003; 35: 13-7.
 11. *Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC*. Homeostasis model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
 12. *Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Sagiani F, Zenere M, Monauni T, Muggeo M*. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
 13. *Caumo A, Bergman RN, Cobelli C*. Sensitivity from Meal Tolerance Tests in Normal Subjects: A Minimal Model Index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 4396-402.