



## \* Μελέτη της συσχέτισης της αντίστασης στην ινσουλίνη με δείκτες μικροαγγειοπάθειας σε πληθυσμό νεοδιαγνωσμένων υπερτασικών ασθενών και νορμοτασικών ατόμων

A. Τριανταφύλλου  
Γ. Τριανταφύλλου  
Π. Ανυφαντή

Χ. Τρακατέλλη  
Ε. Γκαλιαγκούση  
Σ. Δούμα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Διαταραχές του μεταβολισμού, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, έχουν συσχετιστεί με την αρτηριακή υπέρταση, την αθηροσκλήρωση και τη βλάβη οργάνων-στόχων. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί εάν η αντίσταση στην ινσουλίνη συνυπάρχει με πρώιμες βλάβες της μικροκυκλοφορίας σε νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς, χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα, και υγιείς εθελοντές.

**Υλικό και Μέθοδοι:** Στη μελέτη συμμετείχαν 214 άτομα 43,9±11,8 ετών, 162 νεοδιαγνωσθέντες άνευ αγωγής υπερτασικοί ασθενείς και 52 υγιείς εθελοντές. Η εκτίμηση της βλάβης στα όργανα-στόχους πραγματοποιήθηκε 1) στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, 2) στα τριχοειδή του δέρματος, και 3) μέσω της αλβουμίνης ούρων 24ώρου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε μέσω του δείκτη HOMA-IR.

**Αποτελέσματα:** Αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR) διαπιστώθηκε στα άτομα με μικρολευκωματινουρία [1,89 (1,41-3,55) έναντι 1,70 (1,06-2,66),  $p=0,035$ ] και αγγειακή ερήμωση [2,34 (1,23-4,15) έναντι 1,69 (1,11-2,36),  $p=0,001$ ], συγκριτικά με τα άτομα χωρίς αντίστοιχες βλάβες. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η αντίσταση στην ινσουλίνη προέβλεπε σημαντικά μόνο την παρουσία αγγειακής ερήμωσης.

**Συμπεράσματα:** Από τις πρώιμες βλάβες της μικροκυκλοφορίας, ισχυρότερα η αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών του δέρματος, λιγότερο η μικρολευκωματινουρία και καθόλου η αμφιβληστροειδοπάθεια, φαίνεται να συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ θα μπορούσαν ενδεχομένως να συντελέσουν στη βελτίωση της πρώιμης μικροαγγειοπάθειας, μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

**Λέξεις-κλειδιά:** Ινσουλίνη, αντίσταση στην ινσουλίνη, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία, τριχοειδοσκόπηση, αγγειακή ερήμωση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί την παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανταπόκριση των ιστών στη δράση της παραγόμενης ινσουλίνης. Ο ρόλος της ινσουλίνης δεν περιορίζεται μόνο στον μεταβολισμό της γλυκόζης και την παθοφυσιολογία του σακχαρώδους διαβήτη τύ-

που 2, αλλά φαίνεται να εμπλέκεται στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, μέσω σημαντικών αντιοξειδωτικών και αντι-θρομβωτικών ιδιοτήτων που διαθέτει, αλλά και στην παθογένεια άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου<sup>1</sup>. Επιπλέον, αυξάνει τον καρδιαγγειακό και «θρομβωτικό» κίνδυνο συμμετέχοντας στη διαταραχή μεταβολισμού

\* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Γ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Παπαγεωργίου Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Αρετή Τριανταφύλλου, Παπαγεωργίου Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Περιφερειακή οδός Δήμος Παύλου Μελά, Ν. Ευκαρπία Θεσσαλονίκη 56403 • Τηλ.: 2313 323970 • Fax: 2313 323709 • Email: artriant@hotmail.com

των λιπιδίων και ιδίως της LDL (LDL, low density lipoprotein)<sup>2,3</sup>. Ιδιαίτερα στη αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) η ινσουλίνη φαίνεται να επιδρά στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών (προκαλώντας υποκαλιαιμία και κατακράτηση νατρίου) και στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος<sup>1,4</sup>. Πιο συγκεκριμένα, στους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την αντίσταση στην ινσουλίνη με την ΑΥ συμπεριλαμβάνονται η αντινατριουρητική δράση, η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η αγγειοδιαστολή και η επίδραση στο μονοξειδίο του αζώτου<sup>8</sup>. Είναι δε πλέον γενικώς παραδεκτό ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού δεν αποτελούν τον καλύτερο δείκτη αξιολόγησης της δράσης της, αλλά η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι πολύ πιο αξιόπιστο εργαλείο<sup>5</sup>. Ο Ferrannini και η ομάδα του ήταν από τους πρώτους που έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, εκτιμώμενη με τη χρήση του ευγλυκαιμικού clamp, είναι παρούσα στους υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και τη δυσανεξία στη γλυκόζη<sup>6</sup>. Στη συνέχεια ακολουθήσαν και άλλες μελέτες, οι οποίες υπολογίζοντας είτε άμεσα (με το ευγλυκαιμικό clamp) είτε έμμεσα (με τους δείκτες HOMA, QUICKI) την αντίσταση στην ινσουλίνη έδειξαν, στις περισσότερες περιπτώσεις, σημαντική συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και την επίπτωση της ΑΥ. Οι μελέτες που δεν είχαν θετικά αποτελέσματα είχαν σημαντικούς περιορισμούς σχετικούς με τη μεθοδολογία τους. Για παράδειγμα είχαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων αλλά και περιορισμένο εύρος ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος<sup>7</sup>.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει επίσης συσχετισθεί με τους διαφόρους τύπους μικροαγγειοπάθειας στην ΑΥ, κυρίως τη μικρολευκωματινουρία, και πολύ λιγότερο με τις αλλοιώσεις στα τριχοειδή αγγεία ή τις μικρές αρτηρίες και φλέβες του αμφιβληστροειδίου. Οι πρώτες μελέτες για τη συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη μικρολευκωματινουρία πραγματοποιήθηκαν στη δεκαετία του 1990 και ήταν κυρίως επιδημιολογικές μελέτες χρονικής στιγμής. Οι περισσότερες μελέτησαν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και μικρολευκωματινουρία σε σχέση με άτομα χωρίς λευκωματινουρία. Σχεδόν στο σύνολό τους έδειξαν ότι τα άτομα με μικρολευκωματινουρία είχαν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>9</sup>. Τα ίδια αποτελέσματα έδειξε και μια μελέτη που συσχέτισε την αντίσταση στην ινσουλίνη με τη μικρολευκωματινουρία σε μη

διαβητικούς, συγγενείς διαβητικών ατόμων<sup>10</sup>.

Σχετικά με τη συσχέτιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τον αριθμό των τριχοειδών, όπως αυτός υπολογίζεται με τη μέθοδο της τριχοειδοσκόπησης, έχουμε δύο μελέτες, οι οποίες δείχνουν και οι δύο στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση, τόσο στους νορμοτασικούς<sup>11</sup> όσο και στους υπερτασικούς ενήλικες<sup>12</sup>. Αντίθετα, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μελέτες που να διερευνούν τη συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τις μεταβολές των αγγείων του αμφιβληστροειδίου ή την υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί εάν η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με πρώιμες βλάβες της μικροκυκλοφορίας (αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία και αγγειακή ερήμωση τριχοειδών του δέρματος) σε νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς, χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ή άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα, και νορμοτασικούς υγιείς εθελοντές.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, χωρίς κανένα άλλο συνοδό νόσημα, καθώς και υγιείς νορμοτασικοί εθελοντές. Το πρωτόκολλο διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) και όλοι οι εξεταζόμενοι έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σε αυτή.

Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού τους ιστορικού, σωματομετρικές μετρήσεις και μετρήσεις της ΑΠ, τόσο στο ιατρείο όσο και στο σπίτι με τη βοήθεια 24ωρης καταγραφής (SpaceLabs 90207). Η ΑΠ στο ιατρείο ορίστηκε ως ο μέσος όρος μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης, με μεσοδιάστημα 2 λεπτών μεταξύ τους σε καθιστή θέση. Σύμφωνα με τις τιμές της ΑΠ στο ιατρείο και την 24ωρη καταγραφή, ως υπερτασικοί ορίστηκαν αυτοί που είχαν ΑΠ ιατρείου  $\geq 140/90$  mmHg ή/και ημερήσια 24ωρη καταγραφή  $\geq 135/85$  mmHg.

## Εκτίμηση της μικροαγγειοπάθειας

Η απεικόνιση του βυθού του οφθαλμού έγινε με τη χρήση μη μυδριατικής κάμερας βυθού Nidek AFC-230/210. Η επεξεργασία των φωτογραφιών έγινε από ένα ημιαυτόματο λογισμικό, το οποίο αναπτύχθηκε από το τμήμα μας σε συνεργασία με το Ιν-

σπιτούτο Πληροφορικής του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας της Κρήτης<sup>13-15</sup>. Οι μετρήσεις που προέκυψαν αφορούσαν τον υπολογισμό του ισοδύναμου της κεντρικής αρτηρίας (CRAE, Central Retinal Arteriolar equivalent) και της κεντρικής φλέβας (CRVE, Central Retinal Venular equivalent) του αμφιβληστροειδή, καθώς και την εκτίμηση του λόγου τους (Arteriovenous Ratio, AVR=CRAE/CRVE).

Η απεικόνιση των τριχοειδών του δέρματος έγινε με τη μέθοδο της τριχοειδοσκοπησης στο δέρμα, πάνω από την κοίτη των ονύχων των δακτύλων του χεριού, μετά από επάλειψη ειδικού κεδρέλαιου και με τη χρήση τριχοειδοσκοπίου (DS Medica, Milan Italy – 200 × magnification). Η ανάλυση των εικόνων και ο υπολογισμός του αριθμού των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο έγινε με τη βοήθεια ενός ημιαυτόματου λογισμικού καταμέτρησης των τριχοειδών, το οποίο αναπτύχθηκε από το τμήμα μας σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Πληροφορικής του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας της Κρήτης<sup>16-17</sup>.

Η εκτίμηση της μικρολευκωματινουρίας έγινε με τον προσδιορισμό της λευκωματινής, με τη ανοσοθολωσιμετρική μέθοδο σε ούρα 24ώρου<sup>11</sup>. Ως μικρολευκωματινουρία ορίστηκε ο ρυθμός αποβολής λευκωματινής στα ούρα μεταξύ 30-300 mg/24ωρο.

### Εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε μέσω του δείκτη HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment - Insulin Resistance), ο οποίος, ειδικά για τους υπερτασικούς ασθενείς, έχει την καλύτερη σχέση με το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp, το οποίο αποτελεί το gold standard εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο δείκτης HOMA υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο  $HOMA-IR = \frac{\text{γλυκόζη νηστείας (mmol/l)} \cdot \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/ml)}}{22,5}$ , ο οποίος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Matthews και συνεργάτες το 1985<sup>18</sup>. Η ινσουλίνη μετρήθηκε με την ανοσοραδιομετρική μέθοδο IRMA (immunoradiometric assay). Όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία.

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 22). Τα αποτελέσματα εκφράζονται για τις συνεχείς μετα-

βλητές ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation,  $M \pm SD$ ), για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή, και ως μέσος (εύρος μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου) (median, interquartile range), για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Όσον αφορά την ποιοτική εκτίμηση των βλαβών της μικροκυκλοφορίας, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές από το χαμηλότερο τριτημόριο του CRAE για την αμφιβληστροειδοπάθεια και την αγγειακή ερήμωση από ένα δείγμα αποτελούμενο από 250 άτομα, με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση και χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα<sup>17</sup>. Για τον υπολογισμό των διαφορών μεταξύ των μέσων όρων, χρησιμοποιήθηκε το t κριτήριο του Student (Independent Samples T test) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή, και μη παραμετρικά τεστ (Mann Whitney test) για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Για τον προσδιορισμό ανεξάρτητων συσχετίσεων με διχότομες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης (multinomial logistic regression). Επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 214 άτομα, 162 άτομα με ΑΥ και 52 υγιείς εθελοντές.

### Βασικά χαρακτηριστικά

Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων απεικονίζονται στους πίνακες 1 και 2.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, η ομάδα των υπερτασικών ασθενών περιελάμβανε περισσότερους άντρες (68,5% έναντι 48,1%,  $p=0,011$ ), είχε μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος ( $27,6 \pm 4,2$  έναντι  $25,8 \pm 4,2$   $\text{Kg/m}^2$ ,  $p=0,007$ ) και, όπως αναμενόταν, υψηλότερες τιμές σε όλες τις μετρούμενες παραμέτρους της ΑΠ ( $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς. Σχετικά με τον μεταβολικό έλεγχο οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη γλυκόζη, αν και εντός φυσιολογικών ορίων ( $< 126$   $\text{mg/dl}$ ), καθώς και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Σχετικά με τον επιπολασμό της μικροαγγειοπάθειας (Πίν. 2), οι υπερτασικοί είχαν ευρήματα ήπιας υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας [μικρότερη διάμετρο αρτηριών (CRAE) και λόγο διαμέτρου αρτηριών-φλεβών (AVR)] και περισσότερη μικρολευκωματινουρία.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

	Υπερτασικοί (n=162)	NT (n=52)	P
Ηλικία (έτη)	44,3 ± 11,8	42,8 ± 11,8	0,306
Φύλο (άνδρες %)	68,5	48,1	0,011
Κάπνισμα (ναι %)	39,5	32,7	0,384
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 4,2	25,8 ± 4,2	0,007
Περιφέρεια μέσης (cm)	99,9 ± 12,5	96,3 ± 12,4	0,139
ΣΑΠ Ιατρείου (mmHg)	145,6 ± 15,4	119,1 ± 9,5	<0,001
ΔΑΠ Ιατρείου (mmHg)	91,9 ± 10,1	76,2 ± 8,1	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	205,6 ± 42,9	193,7 ± 34,8	0,071
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	116,4 ± 33,2	110,0 ± 33,2	0,207
Γλυκόζη (mg/dl)	94,5 ± 19,9	86,4 ± 9,9	0,001
Homa-IR	1,88 (1,16-3,10)	1,41 (1,01-2,48)	0,046

Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση.

NT: νορμοτασικοί, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική ΑΠ, ΔΑΠ: διαστολική ΑΠ

**Πίνακας 2.** Δείκτες εκτίμησης της μικροαγγειοπάθειας

	Σύνολο (n=214)	Υπερτασικοί (n=162)	NT (n=52)	p
CRAE (μm)	88,2 ± 10,4	86,6 ± 9,8	93,7 ± 10,6	<0,001
CRVE (μm)	118,3 ± 14,3	119,2 ± 14,4	116,2 ± 14,1	0,182
AVR	0,753 ± 0,110	0,74 ± 0,10	0,81 ± 0,9	<0,001
Τριχοειδή ανά οπτικό πεδίο	149,8 ± 29,6	148,7 ± 30,1	154,5 ± 28,1	0,256
Μικρολευκωματινουρία (mg/24ωρο)	19,0 (9,0-32,2)	19,6 (10,8-33,8)	11,7 (5,3-27,5)	0,009

Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση για αυτές με κανονική κατανομή, και ως μέσος (εύρος μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου) για αυτές με μη κανονική κατανομή.

NT: νορμοτασικοί, CRAE: ισοδύναμο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδίου, CRVE: ισοδύναμο της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδίου, AVR: λόγος αρτηριών-φλεβών

### Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη βλάβη στα όργανα-στόχους

Η μονοπαραγοντική ανάλυση του δείκτη HOMA-IR με καθεμία από τις βλάβες στα όργανα-στόχους έδειξε ότι οι συμμετέχοντες που είχαν αγγειακή ερήμωση και μικρολευκωματινουρία παρουσίαζαν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες χωρίς την αντίστοιχη βλάβη (Πίν. 3).

Στη συνέχεια, η αντίσταση στην ινσουλίνη διερευνήθηκε σε σχέση με τις παραμέτρους εκτίμησης της μικροαγγειοπάθειας ως ποσοτικές μεταβλητές, μετά τη στάθμιση για άλλους παράγοντες (ηλικία, κάπνισμα, ΑΠ και δείκτη μάζας σώματος). Μόνο τα αποτελέσματα από τη συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τον αριθμό των τριχοειδών παρήμειναν στατιστικά σημαντικά και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυσή τους (Πίν. 4).

**Πίνακας 3.** Τιμές HOMA-IR ανάλογα με την παρουσία των διαφόρων μορφών μικροαγγειοπάθειας

	Χωρίς ΒΟΣ	Με ΒΟΣ	P
Μικρολευκωματινουρία	1,70 (1,06-2,66)	1,89 (1,41-3,55)	0,035
Αγγειακή ερήμωση	1,69 (1,11-2,36)	2,34 (1,23-4,15)	0,001
Αμφιβληστροειδοπάθεια	2,78 (1,13-2,77)	1,93 (1,12-3,24)	0,533

Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος (εύρος μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου).

HOMA-IR: Homeostasis model assessment - insulin resistance, ΒΟΣ: βλάβη οργάνων-στόχων, CRAE: ισοδύναμο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδίου

**Πίνακας 4.** Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης πρόβλεψης της αγγειακής ερήμωσης των τριχοειδών του δέρματος ανάλογα με την αντίσταση στην ινσουλίνη

	Beta	OR	95% CI-LB	95% CI-UB	p
Ηλικία (έτη)	0,014	1,014	0,976	1,054	0,468
Κάπνισμα	-0,303	0,738	0,299	1,825	0,511
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	-0,101	0,904	0,801	1,020	0,101
Φύλο	-1,519	0,219	0,066	0,722	0,013
ΑΠ ιατρείου (ΔΑΠ) (mmHg)	0,031	1,032	0,991	1,074	0,129
24ωρη ΑΠ (24 ΣΑΠ) (mmHg)	-0,028	0,972	0,938	1,008	0,124
HDL (mg/dl)	-0,016	0,984	0,943	1,027	0,453
Homa-IR (δεκαδικός λογάριθμος)	-2,014	0,133	0,027	0,672	0,015

OR: λόγος πιθανοτήτων, CI: όρια εμπιστοσύνης, LB: κατώτερο όριο, UB: ανώτερο όριο, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική ΑΠ, ΔΑΠ: διαστολική ΑΠ, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, Homa-IR: Homeostasis Model Assessment - insulin resistance.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί μία διαταραχή του μεταβολισμού, ο ρόλος της οποίας στον τομέα της ΑΥ έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής μελέτης τα τελευταία χρόνια. Στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκε για πρώτη φορά, σε ένα μεγάλο δείγμα νορμοτασικών ατόμων και νεοδιαγνωσμένων υπερτασικών χωρίς αγωγή και χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα, η συνύπαρξη της αντίστασης στην ινσουλίνη με την πρόωμη βλάβη των μικρών αγγείων στους οφθαλμούς, το δέρμα και έμμεσα στους νεφρούς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ισχυρότερη συσχέτιση, και μάλιστα ανεξάρτητη από την ΑΠ και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, διαπιστώθηκε με την αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών του δέρματος, ενώ με τη μικρολευκωματινουργία η σχέση ήταν σημαντική μόνο στη μονοπαραγοντική ανάλυση, χωρίς να παρατηρείται ανάλογη συσχέτιση με δείκτες αμφιβληστροειδοπάθειας.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, στην οποία γίνεται λόγος για αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μικρολευκωματινουργία σε μη διαβητικούς ασθενείς. Η συσχέτιση μεταξύ

αντίστασης στην ινσουλίνη και μικρολευκωματινουργίας αποτελεί την καλύτερα μελετημένη σχέση αναφορικά με τις βλάβες μικρών αγγείων σε μη διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι προηγούμενες έρευνες αφορούν κυρίως μεικτούς πληθυσμούς με συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας και υπό διαφορετική φαρμακευτική αγωγή<sup>9,10</sup>. Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει αυτή τη σχέση ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια της ΑΥ, πολύ πριν την εγκατάσταση έκδηλων καρδιαγγειακών επιπλοκών από την πάθηση.

Πολύ λιγότερο μελετημένη είναι η συσχέτιση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και αγγειακής ερήμωσης του δέρματος, η οποία παρέμεινε σημαντική στον πληθυσμό μας, ακόμα και μετά από στάθμιση για άλλες μεταβλητές στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Υπάρχουν μόλις δύο ακόμα, πολύ μικρότερες (18 άτομα η καθεμία), αλλά καλά σχεδιασμένες μελέτες στη βιβλιογραφία, που διαπιστώνουν την ίδια συσχέτιση, τόσο στους νορμοτασικούς<sup>11</sup> όσο και στους υπερτασικούς<sup>12</sup>, ενισχύοντας και αυτές την άποψη ότι η αγγειακή ερήμωση του δέρματος μπορεί να αποτελεί έναν συνδεδετικό κρίκο μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ΑΥ. Άλλωστε έχουμε δεδομένα σε πειραματόζωα από την ανάλυση τριχοειδών άλλων οργάνων, όπως οι μύες, τα οποία δείχνουν ότι μεταβολές στην κατανομή της ροής των τριχοειδών επηρεάζουν αρνητικά τον μεταβολισμό των σκελετικών μυών<sup>19</sup>. Ενδεχομένως και στους ανθρώπους θα μπορούσε η αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών, μέσω της μείωσης της οξειδωτικής ικανότητας, να επηρεάσει τον μεταβολισμό καθώς υπάρχουν διαθέσιμα λιπαρά οξέα που δεν μεταβολίζονται πλήρως. Αυτά τα λιπαρά οξέα μπορεί να παραμείνουν στο κυτταρόπλασμα, προκαλώντας βλάβη στον υποδοχέα της ινσουλίνης και τελικά αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>20</sup>.

Αντίθετα, εκλείπουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που να επιχειρούν συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τις διαμέτρους των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Στη μελέτη μας δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση, τόσο με τις αρτηριακές όσο και με τις φλεβικές διαμέτρους των αγγείων του βυθού. Η διεύρυνση των φλεβών του αμφιβληστροειδούς σε υπερτασικούς ασθενείς έχει περιγραφεί σε παλαιότερες μελέτες, έμμεσα στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου ή σε σχέση ξεχωριστά με τις παραμέτρους που περιλαμβάνονται σε αυτό, όπως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος,

τα λιπίδια και η δυσλιπιδαιμία<sup>21-23</sup>. Ωστόσο, στον πληθυσμό μας δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές μεταβολές των φλεβών του αμφιβληστροειδή στα υπερτασικά άτομα, σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, πιθανότατα λόγω της σχετικά μικρής διάρκειας υπέρτασης στους υπό μελέτη νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς. Επομένως, η μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και αγγειακών δεικτών του αμφιβληστροειδή θα μπορούσε να αποδοθεί στην απουσία σημαντικών μεταβολών στις φλεβικές διαμέτρους του βυθού στον πληθυσμό μας. Οπωσδήποτε, η συμβολή μεταβολικών διαταραχών στην εμφάνιση σημείων υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας αποτελεί πεδίο προς περαιτέρω διερεύνηση.

Η παρούσα μελέτη φαίνεται να τεκμηριώνει τη σχέση μεταξύ μεταβολικών διαταραχών και μικροαγγειοπάθειας σε ένα μεγάλο δείγμα νεοδιαγνωσμένων υπερτασικών και νορμοτασικών, απαλλαγμένων από συννοσηρότητες ή φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να υπεισέρχονται στη σχέση αυτή, και πολύ πριν την εγκατάσταση έκδηλων καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η παρατήρηση αυτή γεννά την υπόθεση ότι ενδεχομένως κατάλληλες υγιεινοδιαιτητικές ή ακόμα και φαρμακευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υποστροφή των βλαβών των μικρών αγγείων και βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ενός τέτοιου καλά χαρακτηρισμένου πληθυσμού. Η απάντηση θα δοθεί από προοπτικές μελέτες που θα διερευνήσουν το πλήρες φάσμα των υποκλινικών εκδηλώσεων της αντίστασης στην ινσουλίνη στο αγγειακό δίκτυο υπερτασικών ασθενών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις πρώιμες βλάβες στα όργανα-στόχους των υπερτασικών, ισχυρότερα η αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών του δέρματος, λιγότερο η μικρολευκωματινουρία και καθόλου η αμφιβληστροειδοπάθεια, φαίνεται να συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις που να στοχεύουν στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ενδεχομένως να έχουν ρόλο και στη βελτίωση της πρώιμης μικροαγγειοπάθειας και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με βλάβη στα όργανα-στόχους.

## SUMMARY

Triantafyllou A, Triantafyllou G, Anyfanti P, Trakatelli Ch, Gkaliagkousi E, Douma S

### Association between insulin resistance and indices of microvascular function in a population of newly-diagnosed hypertensive patients and normotensive individuals

*Arterial Hypertension 2017; 26: 123-129.*

Introduction: Metabolic disorders, including insulin resistance, have been associated with hypertension, atherosclerosis and target organ damage. The aim of the present study was to investigate whether insulin resistance correlates with early microvascular damage in newly diagnosed hypertensive patients without comorbidities and healthy individuals.

Methods: A total of 214 individuals, 162 newly-diagnosed, untreated hypertensives and 52 healthy volunteers, aged 43.9±11.8 years, were included. Evaluation of small vessels included 1) retinal vessel analysis, 2) quantitative measurement of nailfold capillaries and 3) albumin excretion in 24-hour urine samples. Insulin resistance was calculated with the index HOMA-IR.

Results: Insulin resistance was increased in individuals with microalbuminuria [1.89 (1.41-3.55) vs 1.70 (1.06-2.66), p=0.035] and capillary rarefaction [2.34 (1.23-4.15) vs 1.69 (1.11-2.36), p=0.001], compared to participants without respective damage. However, insulin resistance did not differ according to the presence of retinopathy. In the multivariate analysis, only capillary rarefaction predicted insulin resistance independent of other factors.

Conclusions: Of the early forms of microcirculation target organ damage in hypertensive and normotensive individuals, insulin resistance most strongly correlates with capillary rarefaction, less with microalbuminuria, yet not with retinopathy. Dietary interventions aiming at metabolic profile improvement might play a role in the regression of early microangiopathy and cardiovascular risk reduction.

Key-words: Insulin, insulin resistance, retinopathy, microalbuminuria, capillaroscopy, capillary rarefaction.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, Camastra S, Sironi AM, Toschi E, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999 Oct; 29(10): 842-52.
2. Quinones-Galvan A, Sironi AM, Baldi S, Galetta F, Garbin U, Fratta-Pasini A, et al. Evidence that acute insulin administration enhances LDL cholesterol susceptibility to oxidation in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Dec; 19(12): 2928-32.

3. Mazzone T, Foster D, Chait A. In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes* 1984 Apr; 33(4): 333-8.
4. 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 Feb 8; 334(6): 374-81.
5. Lind L, Lithell H, Pollare T. Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors? *J Hypertens Suppl* 1993 Jun; 11(4): S11-S16.
6. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987 Aug 6; 317(6): 350-7.
7. Sarafidis PA, Bakris GL. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertension: an epidemiologic approach. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1(5): 334-42.
8. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6(1): 12.
9. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, microalbuminuria, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2008 Aug; 10(4): 249-51.
10. Forsblom CM, Eriksson JG, Ekstrand AV, Teppo AM, Taskinen MR, Groop LC. Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995 Mar; 38(3): 363-9.
11. Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, ter Wee PM, Rauwerda JA, Donker AJ, et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation* 1999 Feb 23; 99(7): 896-902.
12. Serne EH, Gans RO, ter Maaten JC, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular actions. *Cardiovasc Res* 2001 Jan; 49(1): 161-8.
13. Karamaounas P, Manikis G, Zabulis X. Retinal Images Analyzer. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece. Technical Report 416, users.ics.forth.gr/~zabulis/2011.TR416\_Retinal\_Images\_Analyzer.pdf
14. Zabulis X, Triantafyllou A, Karamaounas P, Zamboulis C, Douma S. An Image Analysis System for the Assessment of Retinal Microcirculation in Hypertension and Its Clinical Evaluation. In: Laura M Roa Romero, editor. XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013. Springer International Publishing; 2014: 330-5.
15. Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Zabulis X, Petidis K, et al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2013 Mar; 26(3): 318-25.
16. Karamaounas P, Zabulis X. Capillaroscope. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece Technical Report 417. 2011. users.ics.forth.gr/~zabulis/2011.TR417\_Capillaroscope.pdf
17. Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, Gavriilaki E, Karamaounas P, Gkaliagkousi E, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014 Aug; 8(8): 542-9
18. 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 Jul; 28(7): 412-9.
19. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WG, Zawadzki JK, et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80(2): 415-24.
20. Montgomery MK, Turner N., Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect* 2015; 4(1): R1-R15.
21. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 Sep; 45(9): 2949-54.
22. Kawasaki R, Tielsch JM, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Tano Y, et al. The metabolic syndrome and retinal microvascular signs in a Japanese population: the Funagata study. *Br J Ophthalmol* 2008 Feb; 92(2): 161-6.
23. Zhao Y, Yang K, Wang F, Liang Y, Peng Y, Shen R, et al. Associations between metabolic syndrome and syndrome components and retinal microvascular signs in a rural Chinese population: the Handan Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 Dec; 250(12): 1755-63.