

Ινσουλινοαντίσταση και λιπιδαιμικό Profile σε παιδιά με παχυσαρκία

Περίληψη

Δ. Δαμανάκη¹
Α. Τσουτσινός¹
Ι. Ζίκα²
Α. Μελιδώνης²

Σε 41 παχύσαρκα παιδιά μετρήσαμε επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, c-πεπτίδιο, IGF-1, προσδιορίστηκε BMI και WHR. Ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε με επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και άθροισμα ινσουλίνης (0-2 ώρες) μετά OGTT. Συσχέτιση έγινε με αντίστοιχες παραμέτρους 27 παιδιών χωρίς παχυσαρκία, με στατιστική μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης. Μέση τιμή ηλικίας παχύσαρκων ήταν 11,78 έτη έναντι 10,95 της ομάδας ελέγχου. Οστική ηλικία 11,98 έναντι 9,18 BMI 31,40 έναντι 18,76 Kgr/m² και WHR 0,80 έναντι 0,77. Οι παχύσαρκοι παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μέσες τιμές ανεξάρτητα φύλου και ηλικίας Chol 163,84 ± SD 27,43 έναντι 157,06 ± 37,6 p < 0,028, TG 99,06 ± SD 67,69 έναντι 75,5 ± SD 41,77 p < 0,046, Apo-B (100,77 ± 79,66 έναντι 19,17 ± 39,26 p < p < 0,05) Lpa (31,6 ± 36,76 έναντι 29,92 ± 37,08), επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (29,54 ± 13,89 έναντι 10,43 ± 8,03) άθροισμα ινσουλίνης σε 2 ώρες 466,00 ± SD 88,5 έναντι 264,00 ± SD 58,85 p < 0,01). Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στα παχύσαρκα παιδιά ανεξάρτητα από την ηλικία και το BMI στην πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίζοντο στατιστικά σημαντικά με την χοληστερόλη r = 0,35, p < 0,028 με το Lpa r = 0,498 p < 0,008 και ινσουλίνη 2 ώρες με LDL r = 0,35, p < 0,028 και με τα τριγλυκερίδια r = 0,457 p < 0,009 και με το IGF-1 0,654 p < 0,0022 και αρνητική συσχέτιση με το HDL r = -0,521 p < 0,0075. Εξετάζεται κατά πόσον οι διαταραχές των λιπιδίων που παρατηρούνται σε παχύσαρκα παιδιά συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η πρόσφατη αναγνώριση της παιδικής παχυσαρκίας ως μεγίστου και επικινδύνου προβλήματος οφείλεται σε μελέτες που αποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία των ενηλίκων έχει τις ρίζες της στην παιδική ηλικία^{1,2,3}. Σε πολλές ανθρώπινες κοινωνίες το φαινόμενο της παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερα συχνό και σχεδόν ανεπίλυτο. Σήμερα τα Ελληνόπουλα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα παχυσαρκίας σε σύγκριση με τα παιδιά άλλων χωρών^{4,5}. Η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας του σύγχρονου ανθρώπου γιατί είναι ένας από τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση των συχνότερων αιτιών θανάτου που στην εποχή μας είναι η ισχαι-

¹ Παιδιατρικό Τμήμα
Τζάνειο ΠΓΝΠ

² Διαβητολογικό Ιατρείο
Τζάνειο ΠΓΝΠ

μική νόσος του μυοκαρδίου, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση.

Γενεσιουργός αιτία και συνδετικός κρίκος όλων αυτών των παθολογικών καταστάσεων θεωρείται ότι είναι το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία η οποία εγκαθίσταται παράλληλα με την παχυσαρκία με μηχανισμούς οι οποίοι δεν είναι πλήρως γνωστοί^{6,7,8,9}. Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη σημαίνει μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης στην διεκπεραίωση του έργου της σε σύγκριση με το βαθμό δραστηριότητάς της κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Η μέθοδος με την οποία εκτιμάται το μέγεθος της αντίστασης στην ινσουλίνη ονομάζεται: υπερινσουλιναιμικό, ευγλυκαιμικό clamp (clamp: μέγγενη, καθήλωση) και στηρίζεται στην μέτρηση της δραστηριότητας της ινσουλίνης στο να διατηρεί τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα σ' ευγλυκαιμικά επίπεδα. Στην παχυσαρκία η αύξηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων δημιουργεί αντίσταση στην ινσουλίνη παρεμβαίνοντας κυρίως στην οξειδωση της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα με αποτέλεσμα να ανταγωνίζεται μια σημαντική μεταβολική διεργασία την οποία προάγει η ινσουλίνη. Παράλληλα μειώνονται οι γλυκομεταφορείς (Glut-glucose transporters) στα μυϊκά κύτταρα και στα λιποκύτταρα και ελαττώνεται η πρόσληψη γλυκόζης. Η μειωμένη λόγω της αντίστασης πρόσληψη γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία η οποία προκαλεί υπερινσουλιναιμία. Η υπερινσουλιναιμία επιτείνεται και από την υπεργλυκαιμία που προκαλείται από την υπερφαγία των παχύσαρκων. Η ινσουλινοαντίσταση έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης¹⁰ νηστείας και μεταγευματικά και θεωρείται ότι επιδρά στις συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές κυρίως στην δυσλιπιδαιμία σ' άτομα με φυσιολογική καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT) και σε εκείνα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη IGT (Impaired Glucose Tolerance) και σε άτομα με μη ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη⁸.

Πολλές εργασίες έχουν δείξει την θετική συσχέτιση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα¹¹ τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σ' ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία με έμμεσο αποτέλεσμα την μεταβολική διαταραχή των τριγλυκεριδίων και χαρακτηριστική ποιοτική μεταβολή της LDL¹¹ στο μέγεθος και την σύσταση των λιποπρωτεϊνών αυτών. Οι διαταραχές αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία λόγω της αιτιολογικής σχέσης

δυσλιπιδαιμίας και στεφανιαίας νόσου. Η κυριότερη ποσοτική διαταραχή που έχει παρατηρηθεί αφορά την αύξηση των τριγλυκεριδίων στο αίμα (TG) και παράλληλη μείωση της χοληστερίνης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών HDL¹². Θετική συσχέτιση έχει διαπιστωθεί επίσης μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη υπερινσουλιναιμίας και της έκκρισης των TG των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) από το ήπαρ¹¹. Η υπερινσουλιναιμία σχετίζεται ταυτόχρονα θετικά με το TG, αρνητικά δε με την HDL χοληστερόλη. Επί παχυσαρκίας η σύνθεση TG στο ήπαρ προάγεται με συνεχή τροφοδότηση με ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνηθεί κατά πόσο διαταραχές των λιπιδίων υπάρχουν σε παχύσαρκα παιδιά και εάν συνδέονται με ινσουλινοαντίσταση-υπερινσουλιναιμία (Πίν. 1 και 2).

Υλικό και Μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν 41 φυσιολογικά παιδιά με παχυσαρκία, 22 κορίτσια και 19 αγόρια. Κανένα δεν έπαιρνε φάρμακα ή δεν παρουσίαζε νεφρικές, ενδοκρινολογικές ή καρδιαγγειακές νόσους. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 27 φυσιολογικά παιδιά χωρίς παχυσαρκία. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς το οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας. Δεν έγινε εργαστηριακός έλεγχος στους γονείς των παιδιών. Σε όλα τα παιδιά καταγράφηκαν στοιχεία από το οικογενειακό ιστορικό σχετικά με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, υπερχοληστεριναϊμίας, παχυσαρκίας και διαβήτη. Προσδιορίστηκαν σωματομετρικά δεδομένα, βάρος, ύψος, υπολογίστηκε η οστική ηλικία και το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner και μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση. Κριτήριο εκτίμησης παχυσαρκίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI) όπως εκτιμάται από την σχέση Βάρος/(ύψος)² (BMI = W/h²). Παχύσαρκα θεωρήθηκαν τα παιδιά με BMI > 75ης για την ηλικία και το φύλο. Η σχέση κατανομής του λίπους υπολογίστηκε με τον κλινικό δείκτη περιμετρος μέσης/περίμετρο ισχίων (W/H ratio). Ερωτηματολόγιο Bite test συμπληρώθηκε από όλα τα παιδιά με παχυσαρκία για την αναγνώριση διαταραχών επεισοδιακής πολυφαγίας-βουλιμίας άνευ εμέτων (Binge Eating Disorder)¹³. Καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT) έγινε σε όλα τα παιδιά μετά από ολονύκτια νηστεία με

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά 41 παιδιών με παχυσαρκία

Αγόρια	19		
Κορίτσια	22		
Μέση Ηλικία ± SD	11,78 έτη ± 1,98 SD		
Μέση οστική ηλικία ± SD	11,98 έτη ± 1,25 SD		
BMI	31,5 Kg/m ² ± 6,23		
W/H	0,8 ± 0,04		
Μέση συστολική αρτηριακή πίεση	125,04 ± 12,48 mmHg		
Μέση διαστολική αρτηριακή πίεση	64,41 ± 13,0 mmHg		
Οικογενειακό ιστορικό			
Διαβήτη	Παχυσαρκίας	Υπερχοληστεριναϊμίας	Στεφανιαίας νόσου
70%	55%	41%	29%

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά 27 παιδιών χωρίς παχυσαρκία

Αγόρια	13		
Κορίτσια	14		
Μέση Ηλικία ± SD	10,95 έτη ± 2,91 SD		
Μέση οστική ηλικία ± SD	9,18 έτη ± 2,87 SD		
BMI	18,18 Kg/m ² ± 2,97		
W/H	0,77 ± 0,063		
Μέση συστολική αρτηριακή πίεση	110,67 ± 9,72 mmHg		
Μέση διαστολική αρτηριακή πίεση	63,0 ± 7,93 mmHg		
Οικογενειακό ιστορικό			
Διαβήτη	Παχυσαρκίας	Υπερχοληστεριναϊμίας	Στεφανιαίας νόσου
64%	11%	30%	11%

1,75 gr γλυκόζης/Kgr βάρους (Μεγίστη δόση 75 gr) σε χρόνους 0-30'-60'-90'-120' και μετρήθηκαν επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και C-πεπτιδίου. Με τον χρόνο 0 μετρήθηκαν επίπεδα λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών, IGF-1 και T₃, T₄, TSH. Η ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε με επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και άθροισμα ινσουλίνης από 0 έως 2 ώρες. Η γλυκόζη μετρήθηκε με την μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης, η ινσουλίνη και το C-πεπτιδίο μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Η Lp(a) μετρήθηκε με την Elisa μέθοδο. Ένα παιδί από την ομάδα ελέγχου παρουσίασε παθολογική καμπύλη γλυκόζης και δύο παιδιά από την ομάδα των παχυσάρκων παρουσίασαν διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT).

Στατιστική μέθοδος

Όλες οι παράμετροι αναφέρονται με μέσες τιμές ± SD. Τα αποτελέσματα σε σχέση με την ηλικία και το φύλο αναλύθηκαν με την στατιστική μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης (t-student). Για τον προσδιορισμό των τιμών των λιπών και λιποπρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε ο τύπος $z = (x - x') / SD$ όπου το x αντιπροσωπεύει την μετρηθείσα τιμή του λιπιδίου, το x' την μέση τιμή ανάλογα με το φύλο και την ηλικία και το SD τη σταθερά απόκλιση για την ηλικία και το φύλο. Σύγκριση στις τιμές των λιπιδίων έγινε με παραμέτρους της Lipid Research Clinics Studies¹⁴ (Πιν. 3).

Πίνακας 3. Επίπεδα λιπιδίων, ινσουλίνης και IGF-1 σε 41 παχύσαρκα και 27 μη παχύσαρκα παιδιά

	<i>Παχύσαρκα</i>	<i>Ομάδα ελέγχου</i>
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	99,06 ± 67,69	75,5 ± 41,77
Λιπίδια (mg/dl)	541 ± 98,27	442 ± 60,75
LDL (mg/dl)	95,92 ± 21,65	94,67 ± 43,71
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	163,84 ± 27,43	157,06 ± 37,6
HDL (mg/dl)	44,13 ± 13,99	46,64 ± 12,92
Ινσουλίνη νηστείας (μU/ml)	29,54 ± 13,89	10,43 ± 8,03
Άθροισμα ινσουλίνης 2h (μU/ml)	466,00 ± 88,5	264,23 ± 58,85
Apo-A (mg/dl)	114,29 ± 64,05	127,52 ± 65,66
Apo-B (mg/dl)	86,41 ± 41,17	82,36 ± 40,29
IGFI ng/ml	389,85 ± 59,6	269,46 ± 43,2
Lpa mg/dl	31,76 ± 11,27	29,89 ± 13,59

Αποτελέσματα

Η παιδική παχυσαρκία αποδεικνύεται ότι έχει οικογενή χαρακτήρα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με το φύλο και την ηλικία. Η μέση χρονολογική ηλικία στα παχύσαρκα παιδιά ήταν 11,78 έτη ± SD 1,98 σε σχέση με 10,95 έτη ± SD 2,91 στην ομάδα ελέγχου. Υπήρχε διαφορά στην οστική ωρίμανση μεταξύ των δύο ομάδων, οστική ηλικία 11,98 έτη ± SD 1,25 έναντι 9,18 έτη ± SD 2,85 χωρίς όμως να υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με το στάδιο ενήβωσης μεταξύ των δύο ομάδων. Ο δείκτης σωματικής μάζας BMI είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων 31,50 Kg/m² ± SD 6,23 έναντι 18,16 Kg/m² ± SD 2,97 p < 0,035. Ενώ ο δείκτης κατανόμης του λίπους εκφραζόμενος με την σχέση περίμετρο μέσης προς περίμετρο ισχίων ήταν W/H = 0,80 ± SD 0,04 έναντι 0,77 ± SD 0,063. Διαπιστώθηκε αύξηση των τιμών στα παχύσαρκα παιδιά της αρτηριακής συστολικής πίεσης 125,24 mmHg ± SD 12,48 έναντι 110,67 mmHg ± SD 9,72 p < 0,12 και της διαστολικής πίεσης 64,41 mmHg ± SD 13,00 έναντι 63,00 mmHg ± SD 7,93. Η διαταραχή της επεισοδιακής πολυφαγίας (βουλιμία) αναγνωρίστηκε αρκετά συχνά στα παιδιά με παχυσαρκία και σε ποσοστό 24% (10 παιδιά) πληρούσαν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής της επεισοδιακής πολυφαγίας και 39% (16 παιδιά) αναγνωρίστηκαν με υποκλινική διαταραχή σύμφωνα με τα κριτήρια του ερωτηματολογίου Bite test (Binge eating disorder)¹³ σε σχέση με το φύλο 20% ήταν αγόρια και 80% κορίτσια. Η λειτουργία του θυρεοειδούς δεν διέφερε

στις δύο ομάδες ενώ στα παχύσαρκα παιδιά υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις του αυξητικού παράγοντα I (IGF-1) 389,85 ng/ml ± SD 59,6 έναντι 269,16 ± SD 43,2 p < 0,022. Στους παχυσάρκους ανευρέθηκαν σημαντικά αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και Apo-B ενώ η HDL ήταν ηλαττωμένη στα παχύσαρκα 44,13 ± SD 13,99 έναντι 46,64 ± SD 12,92. Μέση τιμή ολικής χοληστερόλης 163,84 mg/dl ± SD 27,43 έναντι 157,06 ± SD 37,6 p < 0,028, επίπεδα τριγλυκεριδίων 99,06 mg/dl ± SD 67,69 έναντι 75,5 ± SD 41,77 p < 0,046, Apo B 86,41 mg/dl ± SD 41,17 έναντι 82,36 ± SD 40,29 p < 0,27. Στην ομάδα των παχυσάρκων παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές Lpa 31,76 mg/dl ± SD 11,27 ενώ στην ομάδα ελέγχου η τιμή της Lpa ήταν 29,89 ± SD 13,59. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχε διαφορά στατιστικά σημαντική στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας που ήταν στην ομάδα των παχυσάρκων μέση τιμή ινσουλίνης 29,54 μU/ml ± SD 13,89 έναντι 10,43 ± SD 8,03 p < 0,085 και άθροισμα ινσουλίνης 2 ωρών 466,0 ± SD 88,5 έναντι 264,00 ± SD 58,85 p < 0,01. Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ανεξάρτητα από την ηλικία και το BMI στην πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετιζοντο στατιστικά σημαντικά με τη χοληστερόλη r = 0,35 p < 0,028 και με την Lpa r = 0,498 p < 0,008 ενώ άθροισμα ινσουλίνης στις 2 ώρες με LDL χοληστερόλη r = 0,35 p < 0,028 με τα τριγλυκερίδια r = 0,457 p < 0,009 με το Apo-B r = 0,663 p < 0,001 και με το IGF-1 r = 0,654 p < 0,0022 ενώ υπήρχε αρνητική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη r = -0,521 p < 0,0075. Δεν υπήρχε σημαντική συ-

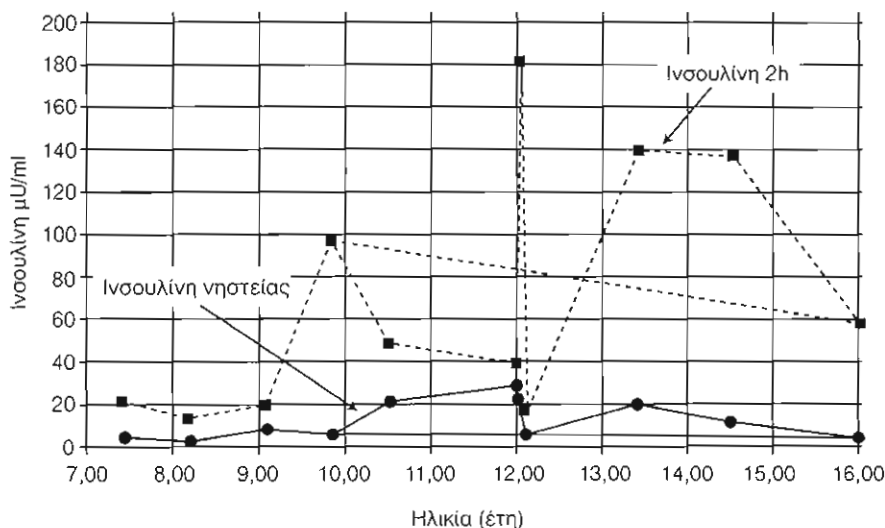
σχέτιση μεταξύ BMI και IGF-1, και μεταξύ W/H ratio και IGF-1. Το BMI συσχετιζέτο στατιστικά σημαντικά με LDL $r = 0,512$ $p < 0,0025$ με τριγλυκερίδια $r = 0,43$ $p < 0,015$ και με ολική χοληστερόλη $r = 0,483$ $p < 0,06$. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ανάλογα με το φύλο μεταξύ HDL και επιπέδων ινσουλίνης, η HDL χοληστερόλη συσχετιζέτο στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα νηστείας και τις συγκεντρώσεις 2 ωρών στα μη παχύσαρκα αγόρια $z_r = 0,41$ $p < 0,053$ και στα κορίτσια $z_r = 0,5$ $p < 0,028$ και στις δύο ώρες $z_r = 0,39$ $p < 0,07$ αντίστοιχα. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ HDL και επιπέδων ινσουλίνης νηστείας στα παχύσαρκα αγόρια $z_r = -0,53$ $p < 0,035$ και στα κορίτσια $z_r = -0,46$ $p < 0,06$ και στις 2 ώρες στα αγόρια $z_r = -0,49$ $p < 0,043$ και στα κορίτσια $z_r = -0,37$ $p < 0,092$. Μέση τιμή του c-πεπτιδίου σε 2 ώρες στα παχύσαρκα κορίτσια $8,84 \pm SD 3,52$ και στα μη παχύσαρκα $5,2 \pm SD 1,03$, $p < 0,03$. Αντίστοιχα στα παχύσαρκα αγόρια c-πεπτιδίο $8,37 \pm SD 2,37$ ενώ στα μη παχύσαρκα $7,80 \pm SD 4,65$ (Πίν. 4-7 και 8).

Συζήτηση

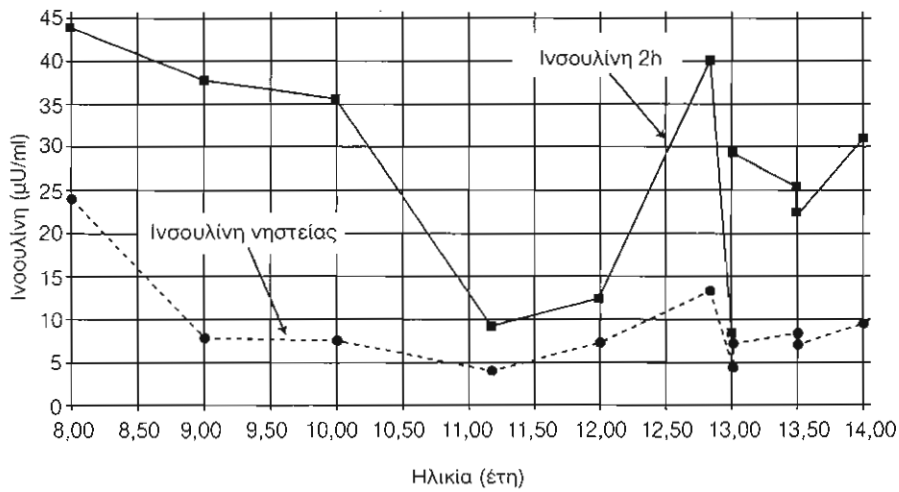
Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι τα παχύσαρκα παιδιά έχουν παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκερίδια και απολιποπρωτεΐνης B (ApoB) και ηλατωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί σε παχύσαρκους ενήλικες και σε μη παχύ-

σαρκους με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και σε παχύσαρκα φυσιολογικά άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT)^{8,9,15}. Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι ο συνδετικός κρίκος όλων αυτών των διαταραχών είναι η υπερινσουλιναιμία και η ινσουλινοαντίσταση. Οι Steinberger και Rocchini¹⁰ έχουν διαπιστώσει πρόσφατα ότι οι διαταραχές των λιπιδίων που παρατηρούνται σε παχύσαρκους εφήβους είναι άμεσα συνδεδεμένες με αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην μελέτη αυτή οι ερευνητές έδειξαν ότι στα παχύσαρκα παιδιά ο βαθμός της αντίστασης στην ινσουλίνη και όχι η παχυσαρκία (% λίπος) φαίνεται ότι εξηγεί το μεγαλύτερο μέρος των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της LDL χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι τα παιδιά με παχυσαρκία παρουσιάζουν ινσουλινοαντίσταση υπερινσουλιναιμία με αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας και άθροισμα ινσουλίνης σε δύο ώρες μετά OGTT. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα της μελέτης του Hogswill που μελέτησε 50 παχύσαρκα παιδιά ηλικίας από 5,5 έως 12 ετών και βρήκε αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας. Ο Amiel και συνεργάτες¹⁹ θεωρούν ότι ο μεταβολισμός της ινσουλίνης είναι ελαττωμένος στην εφηβεία και πιθανόν ο βαθμός της ινσουλινοαντίστασης να σχετίζεται με το στάδιο ενήβωσης. Όμως ο Rocchini και συν.²⁰ έχουν δείξει ότι οι παχύσαρκοι έφηβοι έχουν εκλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη γιατί παρουσιάζουν αντίσταση στην πρόσληψη της γλυκόζης και την ενδοκυττάριο διάθεσή της γλυκόζης ενώ εξακολουθούν να είναι ευαίσθητοι

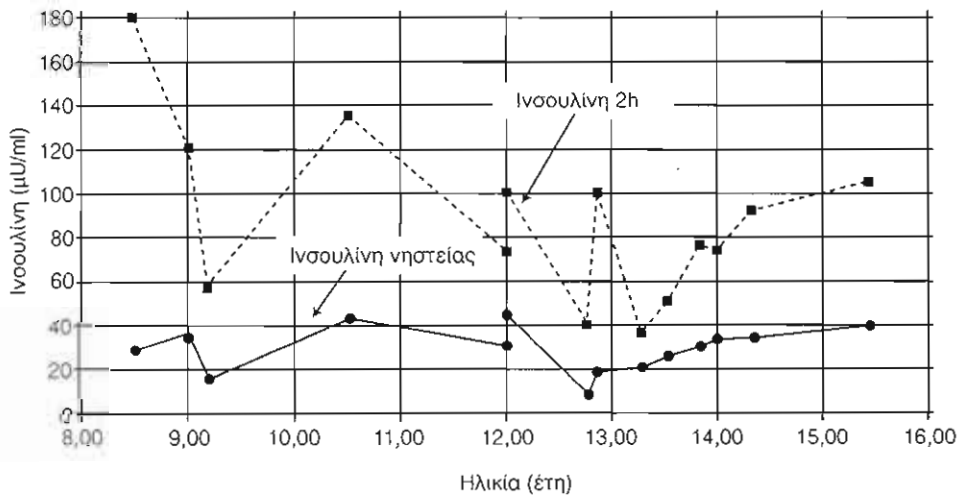
Πίνακας 4. Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και 2 ωρών σε 13 μη παχύσαρκα αγόρια μετά OGTT



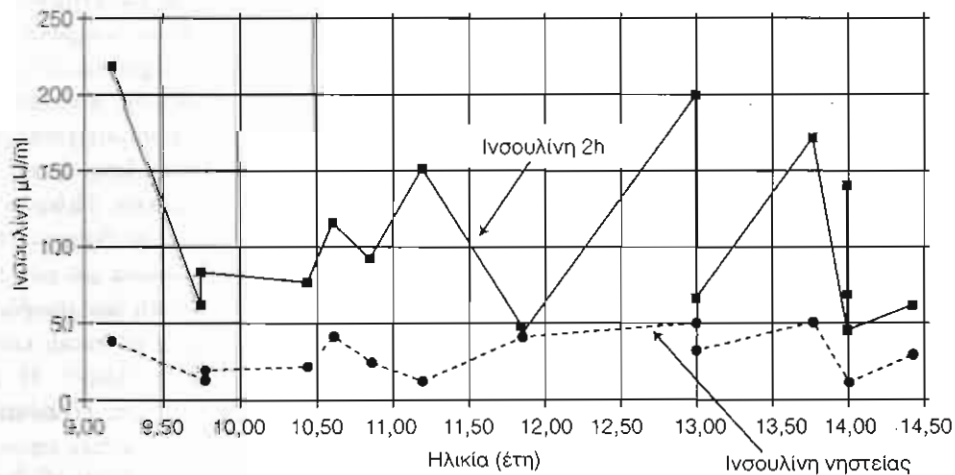
Πίνακας 5. Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και 2 ωρών σε 14 μη παχύσαρκα κορίτσια μετά OGTT



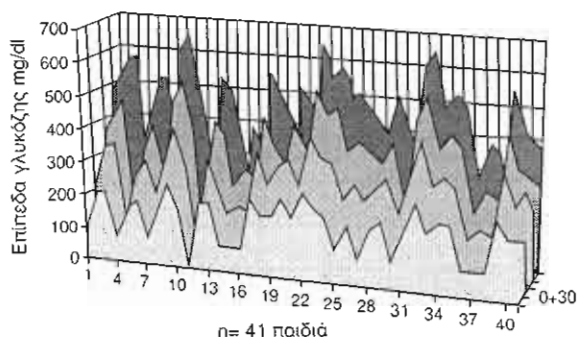
Πίνακας 6. Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και 2 ωρών σε 19 παχύσαρκα αγόρια μετά OGTT



Πίνακας 7. Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και 2 ωρών σε 22 παχύσαρκα κορίτσια μετά OGTT



Πίνακας 8. Συγκεντρώσεις γλυκόζης (0-2 ωρών) στα παιδιά με παχυσαρκία μετά OGTT



σε άλλες επιδράσεις της ινσουλίνης. Σημαντικά όμως είναι τα αποτελέσματα μελέτης⁷ στην οποία φαίνεται ότι ο μεταβολικός ρυθμός κάθαρσης της ινσουλίνης είναι ηλαττωμένος σε άτομα με αύξηση του δείκτη σωματικής μάζας (BMI) και η μειωμένη κάθαρση της ινσουλίνης συμβάλλει στην υπερινσουλιναιμία των παχύσαρκων. Στη μελέτη μας όμως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και παθολογικών λιπιδαιμικών παραμέτρων. Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και 2 ωρών στα παχύσαρκα παιδιά ανεξάρτητα από την ηλικία και το BMI συσχετίζονται θετικά με την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη και το Lp(a), και αρνητικά με την HDL χοληστερόλη. Στη μελέτη μας η υπερινσουλιναιμία και ο βαθμός ινσουλινοαντίστασης σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία σε σημαντικό βαθμό και έχουμε δύο διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις (ινσουλινοαντίσταση - υπερινσουλιναιμία και παθολογικό λιπιδόγραμμα) που συνυπάρχουν ταυτόχρονα σε παιδιά με παχυσαρκία σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου. Η αιτιοπαθογένεια του ρόλου της ινσουλινοαντίστασης στον μεταβολισμό των λιπιδίων δεν ερευνήθηκε στην μελέτη μας. Ο μηχανισμός με τον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυτές τις διαταραχές των λιπιδίων δεν έχει ακόμη χαρακτηριστεί εντελώς. Σύμφωνα με έγκυρες ενδείξεις δύο από τους τρόπους με τους οποίους η υπερινσουλιναιμία αυξάνει τα TG είναι η αυξημένη ηπατική σύνθεση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας ενώ μειώνεται η απομάκρυνσή τους. Ο αυξημένος ρυθμός διάσπασης της αποπρωτεΐνης A₁ της κύριας λιποπρωτεΐνης στην HDL χοληστερόλη πιστεύεται ότι αποτελεί τη βασική αιτία για τα μειωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης²⁰. Είναι προφανές ότι η ινσουλίνη έχει σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές

διαταραχές. Έχει τεκμηριωθεί ότι η υπερινσουλιναιμία αυξάνει την έκκριση των λιποπρωτεϊνών που χαμηλής πυκνότητας VLDL λόγω αυξημένης απελευθέρωσης λιπαρών οξέων και έτσι επιδρά άμεσα στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και της LDL χοληστερόλης.

Η αντίσταση την δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς στο ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση προκαλεί επίσης αύξηση των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης²¹⁻²². Ο Golay και συν.²³ αναφέρουν ότι η ινσουλινοαντίσταση ευθύνεται για τα ηλαττωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης που ανευρίσκονται σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Οι ερευνητές αυτοί απέδειξαν ότι παρά την αυξημένη σύνθεση HDL χοληστερόλης στα άτομα αυτά η συγκέντρωσή της είναι μειωμένη σε σημαντικό βαθμό και αυτό οφείλεται σε έντονο καταβολισμό στο λιπώδη ιστό ο οποίος υπερβαινει την παραγωγή. Στη μελέτη μας στα παχύσαρκα παιδιά διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Ο Becque και συνεργάτες²⁴ έχουν διαπιστώσει ότι το 80% των παχύσαρκων εφήβων έχουν αυξημένη συστολική ή διαστολική πίεση και ότι το 97% των παχύσαρκων εφήβων είχαν 4 ή περισσότερους από τους κάτωθι παράγοντες κινδύνου: αυξημένα επίπεδα TG στον ορό, μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης, αυξημένη ολική χοληστερόλη, αυξημένη συστολική ή διαστολική πίεση του αίματος. Στη μελέτη των Hassink και συν.²⁵ φαίνεται ότι σημαντικό ποσοστό των παχύσαρκων παιδιών έχει αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης με θετική συσχέτιση των επιπέδων της ινσουλίνης με το BMI, τη συστολική αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Η διαταραχή της επεισοδιακής υπερφαγίας (βουλιμίας άνευ εμέτων) ανευρίσκεται αρκετά συχνά στα παιδιά με παχυσαρκία της μελέτης μας και φαίνεται ότι συμβάλλει στην υπερινσουλιναιμία-ινσουλινοαντίσταση²⁶. Έχει υπολογιστεί ότι η διαταραχή της επεισοδιακής πολυφαγίας κυμαίνεται από 25% έως 55% σε παχύσαρκα άτομα²⁷. Οι μέσες συγκεντρώσεις Lp(a) ήταν αυξημένες στην ομάδα των παχυσάρκων. Πιθανόν τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων επιδρούν στις συγκεντρώσεις της Lp(a). Σύμφωνα με τον Hirata και συν. η ινσουλινοαντίσταση δεν συνδέεται πάντα με αυξημένα επίπεδα Lp(a) τα οποία καθορίζονται γενετικά με το apo(a) γονίδιο²⁸. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων ένας εκ των οποίων, ίσως ο περισσότερο σημαντικός, είναι η παχυσαρκία.

Συρρέοντα στοιχεία οδηγούν στην άποψη ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί σημαντικό συνδετικό κρίκο μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για αθηρομάτωση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτή προκαλείται και οι τρόποι πρόληψής της αποτελούν αντικείμενα εντατικών ερευνών.

Summary

Damianaki D, Tsutsinos A, Zika I, Melidonis A. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *Hellen Diabetol Chron* 1998; 1: 74-82.

The present investigation was undertaken to identify metabolic variables in childhood which may reflect independent atherogenic risk factor in obese pediatric population. Anthropometric data reflecting overweight, fat distribution were evaluated in 41 obese adolescents and concentrations of apolipoproteins and lipids, IGF-1, C-peptide were selected. Insulin resistance was assessed by fasting insulin level and sum of the insulin values during two hours after an OGTT in obese subjects and compared with 27 lean age-matched normal children. Insulin level was determined by RIA. Results from the two groups were adjusted for puberty age and sex and were correlated with multivariate analysis. Mean value for age was 11,78 vs 10,95, bone age 11,98 vs 9,18 and WHR 0,80 vs 0,77. In obese vs non-obese mean value CHOL $163,84 \pm SD 27,43$ vs $157,06 \pm SD 37,6$ $p < 0,028$ TRYG $99,6 \pm SD 67,69$ vs $75,5 \pm SD 41,77$ $p < 0,046$. Fasting insulin values $29,54 \mu U/ml \pm SD 13,89$ vs $10,43 \pm SD 8,03$ $p < 0,085$ and sum insulin 2 hours $466,00 \pm SD 88,5$ vs $264,00 \pm SD 58,85$ $p < 0,01$. Fasting insulin levels independently of age and BMI in obese were significantly correlated with CHOL $r = 0,35$ $p < 0,028$ with Lpa $r = 0,498$ $p < 0,008$ and insulin 2 hours with LDL $r = 0,35$ $p < 0,028$ and TRYG $r = 0,457$ $p < 0,009$ and with Apo-B $r = 0,663$, $p < 0,001$ and with IGF-1 $r = 0,654$ $p < 0,0022$ and negative correlated with HDL $r = -0,521$ $p < 0,0075$. In obese children abnormal lipid profile is correlated with insulin resistance.

Βιβλιογραφία

1. Rimm JJ, Rimm AA. Association between juvenile onset obesity and severe adult obesity. In 73, 532 women. *Am J Public Health* 1976; 66: 479-81.
2. Abrahams S, Nordieck M. Relationship of excess weight in children and adults. *Public Health Rep* 1960; 75: 63-73.
3. Dietz HW. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 955-9.
4. Καφάτος Α. Η Παχυσαρκία της βρεφικής και παιδικής ηλικίας. *Ιατρική* 1978; 34: 290-308.
5. Μείμαριδου Σ. Εθνικά πρότυπα ανάπτυξης. Μονογραφία Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού. Αθήνα 1985.
6. Haffner S, D'Agostino R, Saad M, Revers M, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes, Vol 45, June 1996.*
7. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, Galloway JA, Frank BH, Karriorn T, Van Cauter E. Quantitative Study of Insulin Secretion and Clearance in Normal and Obese Subjects. *J Clin Invest* Vol 81, Feb 1988: 435-441.
8. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh PA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338-45.
9. Abott WGH, Lillioja S, Young AA. Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987; 36: 897-904.
10. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatric* 1995; 126: 690-5.
11. Tobey TS, Greenfield M, Kraener F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 1981; 30: 165-71.
12. Cominacini L, Zocca I, Garbin V, et al. HDL composition in obesity interrelationship with plasma insulin levels and body weight. *Int J Obes*, 1988; 12: 343-352.
13. Henderson M, Freeman CPL. The Bite. A self-eating Scale of Bulimia. *British Journal of Psychiatry* 1987; 150: 18-24.
14. *Lipid Research Clinics Population Studies Data Book. Vol I, The prevalence study. NIH Publication No 80-1527 Washington DC. National Institutes of Health 1980.*
15. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Moot DM, Bennett PH. Relationship to Obesity and Glucose Intolerance in Pima Indians.
16. Feskens EJM, Toumilehto J, Stengard JH, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. Hypertension and overweight associated with hyperinsulinemia and glucose tolerance: a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia* 1995; 38: 839-847.
17. Horswill CA, Zipf WB. Elevated blood pressure in obese

- children: Influence of gender, age, weight and serum insulin levels *Int. J Obesity* 1991; 15: 453-459.
18. Zannolli R, Rebggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *American Journal of disease of children*, 1993; 147(8): 837-41.
 19. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tambarlane WV. Impaired insulin action in puberty. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-9.
 20. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-585.
 21. Zavaroni I, Dall' Aglio E, Alpi O, et al. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 1985; 55: 259-66.
 22. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974; 57: 551-60.
 23. Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou Y-AM, Reaven GM, Chen Y-DI. High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 512-8.
 24. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, et al. Coronary risk incidence of obese adolescents: Reductions of exercise plus diet intervention. *Pediatrics* 1988; 81: 605-612.
 25. Hassink S, Sheslow D, Wallace W. Hyperinsulinemia: Incidence and Risk in an Obese Pediatric Population. *Annals New York Academy of Sciences*.
 26. Russel J, Hooper M, Storlien L, Smythe GA. Insulin, glucose and cortisol levels in bulimia: effect of treatment. *International Journal of Eating Disorders* 1989; 8: 635-646.
 27. Telch CF, Agras WS. Obesity, binge eating and psychopathology: are they related? *International Journal of Eating Disorders*, 1994; 15 (1): 53-61.
 28. Hirata et al. Serum lipoprotein (a) concentrations and apolipoprotein (a) phenotypes in the families of NIDDM patients. *Diabetologia* 1995; 38: 1434-1442.
 29. *Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14 year old children.* *Acta Paediatrica* 1994; 83(9): 941-5.
 30. *Hypertension in childhood and adolescence.* *Clinical and Experimental Hypertension*, 1993; 15(6): 1315-26.