

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ზაზა მაკარიძე

აპოლიპოპროტეინ B/აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის კავშირი ინსულინრეზისტენტობასთან, მეტაბოლურ სინდრომსა და მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინსა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინთან საქართველოს პოპულაციაში

დისერტაცია

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

მედიცინაში

2015 წ.



უნივერსიტეტის
გამომცემლობა

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია

შპს “ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტში”

სამეცნიერო ხელმძღვანელი – მედიცინის დოქტორი
ქეთევან ასათიანი

თბილისი 2015 წელი

სარჩევი

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები -----	7
შესავალი -----	9
1. კვლევის ამოცანები -----	9
2. ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება -----	10
3. პუბლიკაციები -----	11
4. დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა -----	12
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	13
1.1 ინსულინრეზისტენტობის განმარტება და მისი არსი -----	13
1.1.1. განმარტება -----	13
1.1.2 ეტიოლოგია -----	13
1.1.3 ეპიდემიოლოგია -----	16
1.1.4 პათოფიზიოლოგია -----	16
1.2 ინსულინის სეკრეცია -----	25
1.2.1 ბეტა უჯრედების ფუნქციის რაოდენობრივი განსაზღვრა -----	25
1.2.2 ინსულინის სეკრეციის ტემპორალური მოდელი -----	26
1.2.3 ინსულინის სეკრეცია სიმსუქნის და ინსულინრეზისტენტობის დროს--	26
1.3 ინსულინრეზისტენტობის განსაზღვრა -----	29
1.3.1 ინსულინის კონცენტრაციის გაზომვა -----	29
1.3.2 უზმოდ გლუკოზა/ინსულინის თანაფარდობა (გ/ი თანაფარდობა) -----	30
1.3.3 გლუკოზის უწყვეტი ინფუზიის მოდელური შეფასება (გუიმშ) -----	31
1.3.4 ორალური გლუკოზოტოლერანტული ტესტი (ოგტტ) -----	32
1.3.5 ინსულინის ტოლერანტობის ტესტი (იტტ) -----	33
1.3.6 ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი (ეჰკ) -----	34
1.3.7 ინტრავენური გლუკოზოტოლერანტული ტესტი ხშირი ნიმუშებით / მინიმალური მოდელი (იგტტხნ/მმ) -----	36
1.3.8 McAuley-ს ინსულინსენსიტიურობის ინდექსი (ისი) -----	38
1.3.9 QUICKI (ინსულინსენსიტიურობის რაოდენობრივი განსაზღვრის	

ინდექსი - ინსსრგი) -----	38
1.3.10 HOMA-IR (ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი – ინსრ) -----	39
1.3.11 Bennett-ის ინდექსი -----	43
1.3.12 ადიპონექტინ-რეზისტინის ინდექსი (არ-ინდექსი) -----	43
1.4 მეტაბოლური სინდრომი -----	45
1.4.1 განსაზღვრება -----	45
1.4.2 სისშირე -----	49
1.5 მეტაბოლური სინდრომის და ინსულინრეზისტენტობის მკურნალობა -----	51
1.5.1 ცხოვრების წესის მოწესრიგება -----	51
1.5.2 დიეტა -----	51
1.5.3 ვარჯიში -----	52
1.5.4 ორალური ჰიპოგლიკემიური პრეპარატები -----	53
1.5.5 კარდიოვასკულური რისკის შემცირება -----	54
1.5.6 ახალი ტექნოლოგიები -----	55
1.6 ინსულინრეზისტენტობა და მეტაბოლური სინდრომი როგორც სოციალურ-ეკონომიური პრობლემა -----	57
1.7 აპოB და აპოA-I-ს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური ასპექტები და კარდიოვასკულური რისკი -----	59
1.7.1 აპოB-ს პროდუქცია, ცირკულაცია და განაწილება -----	59
1.7.2 აპოB-ს პლაზმური დონე და თერაპიის სამიზნე ციფრები -----	62
1.7.3 აპოB და კარდიოვასკულური რისკი -----	62
1.7.4 აპოA-I-ს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური ასპექტები -----	62
1.7.5 აპოA-I-ს პლაზმური დონე და თერაპიის სამიზნე ციფრები -----	63
1.7.6 აპოA-I და კარდიოვასკულური რისკი -----	63

1.8 აპოB, აპოA-I, აპოB / აპოA-I თანაფარდობის გამოყენება ტრადიციული ლიპიდების საპირისპიროდ: მეთოდოლოგიური დადებითი და უარყოფითი მხარეები -----	65
1.8.1 მეთოდოლოგიური პრობლემები -----	65
1.8.2 აპოლიპოპროტეინების განსაზღვრის მეთოდოლოგიური უპირატესობები -----	66
1.8.3 აპოB/აპოA-I თანაფარდობა ვასკულურ დაავადებებთან, მეტაბოლურ სინდრომთან და შაქრიან დიაბეტთან მიმართებაში -----	66
თავი 2. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები -----	70
2.1 მონაწილე სუბიექტები -----	70
2.2 ანტროპომეტრიული და ლაბორატორიული მონაცემები -----	70
2.3 მეტაბოლური სინდრომის განმარტება -----	72
2.4 არტერიული ჰიპერტენზიის განმარტება -----	72
2.5 დისლიპიდემიის განმარტება -----	72
თავი 3. გამოკვლევები -----	
3.1 აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის კავშირი მეტაბოლურ სინდრომსა და მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონესთან საქართველოს მოსახლეობაში -----	73
3.1.1 სტატისტიკური ანალიზი -----	73
3.1.2 შედეგები -----	74

3.2 აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის, მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის კავშირი ინსულინ რეზისტენტობასთან საქართველოს პოპულაციაში -----	84
3.2.1 სტატისტიკური ანალიზი -----	84
3.2.2 შედეგები -----	86
3.3 აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი მეტაბოლური სინდრომის და ინსულინ-რეზისტენტობის დიაგნოსტიკებისთვის საქართველოს პოპულაციაში -----	95
3.3.1 სტატისტიკური ანალიზი -----	95
3.3.2 შედეგები -----	95
თავი 4. გამოკვლევის შედეგების განხილვა -----	105
თავი 5. დასკვნები -----	108
თავი 6. რეკომენდაციები -----	109
თავი 7. ბიბლიოგრაფია -----	110

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები:

- აპოB – აპოლიპოპროტეინი B
- აპოA-I – აპოლიპოპროტეინი A-I
- აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინი B / აპოლიპოპროტეინი A-I თანაფარდობა
- სქ – საერთო ქოლესტერინი
- მსლ – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი
- ტრიგ – ტრიგლიცერიდი
- დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი
- ინსრ – ინსულინრეზისტენტობა
- ინსს – ინსულინსენსიტიურობა
- მეტს – მეტაბოლური სინდრომი
- HOMA-IR – ჰომოსტაზის განსაზღვრის მოდელი – ინსრ
- სწ – სისხლის სისტოლური წნევა
- დწ – სისხლის დიასტოლური წნევა
- სმი – სხეული მასის ინდექსი
- წგ – წელის გარშემოწერილობა
- უგ – უზმოდ გლუკოზა
- უი – უზმოდ ინსულინი
- აჰ – არტერიული ჰიპერტენზია
- ქნსპ მმპ-III – ქოლესტერინის ნაციონალური საგანმანათლებლო პროგრამა მოზრდილთა მკურნალობის პანელი-III
- JNC-8 – “სისხლის მაღალი წნევის პრევენციის, გამოვლენის, შეფასებისა და მკურნალობის გაერთიანებული ეროვნული კომიტეტის” მერვე ანგარიში – (გკ 8)
- OR – ალბათობის კოეფიციენტი (შანსი)
- CI – სარწმუნოების ინტერვალი
- p – სარწმუნოების მაჩვენებელი
- S.E. – სტანდარტული შეცდომა
- B – რეგრესიის კოეფიციენტი

- Wald – ვალდის სტატისტიკა
- R^2 – მრავლობითი კორელაცია კვადრატში (რეგრესიული ანალიზისას)
- წ/ბ თანაფარდობა – წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობების თანაფარდობა
- ROC curve – რესივერული ოპერატორის მახასიათებლების მრუდი
- AUC – მრუდის ქვეშ არსებული არეები

შესავალი

კვლევის ამოცანები

ინსულინრეზისტენტობა (ინსრ) წარმოადგენს მეტაბოლურ დაავადებას, რომელიც დამოუკიდებლად უკავშირდება კარდიოვასკულურ პათოლოგიებს (1-3). ინსრ დაკავშირებულია ასაკის მატებასთან და მთელ რიგ მნიშვნელოვან კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან (დისლიპიდემია, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერგლიკემია, სიმსუქნე) და ითვლება, რომ იგი საფუძვლად უდევს ზემოთხამოთვლილი ყველა მდგომარეობის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს (4-8).

კვლევები მიუთითებენ რომ აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა (აპოB/აპოA-I თანაფარდობა) წარმოადგენს მეტაბოლური სინდრომის (მეტს-ის) და ინსულინრეზისტენტობის დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს. საქართველოში ამ თემაზე კვლევების მონაცემები არ არსებობს. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო:

- შეგვეფასებინა კავშირი ინსულინრეზისტენტობასა და აპოB/აპო A-I თანაფარდობასთან, მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონესთან საქართველოს მოსახლეობაში.
- აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის კავშირის გამოვლენა მეტაბოლურ სინდრომსა და მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონესთან საქართველოს მოსახლეობაში.
- შეგვეფასებინა ამ ასოციაციების დამოუკიდებლობა სხვა ფაქტორებისგან.
- აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებლის დადგენა მეტაბოლური სინდრომის და ინსულინრეზისტენტობის გამოვლენის თსვალსაზრისით საქართველოს მოსახლეობაში.

ნაწრომის პრაქტიკული ღირებულება

მეტს-ის გაგრძელება საქართველოში შეადგენს 23.16%-ს (9). პაციენტებს მეტს-ით სამჯერ უფრო მეტი აქვთ მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ინსულტის განვითარების რისკი და ორჯერ უფრო მეტია სიკვდილის რისკი ამ დაავადებებისგან ვიდრე ამ სინდრომის გარეშე. მათ ასევე 5-ჯერ უფრო მეტი აქვთ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკი.

ინსრ წარმოადგენს გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და კორონარული არტერიების დაავადების განვითარების ზოგად საფუძველს. სიმსუქნის სისშირის ზრდასთან ერთად იზრდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების სისშირე. ამჟამად აშშ-ში მისი სისშირე შეადგენს ზრდასრული მოსახლეობის 8.3%-ს (10).

ამგვარად, მეტს-ის და ინსრ-ის ზუსტი და ადრეული განსაზღვრა ძლიერ მნიშვნელოვანია კლინიკურ პრაქტიკაში, რადგან იგი საშუალებას გვაძლევს გამოვაფიქროთ კარდიოვასკულური პათოლოგიების მაღალი რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტები. პოტენციური დამატებითი მეტაბოლური მარკერების შეფასება და გამოვლენა გვეხმარება უკეთესად მოვახდინოთ კარდიოვასკულური რისკის პროგნოზირება.

კვლევით დადგინდა დამოუკიდებელი კავშირი ინსულინრეზისტენტობასა და აპოB/აპო A-I თანაფარდობასთან, მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონესთან. ასევე გაანალიზდა აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის კავშირი მეტაბოლურ სინდრომსა და მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონესთან საქართველოს პოპულაციაში. კვლევამ დაადგინა აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის, როგორც დამატებითი მეტაბოლური მარკერის, ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი მეტაბოლური სინდრომის და ინსულინრეზისტენტობის დიაგნოსტიკისთვის საქართველოს მოსახლეობაში, რაც ხელს შეუწყობს ამ პათოლოგიების მეტად რაციონალურ გამოვლენას და შეფასებას.

პუბლიკაციები:

1. Makaridze Z, Giorgadze E, Asatiani K. Association of the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio, Metabolic Syndrome Components, Total Cholesterol, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Insulin Resistance in the Population of Georgia. International journal of endocrinology. 2014;2014:8. www.hindawi.com/journals/ije/2014/925650/
2. Makaridze Z, Asatiani K. The Optimal Cutoff Value of Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio for the Diagnosis of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in the Population of Georgia. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR). 2014;17(2):224-35. <http://gssrr.org/index.php?journal=JournalOfBasicAndApplied&page=article&op=view&path%5B%5D=2585>
3. Makaridze Z, Giorgadze E, Asatiani K. Apolipoprotein b/apolipoprotein a-I ratio in relation to the metabolic syndrome, its components, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the population of Georgia. Georgian Med News. 2014; 234:32-9. <http://www.geomednews.org/shared/issues/med234.pdf>

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

1. დისერტაცია წარმოდგენილია ქართულ ენაზე, 145 გვერდზე; ძირითადი ნაწილი მოიცავს 109 გვერდს, შედგება 6 თავისაგან; შეიცავს დასკვნებს და პრაქტიკული რეკომენდაციებს
2. დისერტაცია შეიცავს გამოყენებული ლიტერატურის სიას (375 ლიტერატურული წყარო), 16 ცხრილს, 6 გრაფიკს, 5 სურათს, 3 ჰისტოგრამას და 2 წერტილოვან დიაგრამას

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ინსულინრეზისტენტობის განმარტება და მისი არსი

1.1.1 განმარტება

ინსულინრეზისტენტობა (ინსრ) განისაზღვრება როგორც სუბნორმული ბიოლოგიური პასუხი ინსულინის ნორმალურ კონცენტრაციაზე. ტიპიურად, კლინიკურ პრაქტიკაში, ინსრ განისაზღვრება როგორც მდგომარეობა როდესაც ინსულინის მოცემული კონცენტრაცია ასოცირებულია გლუკოზის სუბნორმულ პასუხთან (11). ტერმინი “ინსულინრეზისტენტობა” პირველად გამოიყენეს ინსულინოთერაპიის დაწყებიდან (1922 წელი) რამოდენიმე წელიწადში იმ პაციენტთა აღსანიშნავად რომლებიც საჭიროებდნენ ინსულინის მზარდ დოზას. ამ პაციენტთა უმარავლესობაში ინსრ დაკავშირებული იყო ინსულინის მიმართ ანტისხეულების მეორად პროდუქციასთან, რადგანაც იმ დროისთვის ინსულინის პრეპარატები არ იყო სუფთა და მიიღებოდა ცხოველებისგან (12). კლინიკურ პათოლოგიათა სპექტრი, რომლებშიც ინსრ თამაშობს წამყვან როლს, მნიშვნელოვნად შეიცვალა. დღესდღეობით დადგენილია, რომ ინსრ წარმოადგენს მრავალი დაავადების კომპონენტს.

1.1.2 ეტიოლოგია

ინსრ-ს აქვს თანდაყოლილი და შექენილი მიზეზები. თანდაყოლილ მიზეზებს მიეკუთვნება: ინსულინრეცეპტორების, გლუკოზის ტრანსპორტერების და სასიგნალო პროტეინების მუტაცია. შექენილ მიზეზებში მოიაზრება: უმოძრაო ცხოვრების წესი, კვების რეჟიმი, გარკვეული მედიკამენტების მიღება, ჰიპერგლიკემია, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის მატება, და ასაკის მატება (13).

მიზეზები შეიძლება ასევე იყოს იმის და მიხედვით, თუ რა დონეზე ხორციელდება მათი პირველადი ეფექტი: ინსულინის რეცეპტორამდე, მის დონეზე, და ინსულინის რეცეპტორის შემდეგ.

ინსრ-ის *პრერეცეპტორული* მიზეზები:

- პათოლოგიური ინსულინი (მუტაცია)
- ანტი-ინსულინ ანტისხეულები

ინსრ-ის რეცეპტორული მიზეზები:

- რეცეპტორების შემცირებული რაოდენობა (დარღვეულია, ძირითადად, თიროზინ კინაზას გააქტივების პროცესი)
- ინსულინის რეცეპტორთან შეკავშირების პროცესის დარღვევა
- ინსულინის რეცეპტორის მუტაცია

რადგანაც ინსულინის მოქმედება განპირობებულია მრავალი გენით, სამიზნე უჯრედების დეფექტი შეიძლება ასოცირებული იყოს ნებისმიერი პროტეინის მუტაციასთან, დაწყებული რეცეპტორიდან - საბოლოო ინსულინ-რეგულირებად პროტეინამდე. ამ მუტაციების შედეგი ინსულინრეცეპტორების ექსპრესიისა და ფუნქციონირებისთვის არის სხვადასხვა. შედეგად ვიღებთ რეცეპტორის ინფორმაციული რნმ-ის რაოდენობის შემცირებას (14, 15), პრორეცეპტორის დარღვეულ დიფერენცირებას მის α და β ერთეულებად (16), რეცეპტორების დარღვეულ ტრანსპორტს უჯრედის მემბრანამდე (14, 17), რეცეპტორის დაჩქარებული დეგრადაციას (18), ინსულინის შებოჭვის პროცესის დარღვევას (14, 19), რეცეპტორის თიროზინ კინაზას აქტივობის დარღვევას (20), PIK3R1 მუტაციას, რაც განაპირობებს ინსრ-ს ლიპოატროფით (21). ამ მუტაციებს აქვს ორივე, დომინანტური და რეცესიული, ფორმა.

- ინსულინრეცეპტორის მახლოკირებელი ანტისხეულები

ინსრ-ის პოსტრეცეპტორული მიზეზები:

- დეფექტური სიგნალის გარდაქმნა (ტრანსდუქცია)
- GLUT4 მუტაცია

ძალზე ხშირია მიზეზთა კომბინაცია. მაგალითად, სიმსუქნე (ინსრ-ის ყველაზე ხშირი მიზეზი) რომელიც ასოცირებულია უპირატესად პოსტრეცეპტორულ პათოლოგიასთან ასევე ასოცირებულია ინსულინრეცეპტორების დაქვეითებულ რაოდენობასთან. აღსანიშნავია აგრეთვე სხვა მდგომარეობები, რომლებიც კლასიფიცირდება როგორც ინსრ-ის რეცეპტორული და პოსტრეცეპტორული ფორმები (22-25):

- ტიპი A სინდრომი
- ტიპი B სინდრომი
- ლეპრეჩაუნისიზმი
- ლიპოდისტროფიები
- ატაქსია-ტელეანგიექტაზია
- ვერნერის სინდრომი
- რაბსონ-მენდელჰალის სინდრომი
- ეპიფიზის ჰიპერტროფიის სინდრომი

სპეციფიური მდგომარეობები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს ინსრ:

- ასაკის მატება: შეიძლება გამოიწვიოს ინსრ GLUT4 პროდუქციის შემცირების ხარჯზე.
- ინსულინის ანტაგონისტების მომატებული პროდუქცია. ეს მექანიზმი გვხვდება შემდეგი დაავადებებისას: კუშინგის სინდრომი, აკრომეგალია, სტრესული მდგომარეობები (ტრავმა, ქირურგიული ჩარევა), დიაბეტური კეტოაციდოზი, მძიმე ინფექციები, ურემია, ღვიძლის ციროზი.
- მედიკამენტები: გლუკოკორტიკოიდები, ციკლოსპორინი, ნიაცინი, პროტეაზას ინჰიბიტორები. გლუკოკორტიკოიდული თერაპია გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევის ხშირი მიზეზია და შეიძლება განვითარდეს დაბალი დოზების ხანგრძლივად მიღების დროსაც (26).
- ანტი-აივ თერაპია: ხშირია პროტეაზას ინჰიბიტორებთან ასოცირებული ლიპოდისტროფია. ნუკლეოზიდის ანალოგები ასევე შეიძლება დაკავშირებული იყოს ინსრ-ის განვითარებასთან (27, 28).
- ინსულინოთერაპია: ანტი-ინსულინ ანტისხეულების დაბალი ტიტრი (IgG) გვხვდება უმრავლეს პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ ინსულინოთერაპიას. იშვიათად, ეს ანტისხეულები აგრეთვე იწვევენ მნიშვნელოვან ინსრ-ს პრერეცეპტორულ დონეზე. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ინსრ ვითარდება პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გამოსატული დაქვეითებული ქსოვილოვანი მგრძნობელობა ინსულინის მიმართ.

1.13 ეპიდემიოლოგია

ინსრ-ის გავრცელების სიხშირე ევროპეიდულ პოპულაციაში სხვადასხვა ავტორების მიხედვით 3%-დან 16%-დე შეადგენს. ინსრ-ის ყველაზე დაბალი სიხშირე აღმოჩენილია იაპონიაში. აშშ-ში ინსრ-ის სიხშირე შეადგენს 3%-ს ზოგად პოპულაციაში, თუმცა სიხშირის მრავალჯერადი ზრდა აღინიშნება გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევისას. ყველაზე მაღალი სიხშირე დაფიქსირებულია მექსიკური წარმოშობის ამერიკელებში (29-33).

A-ტიპის ინსრ უფრო ხშირია ახალგაზრდა პაციენტებში, მაშინ როდესაც B-ტიპის ინსრ – ასაკოვან ქალებში. ორივე ტიპი გაცილებით უფრო ხშირია ქალებში, თუმცა შეიძლება შეგვხვდეს მამაკაცებშიც.

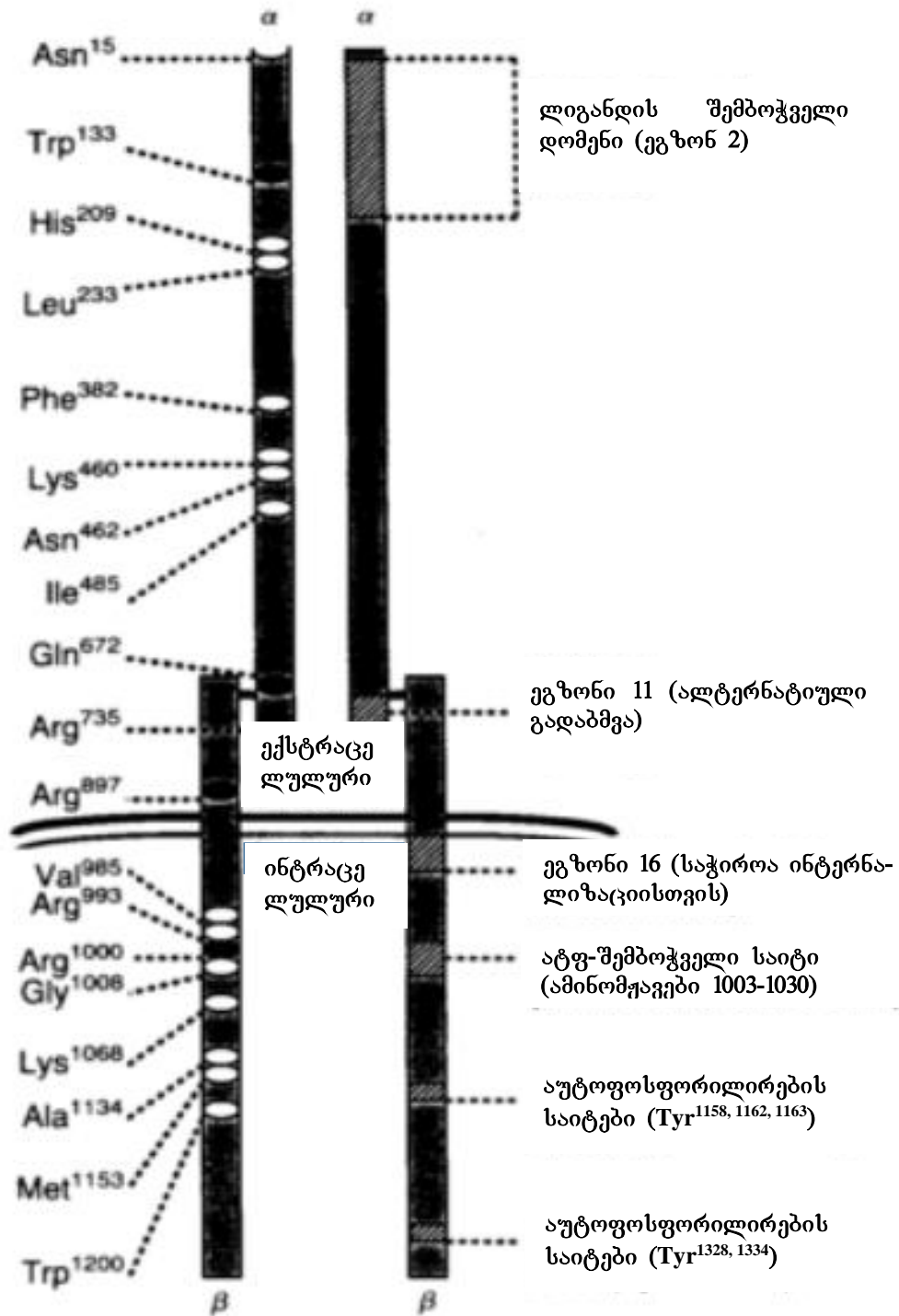
პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომის მანიფესტირება (ინსრ) ტიპურია 20-25 წლამდე. ინსრ-ის ბევრი იშვიათი ფორმა მანიფესტირებს ადრეულ ასაკში (ლეპრექაუნიზმი – სიცოცხლის პირველ წლებში; ლიპოდისტროფიები – 6-9 წლამდე).

ინსრ გვხვდება ყველა რასაში. მეტაბოლური სინდრომის (34) კომპონენტების კომბინაცია უფრო ხშირია თეთრკანიანებში. თუმცა, ცალცალკე კომპონენტების სიხშირე უფრო მეტია არათეთრკანიან პოპულაციაში.

Acanthosis nigricans, ინსრ-ის ტიპური ფიზიკური ნიშანი, გვხვდება ყველა ეთნიკურ ჯგუფში, თუმცა უფრო ხშირია ლათინოამერიკელებში და შავკანიანებში, ვიდრე თეთრკანიანებში.

1.14 პათოფიზიოლოგია

ადამიანის ინსულინის რეცეპტორი კოდირებულია ერთი გენით, რომელიც შეიცავს 22 ეგზონს და ლოკალიზებულია მე-19 ქრომოსომაზე (35, 36). ერთი პრორეცეპტული პრეკურსორი (1382 ამინომჟავისგან) რომელიც შეიცავს 27-ამინომჟავა სასიგნალო პეპტიდს, სინთეზირდება ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავისაგან. შემდგომში რეცეპტორს სცილდება სასიგნალო პეპტიდი, ის გადის გლიკოზილირებას, იყოფა α (მოლეკულური მასა, 135.000) და β (მოლეკულური მასა, 95.000) ნაწილებად. საბოლოოდ ვიღებთ დისულფიდით შეერთებულ ტეტრამერს, რომელიც შედგება ორი α და ორი β ნაწილისგან (სურათი 1). მომწიფებულ რეცეპტორში, ორივე β ნაწილის 23-ნაწიტი ჰიდროფობური დომენი ეხვევა პლაზმის მემბრანას. ექსტრაცელულური α ნაწილი უზრუნველყოფს ინსულინის შებოჭვას.



სურათი 1. ადამიანის ინსულინის რეცეპტორის სტრუქტურა

ინსულინის რეცეპტორი ნახევრებია როგორც ტრანსმემბრანული ტეტრამერული პროტეინი რომელიც შედგება ორი α და ორი β ნაწილისგან. რეცეპტორის მარჯვენა ნახევარში იდენტიფიცირებულია რამოდენიმე ფუნქციურად მნიშვნელოვანი საიტები. ასზე მეტი ბუნებრივად აღმოცენებული მუტაცია იდენტიფიცირებულია მარცხენა ნახევარში. (ადაპტირებულია Rosen OM. Structure and function of insulin receptors. Diabetes. 1989; 38:1508-11-დან)

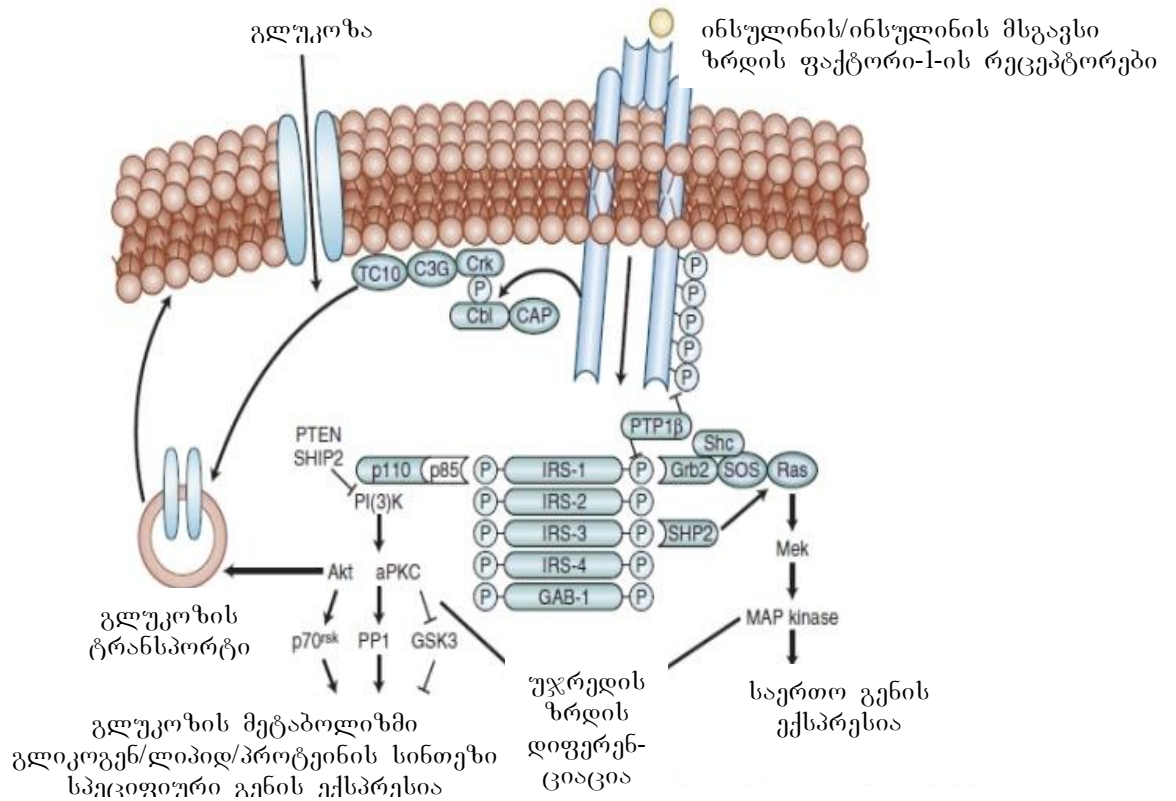
ლიგანდის შებოჭვისთვის მნიშვნელოვანია ისეთი სპეციფიური დომენები როგორცაა ეგზონ 2-ით კოდირებული რეგიონი (37). β ნაწილის ტრანსმემბრანული კომპონენტი პასუხისმგებელია ინსულინის შებოჭვის სიგნალის გადაცემისთვის უჯრედის შიდა ნაწილში. ინსულინის შებოჭვის შემდეგ ხდება β ნაწილის ინტრაცელულური რეგიონის სპეციფიური თიროზინ ნარჩენის ფოსფორილირება, და თიროზინ კინაზას გააქტივება (38, 39).

β ერთეულის ციტოპლაზმურ ნაწილს აქვს ძლიერი შესაბამისობა სხვა ტრანსმემბრანული რეცეპტორების მიმართ რომლებსაც აქვთ თიროზინ კინაზას აქტივობა, როგორებიცაა ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის (იზფ-1) რეცეპტორი, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი და რამოდენიმე პროტო-ონკოგენის პროდუქტი (40).

ინსულინი უერთდება ექსტრაცელულურ α ერთეულს, ააქტივებს β ერთეულის ინტრაცელულურ თიროზინ კინაზას დომენს (41). β ერთეულის რეცეპტორი აფოსფორილებს მის პარტნიორს სპეციფიური თიროზინ ნარჩენზე რომელსაც აქვს გარკვეული ფუნქცია, როგორცაა სასიგნალო მოლეკულების ინტერმოლეკულური ასოციაციის სტიმულაცია (Shc და Grb, IRS1-დან IRS4-დე, Shc პროტეინის იზოფორმები, SIRP პროტეინები – Gab-1, Cbl, CAP, APS (42, 43); მიტოგენების სტიმულაცია (44); და რეცეპტორის ინტერნალიზაცია (45) (სურათი 2).

ინსულინრეცეპტორის β ნაწილი ასევე განიცდის სერინის/ტრეონინის ფოსფორილებას რაც იწვევს რეცეპტორის აუტოფოსფორილების უნარის დაქვეითებას. PKC იზოფორმების აქტივობა რომელიც ასრულებს კატალიზატორის როლს ინსულინ რეცეპტორის ფოსფორილებაში მომატებულია ინსრ-სას როგორც ცხოველურ მოდელებში ასევე ადამიანებში (46, 47). ჩარევები რაც იწვევს ინსულირეცეპტორის ფოსფორილების შემცირებას განაპირობებს ინსულინის რეცეპტორის სტიმულაციის ზრდას (48). ინსულინის რეცეპტორის სტიმულაციის ტერმინაცია ხდება როდესაც რეცეპტორი ინტერნალიზებულია და დეფოსფორილებული პროტეინ თიროზინ ფოსფატაზების მიერ. პროტეინ თიროზინ ფოსფატაზას მომატებული აქტივობა ასუსტებს ინსულინის რეცეპტორის სტიმულაციას. ორი პროტეინ თიროზინ ფოსფატაზა, რომლებიც ნეგატიურად არეგულირებს

ინსულინის რეცეპტორის სტიმულაციას, PTP1B და LAR (ლეიკოციტის ანტიგენ-დამოკიდებული), მომატებულია ინსრ პაციენტებში (49, 50).



სურათი 2. ინსულინის რეცეპტორების აქტივაცია

aPKC – ატიპიური პროტეინკინაზა C; C3G – გუანინ ნუკლეოტიდის გაცვლის ფაქტორი; Cbl – გენის ტრანსფორმაციის თანმიმდევრობა; CAP – Cbl-ასოცირებული პროტეინი; Crk – CT10 დაკავშირებული კინაზა; GAB – Grb2-ასოცირებული შემბოჭველი პროტეინი; Grb2-ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან შეკავშირებული პროტეინ-2; GSK3-გლიკოგენ სინთეზაზა კინაზა-3; IGF – ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი; IRS – ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი; MAP – მიტოგენ აქტივირებული პროტეინი; Mek – MAPK/ERK კინაზა; P – ფოსფატი; PI(3)K – ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზა; PPI – პროტეინ ფოსფატაზა 1; PTEN – ფოსფატაზას და ტენზინის ჰომოლოგი წაშლილი მე-10 ქრომოსომაზე; PTP – პროტეინ თიროზინ ფოსფატაზა; RAS – ვირთხის სარკომის ონკოგენი; Shc – SH3-შემცველი პროტეინი; SHIP2 – SH2 დომენ-შემცველი ინოზიტოლ 5-ფოსფატაზა; SHP2 – დომენ-შემცველი პროტეინ თიროზინ ფოსფატაზა; SOS – გუანოზინ ტრიფოსფატის (GTP) შემბოჭველი პროტეინი (TC10).
(ადაპტირებული *Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature.2001; 414:799-806*)

ინსულინი ამცირებს გლუკოზის ენდოგენურ პროდუქციას პირდაპირი (ღვიძლისმიერი) და არაპირდაპირი (პერიფერიული) მექანიზმით (51) (სურათი 3). პირდაპირი მექანიზმისას, პორტული ინსულინი თრგუნავს გლუკოზის პროდუქციას გლიკოგენოლიზის ინჰიბიციისას ფოსფოდიესტერაზას აქტივობის გაზრდის ხარჯზე (52, 53) ან პროტეინ ფოსფატაზას კომპლექსებში ცვლილებების ხარჯზე (54, 55). ინსულინის პერიფერიული ან არაპირდაპირი ეფექტი ორმაგია. პირველი, ინსულინი ძლიერ ამცირებს გლუკაგონის სეკრეციას პანკრეასის ალფა უჯრედების მიერ სისტემური და პარაკრინული გავლენის ხარჯზე (56). გლუკაგონის სეკრეციის შემცირება თრგუნავს გლიკოგენოლიზის და გლუკონეოგენეზის აქტივაციას. ინსულინის მეორე მნიშვნელოვანი პერიფერიული ეფექტი არის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დონის შემცირება ლიპოლიზის სუპრესიის ხარჯზე. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ზრდიან გლუკოზის ღვიძლისმიერ პროდუქციას გლუკონეოგენეზის სტიმულაციის ხარჯზე (57). ჩატარდა ცდა, როდესაც ჰიპერინსულინემიური კლემაირებისას პლაზმაში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის ვარდნა თავიდან აიცილეს ტრიგლიცერიდების ინფუზიით ჰეპარინთან ერთად (რაც იწვევს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის მაგებას ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივაციის ხარჯზე). ამ პირობებში შემცირდა ღვიძლისმიერი გლუკოზის პროდუქციის ინსულინდამოკიდებული სუპრესია (58, 59). გლუკაგონის სეკრეციის სუპრესია და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ღვიძლში გადასვლის შემცირება წარმოადგენს გლუკოზის ღვიძლისმიერი პროდუქციის შემცირების დამატებით ფაქტორს.

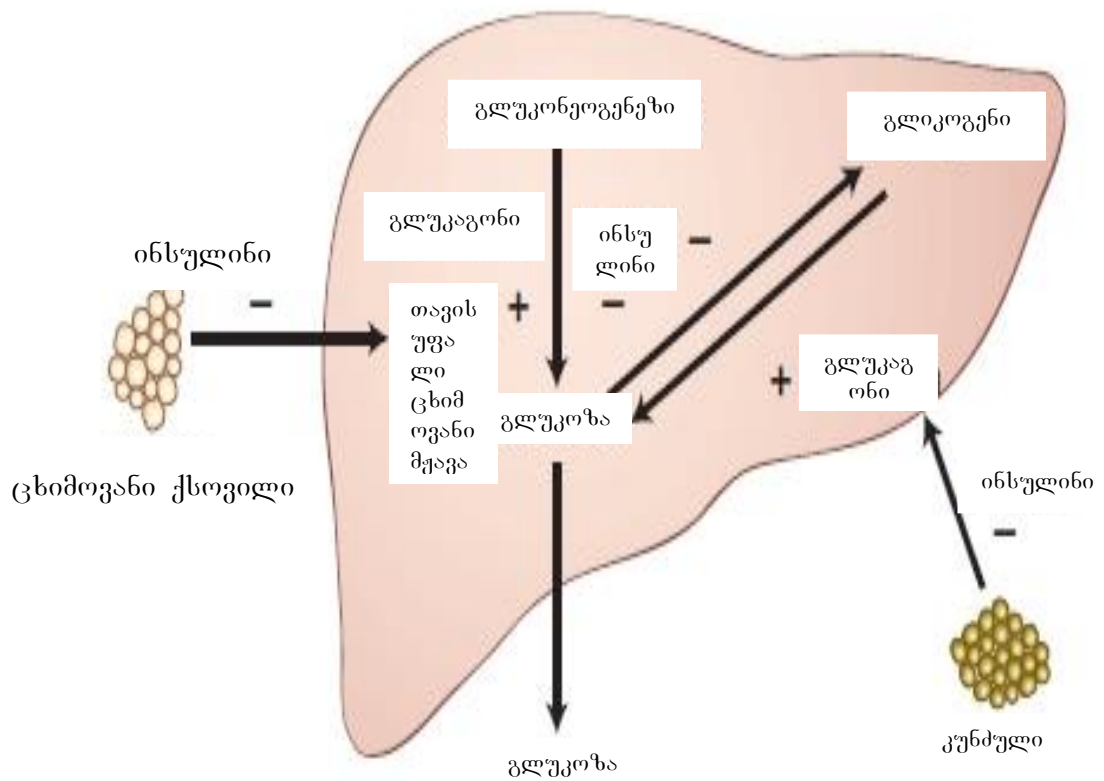
ღვიძლისმიერი ინსრ თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ჰიპერგლიკემიის პათოგენეზში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს (60-62), და ღვიძლისმიერი გლუკოზის პროდუქციის სუპრესიის დარღვევა ხარისხობრივად იგივეა ან მეტიც კი, ვიდრე პერიფერიაზე გლუკოზის ათვისების დეფექტი (61, 63). არის პირდაპირი კავშირი გლუკოზის მომატებულ ღვიძლისმიერი პროდუქციასა და უზმოდ ჰიპერგლიკემიას შორის (64). თუმცა, პერიფერიული ინსრ, შესაძლოა, თამაშობს უფრო მეტ როლს მომატებულ ღვიძლისმიერ გლუკოზის პროდუქციაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს.

ინსულინის პირდაპირი ეფექტი:

- ↓ გლიკოგენოლიზი
- ↓ გლუკონეოგენეზი

ინსულინის არაპირდაპირი ეფექტი:

- ↓ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ღვიძლში დინება
- ↓ გლუკაგონის სეკრეცია



სურათი 3. გლუკოზის ღვიძლისმიერი პროდუქციის სუპრესია ინსულინით (პირდაპირი და არაპირდაპირი მექანიზმები).

ინსულირეზისტენტობის დროს, ინსულინის მიერ ლიპოლიზის დათრგუნვა ცხიმოვან ქსოვილში და გლუკაგონის სეკრეციისა კუნძულების მიერ იწვევს გაძლიერებულ გლუკონეოგენეზს. ამის გარდა, დარღვეულია აგრეთვე გლიკოგენოლიზის ინსულინისმიერი ინჰიბიცია. შედეგად, ღვიძლისმიერი და პერიფერიული ინსულირეზისტენტობა განაპირობებს არაადეკვატურ გლუკოზის პროდუქციას ღვიძლის მიერ.

ცხიმოვან ქსოვილში (განსაკუთრებით, აბდომინურ ცხიმში) ლიპოლიზის პროცესის რეზისტენტობა ინსულინის მიმართ ნაწილობრივ ხსნის ინსულინის უნარობას მოახდინოს ღვიძლისმიერი გლუკოზის პროდუქციის სუპრესია არაპირდაპირი გზით, რაც თავის თავად იწვევს გაძლიერებულ გლუკონეოგენეზს (65, 66). დამატებით, ინსრ-ს დროს დარღვეულია გლუკაგონის დონის სუპრესია, რაც ასევე, თავის მხვრივ, იწვევს ენდოგენური გლუკოზის პროდუქციის ზრდას (67).

ინსრ და ინსულინსენსიტიურობა (ინსს) რეციპროკულად დაკავშირებული არიან. ინსრ იწვევს ინსულინის გაძლიერებულ სეკრეციას გლუკოზის და ლიპიდების ნორმალური ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად (68, 69). მათემატიკური დამოკიდებულება ინსრ და ინსს შორის არის ლინეარული ან ჰიპერბოლური. რამოდენიმე მედიატორი გადასცემს სიგნალს პანკრეასის ბეტა უჯრედებს ინსრ-ის საპასუხოდ. სიგნალების უკმარისობა ან ბეტა უჯრედების არაადეკვატური პასუხი (ინსს-ის დონის გათვალისწინებით) იწვევს ინსულინის არაადეკვატურ დონეს, უზმოდ დარღვეულ გლუკოზას, ტოლერანტობის დარღვევას გლუკოზისადმი, და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებას. ეს პოტენციური სასიგნალო მედიატორები არიან: გლუკოზა, თავისუფალი ცხიმოვანი მუავები, ავტონომიური ნერვები, ცხიმოვანი ქსოვილის ჰორმონები (ადიპონექტინი), და ნაწლავის ჰორმონი – გლუკაგონისმაგვარი პეპტიდი 1 (გმპ-1). გმპ-1 არის შიდასეკრეტორული ჰორმონი რომელიც ასტიმულირებს ინსულინის სეკრეციას და აინჰიბირებს გლუკაგონის პროდუქციას, თრგუნავს აპოპტოზს.

იმ ფაქტის გათვალისწინებით რომ გლუკოზა და ლიპიდური მეტაბოლიზმი მნიშვნელოვნად არიან დამოკიდებული მიტოქონდრიების მიერ გენერირებულ ენერგიაზე უჯრედებში, მიტოქონდრიული დისფუნქცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ინსრ-ის და მისი გართულებების განვითარებაში (70).

ორი ჰორმონი, ლეპტინი და გრელინი, თამაშობს მნიშველოვან როლს ენერგეტიკულ ბალანსში. ლეპტინი არის ხანგრძლივად მოქმედი ენერგეტიკული ბალანსის რეგულატორი, რომელიც თრგუნავს საკვების მიღებას და შესაბამისად ასტიმულირებს წონის კლებას. გრელინი კი არის ხანმოკლე მოქმედების ჰორმონი, რომელიც სავარაუდოდ მოქმედებს კვების პროცესის დაწყებისას. სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნება რეზისტენტობა ლეპტინის მიმართ. ამ ანორექსიგენული ჰორმონის

მოცირობის დონე სისხლში მომატებულია, ხოლო ორექსიგენული ჰორმონის, გრელინის, დონე კი დაქვეითებულია. მედიკამენტოზურ მკურნალობას ამ მიმართულებით კარგი პოტენციალი აქვს (71).

ინსრ თამაშობს წამყვან პათოგენურ როლს მეტს-ის განვითარებაში (34), რომელიც შედგება შემდეგი კომპონენტებისაგან:

- ჰიპერინსულინემია
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, ტოლერანტობის დარღვევა გლუკოზისადმი ან უზომოდ დარღვეული გლუკოზა
- ცენტრალური სიმსუქნე
- არტერიული ჰიპერტენზია
- დისლიპიდემია: ტრიგლიცერიდების (ტრიგ) მაღალი დონე ან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (მსლ) დაბალი დონე
- ჰიპერკოაგულაცია რაც ხასიათდება პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორ-I-ის მომატებული დონით

ანთებითი პროცესი და ადიპოციტოკინები თამაშობენ გარკვეულ როლს მეტს-ის ეტიოპათოგენეზში (72-75). მწვავე ფაზის მაჩვენებლის – C-რეაქტიული ცილის მომატებული დონე ხშირად ასოცირებულია მეტს-თან და ინსრ-თან, რაც სავარაუდოს ხდის ქრონიკული, დაბალი დონის ანთებითი პროცესის პათოგენურ მნიშვნელობას (76). ბევრმა კვლევამ დაადასტურა კავშირი C-რეაქტიული ცილის მომატებულ დონესა და შაქრიანი დიაბეტის და კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებას შორის. (77-79).

ადიპონექტინის დაბალი დონე და ლეპტინის მომატებული დონე ასევე ასოცირებულია მეტს-თან და კარდიოვასკულურ დაავადებებთან (80-83).

ომენტინი, ახალი ადიპოკინი, არის პროტეინი რომელიც წარმოიქმნება და განიცდის ექსპრესიას ვისცერალურ (მაგრამ არა კანქვეშა) ცხიმოვან ქსოვილში. ის ზრდის ინსულინსენსიტიურობას ადიპოციტებში. ომენტინ-1, ომენტინის მთავარი მოცირობის იზოფორმა, უარყოფითად კორელირებს სხეულის მასის ინდექსთან (სმი), წელის გარშემოწერილობასთან (წგ), ლეპტინის დონესთან და ინსრ-თან. ხოლო დადებითად კორელირებს ადიპონექტინთან და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინთან (მსლ) (84-87).

ინსრ, კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია, და სხვა კომპონენტები ასოცირებულია კარდიოვასკულურ დაავადებების მომატებულ რისკთან; ენდოთელიუმის დისფუნქცია წარმოადგენს ინსრ-ის გამოხატულ ნიშანს (88). შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 ხასიათდება ღვიძლისმიერი გლუკოზის გაზრდილი წარმოქმნით, მომატებული პერიფერიული რეზისტენტობით ინსულინის მიმართ (რეცეპტორული და პოსტრეცეპტორული დეფექტები), და ინსულინის დარღვეული სეკრეციით (89-93).

ჩონჩხის კუნთში, სხვადასხვა დარღვევები, მათ შორის გლუკოზის დარღვეული ტრანსპორტი (გლუკოზა ტრანსპორტერი 4 (GLUT-4) არის მთავარი ტრანსპორტერი), შეიძლება წარმოადგენდეს ინსრ-ის განვითარების მიზეზს.

ინსულინ და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (იზფ) წარმოადგენენ ოვარიული ფუნქციის მნიშვნელოვან მარეგულირებელს. ითვლება, რომ ინსრ და ჰიპერინსულინემია პასუხისმგებელი არიან ჰიპერანდროგენიაზე, რომელიც დამახასიათებელია პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომისთვის.

აღწერილია ორი ძირითადი ინსულინ რეცეპტორის პათოლოგია რომლებიც ასოცირებულია Acanthosis nigricans-თან: კლასიკური ტიპი A ინსრ-ის სინდრომი, დაკავშირებული რეცეპტორის არ არსებობასთან ან დისფუნქციასთან; და ტიპი B, დაკავშირებული აუტოანტისხეულებთან ინსულინრეცეპტორის მიმართ. ორივე სინდრომი ასოცირებულია ჰიპერინსულინემიასთან.

ინსრ შეიძლება განვითარდეს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე ზოგიერთ პაციენტში . ერთ-ერთ კვლევაში, Uruska და სხვ. აღმოაჩინეს დამოუკიდებელი ასოციაცია ინსრ-ს და მიკროანგიოპათიის განვითარების რისკს შორის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებმაც დაიწყეს ინტენსიური ინსულინოთერაპია დიაგნოზის დასმისთანავე (94).

ავტორებმა დაადგინეს, რომ ინსრ-ის ისეთი მაჩვენებლები როგორცაა წგ, წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობა (წ/ბ თანაფარდობა) და ტრიგ ღონე, უფრო მეტია მიკროანგიოპათიით დაავადებულ პაციენტებში ვიდრე იმათში ვისაც ეს გართულება არ აქვს.

1.2 ინსულინის სეკრეცია

1.2.1 ბეტა უჯრედების ფუნქციის რაოდენობრივი განსაზღვრა

ინსულინის კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში რადიოიმუნური მეთოდით (RIA) დღემდე ყველაზე გავრცელებული მეთოდია ბეტა უჯრედების ფუნქციის რაოდენობრივი შეფასებისთვის (95). თუმცა ამ მეთოდით განსაზღვრული ინსულინის კონცენტრაცია არ არის ზუსტი, რადგანაც ბეტა უჯრედების მიერ წარმოქმნილი 50%-დან 60%-დე ინსულინი სისტემური ცირკულაციის მიღწევამდე ღვიძლისმიერ ექსტრაქციას განიცდის (96, 97).

ინსულინი წარმოიქმნება ერთჯაჭვიანი პრეპროსორისგან, პროინსულინისგან (98). პანკრეასის ბეტა უჯრედების გოლჯის აპარატში პროინსულინისგან სპეციფიური კონვერტაზების მეშვეობით წარმოიქმნება ინსულინი, C-პეპტიდის, და ბაზისური ამინომჟავების ორი წყვილი. ამის შემდეგ ინსულინი ხვდება სისტემურ ცირკულაციაში კონცენტრაციით, რომელიც ექვიმოლურია C-პეპტიდთან (99, 100). გარდა ამისა, სისტემურ ცირკულაციაში ხვდება აგრეთვე ინტაქტური პროინსულინი და პროინსულინის კომპერსიის შუალედური ფორმები მცირე რაოდენობით.

პროინსულინი და მასთან დაკავშირებული კონვერსიის შუალედური ფორმები შეადგენენ საერთო მოცირკულირე ინსულინის იმუნორეაქტიულობის 20%-ს (101). პროინსულინს გააჩნია ინსულინის ბიოლოგიური აქტივობის 10% (102, 103) და პროინსულინის შუალედური ფორმების აქტივობა შუალედურია ინსულინსა და პროინსულინს შორის (104, 105). C-პეპტიდს არ აქვს გადამწყვეტი ზეგავლენა კარბოჰიდრატების მეტაბოლიზმზე (106, 107), თუმცა, გარკვეული ფიზიოლოგიური ეფექტები მასაც აქვს (108). ინსულინისგან განსხვავებით, პროინსულინი არ ექსტრაგირდება თირკმლის მიერ. მისი ნახევრად დაშლის პერიოდი პლაზმაში 30 წუთს შეადგენს (109), რაც მკვეთრად განსხვავდება ინსულინისგან, რომლის ნახევრად დაშლის პერიოდი 4 წუთია.

1.2.2 ინსულინის სეკრეციის ტემპორალური მოდელი

დადგენილია, რომ ინსულინის საერთო რაოდენობის 50% (24-საათიან პერიოდში) წარმოიქმნება ბაზალურ პირობებში; დანარჩენი 50% კი საკვების მიღებისას (110, 111). ბაზალური ინსულინის სეკრეცია შეადგენს 18-დან 32 ერთეულამდე (0.7-დან 1.3 მგ-დე) (110, 112, 113). საკვების მიღების შემდეგ, ინსულინით სეკრეტორული პასუხი სწრაფია, და ინსულინის სეკრეცია იზრდება დაახლოებით ხუთჯერ ბაზალურთან შედარებით და აღწევს პიკს დაახლოებით 60 წუთში.

როდესაც კვლევის სუბიექტებმა მიიღეს საუზმისას საერთო კალორიების 20%, ლანჩის დროს – 40% და სადილის დროს დანარჩენი 40%, წარმოქმნილი ინსულინის რაოდენობა ყოველი საკვების მიღების შემდეგ არ განსხვავდებოდა მნიშვნელოვნად ერთმანეთისგან. აღინიშნებოდა სწრაფი ინსულინ სეკრეტორული პასუხი საუზმეზე, სეკრეტირებული ინსულინის 71.6% პირველ ორ საათში და დანარჩენი რაოდენობა შემდგომ ორ საათში. ინსულინის სეკრეცია შეადგენდა საერთო რაოდენობის 62.8%-ს და 59.6%-ს ლანჩის და სადილის (შესაბამისად) მიღების შემდეგ საკვების მიღებიდან პირველი ორი საათის განმავლობაში.

ინსულინის ნორმალური სეკრეტორული პროფილი ხასიათდება ინსულინის სეკრეტორული “პულსების” თანმიმდევრობით. სწრაფი ოსცილაციები, რომლებიც ჩნდება ყოველი 8-15 წუთი “ზედ ედება” უფრო ნელ ოსცილაციებს, რომლებიც ჩნდება 80-150 წუთის პერიოდულობით.

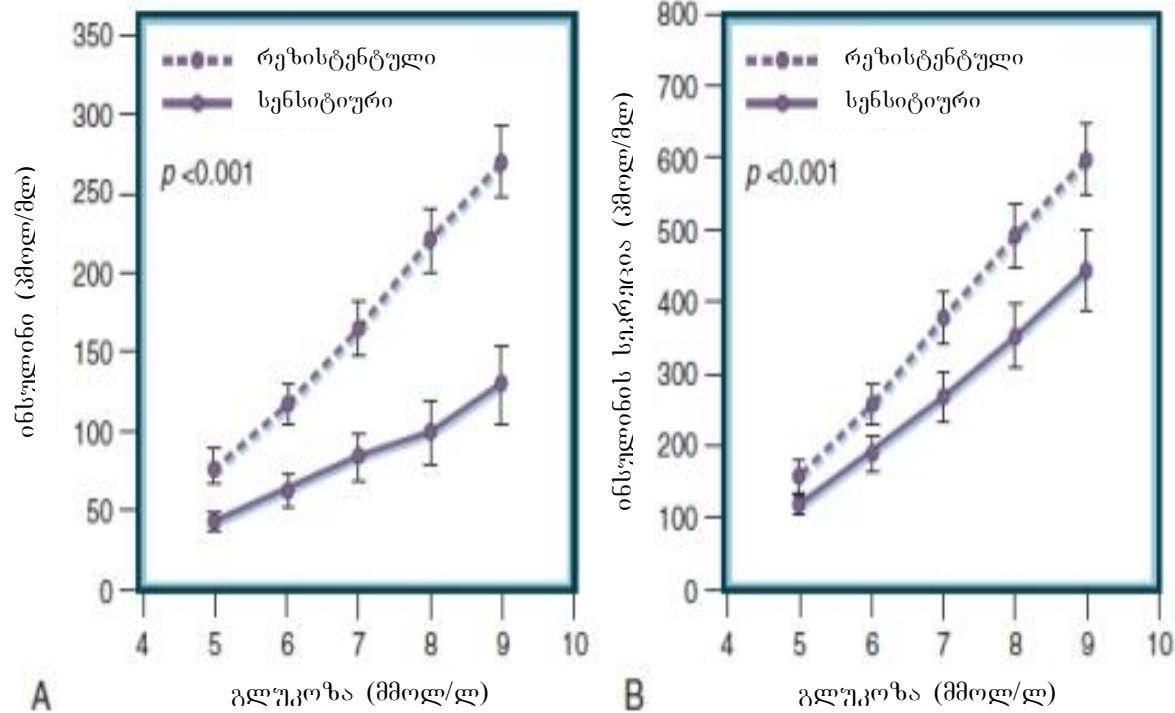
ასევე აღწერილია ინსულინის სეკრეციის ცირკადული ვარიაციები. გაიზომა ინსულინის სეკრეცია 24-საათის განმავლობაში. მაქსიმალური პოსტპრანდიული პასუხი აღინიშნებოდა საუზმის შემდგომ.

1.2.3 ინსულინის სეკრეცია სიმსუქნის და ინსულინრეზისტენტობის დროს

სიმსუქნე და სხვა ინსულინრეზისტენტული მდგომარეობები ასოცირებულია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების მომატებულ რისკთან. პანკრეასის ბეტა უჯრედების უნარი მოახდინოს ინსრ-ის კომპენსაცია განსაზღვრავს პათოლოგიის (ტოლერანტობის დარღვევა გლუკოზისადმი/შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) განვითარების ალბათობას. ბეტა უჯრედების მიერ კომპენსაციის არსს წარმოადგენს ინსულინის ჰიპერსეკრეცია გლუკოზის დონის

ნორმალური მაჩვენებლების პირობებშიც. ეს ხდება მხოლოდ ბეტა უჯრედების მომატებული მგრძობელობისას გლუკოზისადმი, რაც განპირობებულია ორი ფაქტორით. პირველი, სიმსუქნისას და სხვა ინსულინრეზისტენტული მდგომარეობისას აღინიშნება ბეტა უჯრედების მომატებული მასა (114). მეორე, ინსრ ასოცირებულია ჰექსოკინაზას მომატებულ ექსპრესიასთან ბეტა უჯრედებში, რაც დაკავშირებულია გლუკოკინაზას ექსპრესიასთან (115).

სიმსუქნისას ინსრ დაკავშირებულია ჰიპერინსულინემიასთან. ჰიპერინსულინემია ამ სიტუაციაში ინსულინის მომატებული პროდუქციის და დაქვეითებული მოხმარების კომბინაციას წარმოადგენს, თუმცა ჰიპერპროდუქცია წარმოადგენს წამყვან ფაქტორს (116, 117). ორივე, ბაზალური და 24-სთ-იანი ინსულინის სეკრეციის ინტენსიობა 3-4 ჯერ უფრო მეტია სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში და მკაცრად კორელირებს სმითან. გამოიკვლიეს ინსულინის სეკრეცია გლუკოზის ინტრავენურ ინფუზიაზე ინსრ პაციენტებში (რომლებსაც არ აღენიშნებოდათ სხვა პათოლოგია), რაც შეადარეს ინსს პაციენტების პასუხთან (სურათი 4). როგორც სურათიდან ჩანს, ორივე, ინსულინის კონცენტრაცია და ინსულინის სეკრეცია, მომატებულია ინსრ-ლ პაციენტებში ორი მიზეზის კომბინაციის გამო: მომატებული სეკრეცია და დაქვეითებული მოხმარება. გლუკოზის კონცენტრაციის ყველა დონეზე ინსულინის სეკრეცია არის უფრო ინტენსიური ინსრ პაციენტებში ვიდრე ინსს-ში, რაც წარმოადგენს ბეტა უჯრედების ადაპტაციურ პასუხს პერიფერიულ ინსულინრეზისტენტობაზე. ინსულინის სეკრეციის დროსთან დაკავშირებული მოდელი უნილატერალურია ინსრ პაციენტებში ინსს პაციენტებთან შედარებით. ინსულინის ბაზალური სეკრეცია სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში შეადგენს საერთო დღიურის 50%-ს, და სეკრეტორული “პულსები” ჩნდება ყოველ 1.5 - 2 საათში (116, 118). თუმცა, ამ “პულსების” ამპლიტუდა პოსტპრანდიულად უფრო მეტია სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში. მაგრამ, პოსტპრანდიული პასუხის პროცენტებში გადაყვანისას (ბაზალურ სეკრეციასთან მიმართებაში), პოსტპრანდიული სეკრეციის ინტენსივობა იდენტურია პაციენტთა ორივე კატეგორიაში.



გრაფიკი 1. პლაზმაში ინსულინის კონცენტრაცია (A) და ინსულინის სეკრეცია (B) პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდასთან მიმართებაში გლუკოზის ინფუზიისას ინსულინრეზისტენტულ (წყვეტილი ხაზი) და ინსულინსენსიტიურ (უწყვეტი ხაზი) პაციენტებში. (ადაპტირებულია: Jones CNO, Pei D, Staris P et al. Alterations in the glucose stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1834-1838-დან)

1.3 ინსულინრეზისტენტობის განსაზღვრა

კლინიკურ პრაქტიკაში არ არსებობს ინსრ-ის განსაზღვრის ერთადერთი და უნივერსალური მეთოდი. დიაგნოზი ეყრდნობა კლინიკური ნიშნების კომბინაციას ლაბორატორიულ ტესტებთან. ინსრ-ბა შესაძლებელი განისაზღვროს შემდეგი მეთოდებით:

1.3.1 ინსრ-ის განსაზღვრის ერთერთი ყველაზე პრაქტიკული მეთოდია პლაზმის *ინსულინის კონცენტრაციის* გაზომვა დილით უზმოდ. რადგანაც ეს მეთოდი მარტივია და შედარებით იაფი, ის გამოიყენეს რამოდენიმე პოპულაციურ კვლევაში (119-122). პლაზმის ინსულინის მნიშვნელოვნად მომატებული დონე მიუთითებს ინსრ-ზე. მაგრამ უზმოდ განსაზღვრულ პლაზმის ინსულინს შეუძლია ახსნას ინსულინის მოქმედების ვარიაბელობის მსოლოდ 5-დან 50%-დე პაციენტებში რომლებიც არ არიან დაავადებული შაქრიანი დიაბეტით (123, 124). მიზეზი ის არის რომ პლაზმის ინსულინის დონე დამოკიდებულია არა მხოლოდ ინსულინის სენსიტიურობაზე, არამედ ინსულინის სეკრეციაზე, დისტრიბუციაზე და დეგრადაციაზე (125). გარდა ამისა, შაქრიანი დიაბეტის განვითარებასთან ერთად, უზმოდ ინსულინის დონე მცირდება ბეტა უჯრედების დისფუნქციის გამო. შესაბამისად, პლამზაში ინსულინის დონე დიაბეტით დაავადებულ პაციენტში არის ორივე პროცესის გამოხატულება, ქსოვილის ინსულინრეზისტენტობის და ინსულინის პროდუქციის შემცირების (126). ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ნორმოგლიკემიურ პაციენტებში უზმოდ ინსულინის დონე არის ინსულინსენსიტიურობის უფრო ზუსტი პრედიქტორი ვიდრე პაციენტებში დარღვეული ტოლერანტობით გლუკოზისადმი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულებში (124, 127, 128). უზმოდ განსაზღვრულ ინსულინს სხვა შეზღუდვაც აქვს: ეს არის ჯვარედინი რეაქტიულობა ინსულინსა და პროინსულინს შორის. პროინსულინის დონე მაღალია ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და დარღვეული რეზისტენტობით გლუკოზისადმი, მაგრამ არა ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში ნორმოგლიკემიით (129-131). უზმოდ განსაზღვრული (რადიოიმუნური მეთოდით) ინსულინის დონის ნორმა 3-დან 32-დე მერთ/ლ შეადგენს (132, 133). თუმცა, არ არსებობს ინსულინრეზისტენტობის მაჩვენებელი ზუსტად განსაზღვრული ინსულინის

დონე. ერთერთ პოპულაციურ კვლევაში, რომელიც შეისწავლიდა ასოციაციას ინსულინის დონისა და კარდიოვასკულურ რისკს შორის, Lindahl et al. (134) განსაზღვრეს ინსულინრეზისტენტობა როგორც პლაზმის ინსულინის დონე > 7.2 მერთ/ლ. McAuley et al. (135) ერთერთ კვლევაში დაადგინეს პლაზმის ინსულინის დონე > 12.2 მერთ/ლ როგორც ინსულინრეზისტენტობის პრედიქტორი ნორმოგლიკემიურ პაციენტებში. Laakso (124), ასევე შეისწავლა რა ნორმოგლიკემიური პაციენტები, დაადგინა ინსულინრეზისტენტობის დიაგნოსტიკურ ზღვარად ინსულინის დონე ≥ 18 მერთ/ლ. Ascaso et al. (136), ჩათვალეს რა პათოლოგიად ინსულინის მაჩვენებლების ზედა 10%, დაადგინეს ინსულინრეზისტენტობის დიაგნოსტიკურ ზღვარად ინსულინის დონე ≥ 16.7 მერთ/ლ იმ პაციენტებში, რომლებიც არ არიან დაავადებული შაქრიანი დიაბეტით. სხვა შეზღუდვით შეიძლება ჩაითვალოს ინსულინი სეკრეციის პულსური რეჟიმი (პულსები 10-15 წუთიანი ინტერვალებით, და ოსცილაციები 1-3 საათამდე პერიოდულობით). ინსულინის სეკრეციის პულსების პერიოდულობა, ამპლიტუდა და ოსცილაციები იცვლება უზმოდ გლუკოზისადმი დარღვეული ტოლერანტობისას და შაქრიანი დიაბეტის არსებობისას (137). ამ შეზღუდვების გათვალისწინებით, უზმოდ ინსულინის დონის განსაზღვრას აქვს შეზღუდული კლინიკური მნიშვნელობა, მაგრამ შეიძლება მისი გამოყენება პოპულაციურ კვლევებში.

13.2 უზმოდ გლუკოზა / ინსულინი-ს თანაფარდობა (გ/ი თანაფარდობა) მათემატიკური მოდელია, რომელიც იყენებს უზმოდ გლუკოზას და ინსულინს ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის თვალსაზრისით. რაც უფრო მაღალია თანაფარდობა მით უფრო ინსულინრეზისტენტულია პაციენტი. თანაფარდობა კარგად კორელირებს ინსულინრეზისტენტობის სხვა ინდექსებთან (135, 138-145). ზემოთხამოთვლილ შეზღუდვებთან ერთად, მთავარ პრობლემას წარმოადგენს თანაფარდობის უზუსტობა შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში, რაც დაკავშირებულია ინსულინის სეკრეციის დეფექტთან და პლაზმაში გლუკოზის მაღალ დონესთან (138, 140, 146, 147). ნორმოგლიკემიურ პაციენტებში თანაფარდობას არ აქვს გამოსატული უპირატესობა 1/ინსულინი-ს გაზომვასთან (147) ან უზმოდ გლუკოზის განსაზღვრასთან (135). ის იძლევა არაპირდაპირ ინფორმაციას მთელი სხეულის

ინსულინსენსიტიურობაზე და არა ინსულინის ეფექტზე პერიფერიულ ქსოვილებზე (138). როგორც წინა მაჩვენებელი მისი გამოყენება ლიმიტირებულია შაქრიანი დიაბეტის არ მქონე პირებში.

1.3.3 ყველა ზემოჩამოთვლილი შეზღუდვების გამო შემუშავდა ალტერნატიული მათემატიკური მოდელი – *გლუკოზის უწყვეტი ინფუზიის მოდელური შეფასება (გუიმშ)*. ეს მეთოდი აფასებს ინსულინსენსიტიურობას გლუკოზისა და ინსულინის სტაბილური კონცენტრაციის პირობებში, რაც მიიღწევა გლუკოზის უწყვეტი ინფუზიით და მოდელირებით (148). ეს პროცედურა ახდენს პოსტპრანდიული მდგომარეობის იმიტაციას. გუიმშ-ში იძლევა ინფორმაციას არამარტო გლუკოზოტოლერანტობისა და ინსულინსენსიტიურობის შესახებ, არამედ ბეტა უჯრედების ფუნქციის შესახებაც. გლუკოზის ჰომეოსტაზის მათემატიკური მოდელირებით ხდება გლუკოზისა და ინსულინის მაჩვენებლების შედარება გლუკოზის ინფუზიის უკვე ცნობილ ფიზიოლოგიურ მონაცემებთან რომლებიც მიიღება ჯანმრთელ სუბიექტებისაგან შაქრიანი დიაბეტის ოჯახური ანამნეზის გარეშე. მონაცემებს იღებენ გლუკოზის (5 მგ X კგ იდეალური სხეულის მასის წონა⁻¹ X წუთი⁻¹) უწყვეტი 60 წუთიანი ინფუზიის მოლო 15 წუთის მანძილზე 5 წუთიანი ინტერვალებით, რათა თავიდან აიცილონ ინსულინის სეკრეციის ოსცილაციები. მიღებულ საშუალოს ადარებენ წინასწარ განსაზღვრულ მნიშვნელობას კომპიუტერული მოდელიდან. საშუალო მნიშვნელობა ჯანმრთელი სუბიექტებისთვის არის 1.35, ხოლო შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებისთვის 4 (148). ეს მეთოდი გამოყენებულ იქნა მრავალ კვლევაში ინსულინრეზისტენტობის განსაზღვრისთვის (34, 149-153).

ამ მეთოდს აქვს ორი ძირითადი უპირატესობა HOMA-IR-თან. პირველი, ინსულინის მაჩვენებლები, რომლებიც შეიძლება გამოიყენო ამ მეთოდში, ბევრად მაღალია ვიდრე HOMA-IR-ში გლუკოზისმიერი სტიმულირების გამო. შესაბამისად, თავიდან არის აცილებული ინსულინის განსაზღვრის მეთოდებს შორის ვარიაბელობის კოეფიციენტი (10-15%) (137, 154), რაც ძალზე პრობლემატურია ინსულინის დაბალი კონცენტრაციის დროს (155). მეორე უპირატესობა მდგომარეობს იმაში რომ ინსულინის უფრო მაღალი კონცენტრაცია ასტიმულირებს პერიფერიის მიერ გლუკოზის მოხმარებას, და

ამით ქმნის გლუკოზის სტაბილურ კონცენტრაციას, რაც პერიფერიული ინსულინსენსიტიურობის უკეთესი გამოხატულებაა.

მიუხედავად იმისა რომ გუიმში უფრო ფიზიოლოგიური, იაფი და ნაკლებად ინვაზიური პროცედურაა ვიდრე ინტრავენური გლუკოზოტოლერანტული ტესტი ხშირი ნიმუშებით (იგტბნ) და “კლემპ” პროცედურა, ის მაინც ნაკლებად ხუსტია, რადგანაც ის უშვებს არასწორ ვარაუდს რომ ღვიძლის და პერიფერიული ქსოვილების ინსრ-ბა ერთი და იგივეა. აგრეთვე, ინსულინდეფიციტურ პაციენტებში, როდესაც ინსულინის კონცენტრაცია არ არის საკმარისი იმისათვის რომ მოხდეს გლუკოზის ადექვატური მოხმარება, ამ მეთოდის შედეგის ინტერპრეტაცია გაძნელებულია (125). მისი გამოყენება კლინიკაში შეზღუდულია რადგანაც ის არ არის ისეთი მარტივი ტესტი როგორც უზომოდ ინსულინის განსაზღვრა ან HOMA-IR. კვლევებშიც მისი ფართოდ გამოყენება საკამათოა, რადგანაც დღეისთვის არ არსებობს მყარი მტკიცებულება მისი ეფექტურობის შესახებ “ოქროს სტანდარტთან” (ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი) შედარებით.

13.4 რადგანაც გლუკოზოტოლერანტობა ნაწილობრივ დეტერმინირებულია პერიფერიული ქსოვილის სენსიტიურობით გლუკოზის მიმართ, ორალური გლუკოზოტოლერანტული ტესტი (ოგტტ) გამოიყენება ინსულინის პროდუქციისა და პერიფერიული ქსოვილების ინსულინის მიმართ სენსიტიურობის მაჩვენებლად. გამომდინარე იქედან, რომ ეს მეთოდი უფრო იაფია და ნაკლებად შრომატევადი, ის მიიჩნევა პრაქტიკულ მეთოდად ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში (156), და პოპულაციის სკრინინგში (146, 157, 158). ინსულინსენსიტიურობის შეფასებისთვის გამოიყენება გლუკოზის და ინსულინის ოთხი ნიმუში (0, 30, 60 და 120 წუთები) 75 გრამი გლუკოზის მიღების შემდეგ. მეთოდი კარგად კორელირებს ეუგლიკემიურ კლემპთან (146, 159-162) და იგტბნ-თან (161). თუმცა, კორელაცია უფრო ხუსტია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს (146, 163, 164) და დარღვეული ტოლერანტობის დროს (128, 156). არსებობს სხვა შეზღუდვებიც. პირველი, ორალური გლუკოზოტოლერანტული ტესტის დროს, ღვიძლისმიერი გლუკოზის სეკრეციის სუპრესია არის მინიმალური, რაც ხელს უშლის პლაზმაში გლუკოზის დონის ინტერპრეტაციას. ამ მეთოდის გამოყენებით შეუძლებელი ხდება სხვადასხვა სახის ინსულინსენსიტიურობის დიფერენცირება (მთელი

სხეული, პერიფერიული, ღვიძლისმიერი) (165). მეორე, ინსულინის დონე რომელიც იქმნება ოგტტ საპასუხოდ დამოკიდებულია აგრეთვე ნაწლავის ჰორმონებზე, ნევრალურ სტიმულაციაზე, ბეტა უჯრედების მთლიანობაზე (166). მაგალითად, ნანახია რომ 75 გ გლუკოზის მიღების შედეგ, სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებს აღენიშნებათ ინსულინის ჰიპერსეკრეცია (167), ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულებს აღენიშნებათ დარღვეული სეკრეცია (168). მესამე, გლუკოზის ჰომეოსტაზი პოსტპრანდიულ მდგომარეობაში დამოკიდებულია ნაწილობრივ გლუკაგონის სუპრესიაზე და ნაწილობრივ მიღებული გლუკოზის ცირკულაციაში შესვლის სისწრაფეზე. ეს სისწრაფე დეტერმინირებულია კუჭის დაცლის სისწრაფით და კუჭ-ნაწლავის მიერ გლუკოზის აბსორბციაზე (169, 170). მეოთხე, ეს მეთოდი ცუდად რეპროდუცირებადი. კვლევები ადასტურებს, რომ ეს მეთოდი შედეგების მხოლოდ 50-დან 65%-დე რეპროდუცირების საშუალებას იძლევა (157, 171, 172).

მიუხედავად ამ შეზღუდვებისა, ოგტტ შეიძლება გამოყენებულ იქნეს კლინიკის პირობებში და ფართომასშტაბურ კლინიკურ და ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში.

13.5 ერთერთი პირველი ტესტი ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის თვალსაზრისით იყო ინსულინის ტოლერანტობის ტესტი (იტტ) (173). ამ მეთოდში ხორციელდება ინსულინის ფიქსირებული ინტრავენური ინფუზია (0.1 ერთ/კგ წონაზე) უზმოდ (8-10 საათი) ყოფნის შენდეგ. გლუკოზის დონის შემცირება იზომება 60 წუთის განმავლობაში. რაც უფრო სწრაფია გლუკოზის კონცენტრაციის შემცირების ტემპი, მით უფრო ინსულინსენსიტიურია სუბიექტი. პლაზმის გლუკოზის დონის ლინეარული დაქვეითების დაქანება ($K_{იტტ}$) შეიძლება გამოთვალეთ ფორმულით:

$$K_{იტტ} = 0.693 / t^{1/2} \times 100,$$

სადაც $t^{1/2}$ წარმოადგენს პლაზმის გლუკოზის დონის დაქვეითების ნახევარ დროს (ბაზისურიდან 50%-ით) (174). ნორმალურია $K_{იტტ} > 2.0\%$ / წთ და მნიშვნელობა < 1.5 არის პათოლოგიური. ეს მეთოდი წარმოადგენს საერთო ინსულინსენსიტიურობის არაპირდაპირ განსაზღვრას. რამოდენიმე კვლევამ დაადასტურა მისი კარგი კორელირება ეუგლიკემიურ კლემპთან (175-177).

მეთოდის ნაკლს წარმოადგენს ინსულინის სუპრაფიზიოლოგიური დოზირება და პერიფერიული და ღვიძლისმიერი ინსულინრეზისტენტობის დიფერენცირების შეუძლებლობა. გარდა ამისა, ჰიპოგლიკემია იწვევს საწიანააღმდეგო ჰორმონულ პასუხს, რაც ცვლის ინსულინსენსიტიურობის მაჩვენებელს. ჰიპოგლიკემიის რისკის შესამცირებლად რეკომენდებული იქნა ინსულინის დოზის განახევრება, ან ტესტირების დროის შემცირება 15 წუთამდე (178-180). მოდიფიცირებული მეთოდის ახვევ კარგად კორელირებს ეუგლიკემიურ კლემპთან (178). თუმცა, ზოგიერთმა კვლევამ არ დაადასტურა ჰიპოგლიკემიის შემცირების რისკი ინსულინსენსიტიურ პაციენტებში (155, 181, 182).

- ამერიკის დიაბეტის ასოციაციის კონსენსუსის დოკუმენტის თანახმად, მხოლოდ ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი და ინტრავენური გლუკოზოტოლერანტული ტესტი ხშირი ნიმუშებით/ მინიმალური მოდელი იძლევა პერიფერიული ინსულინრეზისტენტობის შედარებით ზუსტი განსაზღვრის საშუალებას (126).

13.6 ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი (ეჰკ) განიხილება როგორც ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის ოქროს სტანდარტი (183). ის ზომავს გლუკოზის სტაბილურ რაოდენობას რომელიც მეტაბოლიზდება სხეულის ერთ ერთეულზე ინსულინის წინასწარ განსაზღვრული რაოდენობის ზემოქმედების ქვეშ, მაშინ როდესაც პლაზმის გლუკოზის დონე ნარჩუნდება ეუგლიკემიურ ფარგლებში (166). ამ მეთოდში ხდება ინსულინის და გლუკოზის “კლემპირება”, რაც იძლევა მათზე დამოუკიდებლად მანიპულირების საშუალებას. მეთოდოლოგია გულისხმობს ინსულინის უწყვეტ ინფუზიას და ეუგლიკემიის შენარჩუნებას (90 მგ/დლ) გლუკოზის სხვადასხვა დოზის ინფუზიით, ანუ გლუკოზის დოზის მორგება ხდება სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის განსაზღვრით და ეუგლიკემიის შენარჩუნებით. სარწმუნო პასუხის მისაღებად მეთოდი გულისხმობს, რომ ინსულინისა და გლუკოზის გადასხმის შედეგად ენდოგენური ღვიძლისმიერი გლუკოზის პროდუქცია ინჰიბირებულია სრულად და პლაზმის გლუკოზის კონცენტრაცია ნარჩუნდება ეუგლიკემიურ ფარგლებში მინიმალური ვარიაბელობით. ეგ ზოგენური გლუკოზის ის ინფუზირებული რაოდენობა

რომელიც საჭიროა ეუგლიკემიის შესანარჩუნებლად გამოხატავს პერიფერიულ ქსოვილებში მეტაბოლიზირებული გლუკოზის რაოდენობას (M), და შესაბამისად ასახავს პერიფერიული ქსოვილების სენსიტიურობას ინსულინისადმი (138). რაც უფრო მეტი გლუკოზის ინფუზია არის საჭირო დროის ერთეულში, მით უფრო სენსიტიურია სუბიექტი ინსულინის მიმართ. M-ის მნიშვნელი ჯანსაღ მოხალისეებში ვარირებს 4.7-დან 8.7-დე მგ X კგ⁻¹ X წთ⁻¹ (183, 184).

ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი შეიძლება გამოვიყენოთ სხვა მეთოდისათვის ერთად. განსაკუთრებულ ინტერესს წარმოადგენს რადიოიზოტოპების გამოყენება (მაგ. ³H-3-გლუკოზა), რომელიც იძლევა ნარჩენი ენდოგენური გლუკოზის პროდუქციის რაოდენობრივი განსაზღვრის და, შესაბამისად, ღვიძლისმიერი თუ პერიფერიული ინსულინრეზისტენტობის დიფერენცირების საშუალებას (183, 185).

ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი არის ყველაზე ხშირად გამოყენებადი მეთოდი კვლევებში. ის რეპროდუცირებადია მაღალი ხარისხით და აქვს დაბალი ვარიაბელობის კოეფიციენტი $6.3 \pm 0.9\%$ (183, 186). მისი რამოდენიმე უპირატესობა (186):

- 1) ინსულინრეზისტენტობის სახეობის ზუსტად განსაზღვრის საშუალება (ღვიძლისმიერი თუ პერიფერიული)
- 2) ჰიპერგლიკემიის წვლილის განსაზღვრა ღვიძლისმიერი გლუკოზის პროდუქციაში და გლუკოზის მოხმარებაში
- 3) ჰიპოგლიკემია და შესაბამისად გლუკაგონის არაფიზიოლოგიური სეკრეცია თავიდან არის აცილებული გლუკოზის უწყვეტი ინფუზიით რაც იძლევა ინსულინრეზისტენტობის შედარებით უფრო ფიზიოლოგიურ პირობებში განსაზღვრის საშუალებას

თუმცა ამ მეთოდსაც აქვს რამოდენიმე ნაკლი. პირველი, ის ძალიან ძვირადღირებული და ინვაზიური პროცედურაა, რომელიც საჭიროებს კარგად მომზადებულ სპეციალისტებს. მეორე, ჰიპერინსულინემია, რომელიც შენარჩუნებულია პროცედურის დროს, არ იძლევა მკაცრად ფიზიოლოგიური მდგომარეობის შექმნის საშუალებას (166). მეთოდის რთული ბუნებიდან გამომდინარე შედეგების ინტერპრეტაცია გართულებულია, განსაკუთრებით როცა საჭიროა შედეგების შედარება გლუკოზის (187) და ინსულინის

სხვადასხვა დონით (188). გარდა ამისა, კლემპიდან მიღებული მონაცემები არ იძლევა გლუკოზის ინსულინდამოკიდებული და ინსულინდამოუკიდებელი გამოყოფის დიფერენცირების საშუალებას. ეს განსხვავება მნიშვნელოვანია ჰიპერგლიკემიურ და ინსულინრეზისტენტულ მდგომარეობისას, როდესაც გლუკოზის არაინსულინდამოკიდებული მოხმარების პროპორცია უფრო მეტია (187).

13.7 ინტრავენური გლუკოზოტოლერანტული ტესტი ხშირი ნიმუშებით/ მინიმალური მოდელი არის ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის მეორე ოქროს სტანდარტი. ეს მეთოდი თავიდან იცილებს გლუკოზის აბსორბციის და გასტროინტესტინური ჰორმონის სეკრეციის სტიმულაციის პრობლემას რადგანაც გლუკოზა მიეწოდება პაციენტს ინტრავენურად. გამოიყენება ორი მათემატიკური მოდელი, რომლებიც ხსნიან გლუკოზის მოხმარებას ინსულინის სეკრეციის ზრდის გარეშე (გლუკოზოეფექტურობა – S_g), და ინსულინდამოკიდებულ მოხმარებას ექსტრაცელულურ სითხიდან (ინსულინსენსიტიურობის ინდექსი – S_i). მეთოდი გულისხმობს გლუკოზის ბოლუს 0.3 გ / კგ წონაზე და ხშირ ნიმუშების აღებას (გლუკოზის და ინსულინის დონის განსაზღვრას) - 15, - 10, - 5, - 1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, და 180 წუთებზე. შემდეგ ხდება გლუკოზისა და ინსულინის მონაცემების მათემატიკური ინტერპრეტაცია და S_i -ს კალკულაცია მინიმალური მოდელით, რომელიც შექმნეს Bergman-მა და მისმა ჯგუფმა (189). S_i წარმოადგენს გლუკოზის მოხმარების ტემპს პლაზმის ინსულინის კონცენტრაციის ცვლილებასთან მიმართებაში. მისი მნიშვნელობებია 5-დან 7-დე $\mu\text{mol}^{-1} / \mu\text{ერთ მლ-ზე}$ ნორმალური წონით პაციენტებში და 2-დან 3.5-დე $\mu\text{mol}^{-1} / \mu\text{ერთ მლ-ზე}$ სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში (190-192).

ასევე გამოიყენება ამ მეთოდის მოდიფიცირებული პროტოკოლი, რაც გულისხმობს ტოლბუტამიდის ინფუზიას გლუკოზის ინფუზიის დაწყებიდან 20 წუთის შემდეგ რათა უზრუნველყოფილი იყოს ენდოგენური ინსულინის ადექვატური პასუხი. ეს პროტოკოლი მოწოდებულია Beard et al.-ს მიერ (193) და, როგორც აღმოჩნდა, აძლიერებს კორელაციას S_i და ეუგლიკემიურ კლემპს შორის. ეს მეთოდი შეიძლება გამოვიყენოთ მხოლოდ იმ სუბიექტებში

რომლებსაც შენარჩუნებული აქვთ ბეტა უჯრედების პასუხი სტიმულაციაზე. ამიტომ მაქრიანი დიაბეტი დაავადებულებში ტულბუტამიდის ნაცვლად გამოიყენება ინსულინი (194-198). ორივე პროტოკოლი კარგად კორელირებს ერთმანეთთან, თუმცა S_i (ინსულინი) უფრო დაბალია ვიდრე S_i (ტულბუტამიდი) და M მნიშვნელოვანი კლემპ-კვლევებიდან, ხაზი ესმევა რა ინსულინისენსიტიურობის არასაკმარისი შეფასებას ამ მოდელით (127, 196, 199). მიიჩნევა, რომ ეს ხდება ფიზიოლოგიის ზედმეტად გამარტივებს გამო მოდელში (200-203), და ჰიპერინსულინემიის ხანმოკლე პერიოდის გამო კლემპირებასთან შედარებით (196). ეს მეთოდი მისი თითქმის ფიზიოლოგიური ბუნების და ადვილად წარმოების გამო, ფართოდ გამოიყენება მულტიცენტრულ ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში (204-207), რომლებმაც აჩვენეს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ასოციაცია S_i -ს და კარდიოვასკულურ რისკ ფაქტორებს შორის.

გამოიყენება აგრეთვე ამ მეთოდის შემცირებული ვერსია მხოლოდ 12 ნიმუშის ანალიზით (208). კორელაცია 30 და 12 ნიმუშის პროტოკოლებს შორის ძლიერია ($r = 0.9$) (209). თუმცა, მინიმალური მოდელი არ იძლევა ღვიძლისმიერი და პერიფერიული ინსულინრეზისტენტობის დიფერენცირებულად განსაზღვრის საშუალებას (209).

მოკლედ, ეს მეთოდი რჩება ინვაზიურ და ხანგრძლივ პროცედურად, საჭიროებს 30 ნიმუშის შემოწმებას 3 საათის მანძილზე და შემდგომ მასალის რთულ ანალიზს. გამომდინარე აქედან, ის არ გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში. ეს მეთოდი გამოსადეგია კვლევებში.

- Groop et al. (210) გამოთქვას მოსაზრება რომ ინსულინისენსიტიურობის განსაზღვრის იდეალური მეთოდი უნდა პასუხობდეს შემდეგ მოთხოვნებს:

- 1) უნდა მიიღწეოდეს ინსულინის მაღალი კონცენტრაცია გლუკოზის მეტაბოლიზმის სტიმულაციისთვის;
- 2) პერიფერიული და ღვიძლისმიერი ინსულინისენსიტიურობის დიფერენცირების საშუალება;
- 3) სტაბილური კონცენტრაციების გაზომვის საშუალება;
- 4) ჰიპერგლიკემიის დონე არ უნდა იყოს მკვეთრად არაფიზიოლოგიური

გარდა ამისა, იდეალური მეთოდი უნდა იყოს მარტივი შესასრულებლად, იაფი და მინიმალური რისკით პაციენტისთვის. სამწუხაროდ დღეს არსებული ვერცერთი მეთოდი ვერ პასუხობს ყველა მოთხოვნას. კლემპირების პროცედურა საუკეთესოა არსებულებს შორის კვლევებისთვის.

კლინიკურ კვლევებში და პრაქტიკაში უფრო ხშირად გამოიყენება ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის ეგრეთ წოდებული კლინიკური სუროგატები: ინსულინრეზისტენტობის განსაზღვრის ჰომეოსტაზური მოდელი (HOMA-IR), ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის რაოდენობრივი ინდექსი (QUICKI), მაკოლის ინდექსი (ინსულინსენსიტიურობის ინდექსი-ისი) და სხვები.

13.8 McAuley et al. (135) კვლევით დაადგინეს, რომ ინსულსენსიტიურობის საუკეთესო პრედიქტორები არიან უზმოდ გლუკოზა და ტრიგლიცერიდები. მეთოდი ემყარებოდა ეუგლიკემიურ ინსულინის კლემპს. პლაზმის გლუკოზის დონის შენარჩუნება ხდებოდა 4.5 მმოლ/ლ-ზე ფარგლებში. პლაზმის ინსულინის დონის განსაზღვრა ხდებოდა 0, 60, 90 და 120 წუთზე. გლუკოზის მოხმარების ტემპის (M) (მგ/კგ/წთ) გამოითვლებოდა კლემპირების ბოლო 60 წუთის განმავლობაში.

ინსულსენსიტიურობის ინდექსი (ინსრი) = $\exp [2.63 - 0.28 \ln (\text{უზმოდ ინსულინი}) - 0.31 \ln (\text{უზმოდ ტრიგლიცერიდი})]$,

სადაც \exp -ექსპონენტი, \ln -ლოგარითმი

ისი $\leq 6.3 \text{ M} \times \text{mU}^{-1} \times 1^{-1}$ განსაზღვრავს ინსულინრეზისტენტობას.

13.9 QUICKI (ინსულსენსიტიურობის რაოდენობრივი განსაზღვრის ინდექსი - ინსსრგი) ასევე ფართოდ გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში (190):

$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{უზმოდ ინსულინი}) + \log (\text{უზმოდ გლუკოზა})]$,

სადაც უზმოდ ინსულინი იზომება $\mu\text{ერთ} / \text{მლ-ში}$, და უზმოდ გლუკოზა იზომება $\text{მგ} / \text{დლ-ში}$. საშუალო QUICKI შეადგენს 0.382, 0.331, 0.304 ნორმალური სხეულის მასის მქონე, სიმსუქნით დაავადებულ, და სიმსუქნით/შაქრიანი დაიბეგით დაავადებულ პაციენტებში, შესაბამისად (190).

მათემატიკური განსხვავება QUICKI-სა და HOMA-IR-ს შორის ის არის, რომ პირველი იყენებს გლუკოზის და ინსულინის ლოგარითმის შებრუნებულ

მნიშვნელს რათა ახსნას უზმოდ ინსულინის მნიშვნელების დახრილი (არასწორი) გავრცელება. როგორც მოსალოდნელი იყო, ეს ორი მეთოდი კარგად კორელირებს ერთმანეთთან (157), განსაკუთრებით როდესაც HOMA-IR ლოგტრანსფორმირებულია (190, 211-213).

ზოგიერთმა კვლევამ ვერ დაადასტურა QUICKI-ს უპირატესობა ლოგტრანსფორმირებულ HOMA-IR-თან (211, 213), თუმცა რამდენიმე კვლევამ აჩვენა მისი უპირატესობა ინსულინსენსიტიურობის მნიშვნელობების უფრო ფართო ფარგლების პირობებში (157, 170, 212). QUICKI-მ აჩვენა კარგი კორელირება ივგტბნ-თან (214) და ეუგლიკემიურ კლემპთან (156). თუმცა კორელაცია სუსტია როდესაც ინსულინის დონე არის დაბალი, როგორც ეს არის ნორმალური მასის მქონე ინსულინსენსიტიურ პაციენტებში და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში (ინსულინის დაქვეითებული პროდუქციით) (166, 169, 190, 211, 213, 215). ეს აიხსნება იმით, რომ ინსულინის დაბალი დონე იწვევს განსაზღვრული ინსულინის კონცენტრაციის ვარიაბელობას და აგრეთვე იმის გამო, რომ ჯანმრთელ პაციენტებში ინსულინის სეკრეციას აქვს ოსცილატორული ხასიათი. ამ მეთოდის ნაკლად ჩაითვლება ასევე მისი შეზღუდული გამოყენებადობა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს ენდოგენური ინსულინის დეფიციტის გამო (190).

მოკლედ, QUICKI მარტივი და გამოსადეგი მეთოდია ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრისთვის ეპიდემიოლოგიური კვლევების ჩატარებისას და კლინიკურ პრაქტიკაში. მას ასევე აქვს მცირე უპირატესობა HOMA-IR-თან, განსაკუთრებით სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში შედარებით შენარჩუნებული ბეტა უჯრედოვანი ფუნქციით. თუმცა მოდელი საჭიროებს დამატებით ვალიდაციას სხვადასხვა ტიპის გლუკოზოტოლერანტობის პირობებში რათა დადასტურდეს მისი სანდოობა კლინიკურ პრაქტიკაში და კვლევებში გამოსაყენებლად.

13.10 HOMA-IR მოდელი შექმნეს Matthews et al.(216) ინსულინრეზისტენტობის განსაზღვრისათვის უზმოდ გლუკოზის და ინსულინის მნიშვნელობების გამოყენებით (გრაფიკი 2 A).

HOMA-IR = უზმოდ ინსულინი X უზმოდ გლუკოზა / 22.5,

სადაც უზმოდ ინსულინი იზომება $\mu\text{ერთ/მლ-ში}$ და უზმოდ გლუკოზა იზომება მმოლ/ლ-ში

ან

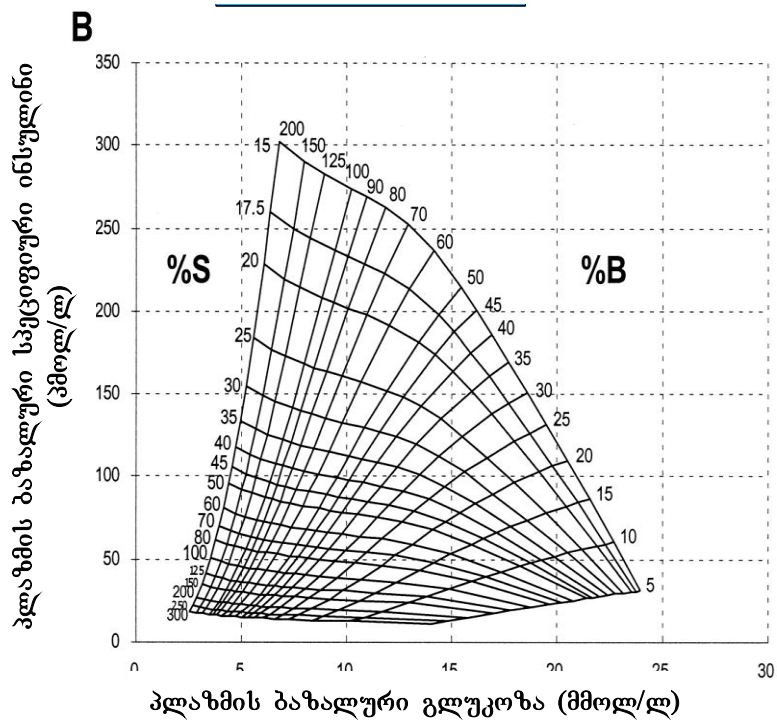
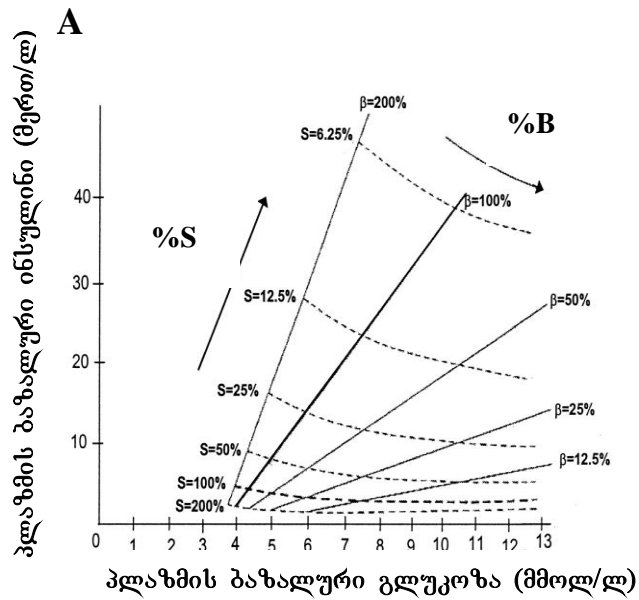
$\text{HOMA-IR} = \text{უზმოდ ინსულინი} \times \text{უზმოდ გლუკოზა} / 405,$

სადაც უზმოდ ინსულინი იზომება $\mu\text{ერთ/მლ-ში}$ და უზმოდ გლუკოზა იზომება მგ/დლ-ში

ეს ფორმულები წარმოადგენს ორიგინალური არალინეარული დამოკიდებულების მათემატიკურ მიახლოებას.

HOMA2-IR-ს, კომპიუტერულ მოდელს, გააჩნია არალინეარული გადაწყვეტილება (გრაფიკი 2 B). HOMA მოდელის განახლებული ვერსია (1996) ითვალისწინებს ინსულინრეზისტენტობის დვიდლისმიერ და პერიფერიულ ვარიაბელობას (მაგ. დვიდლისმიერი გლუკოზის გამოყოფის შემცირების სუპრესია ჰიპერგლიკემიის პირობებში და პერიფერიაზე გლუკოზადამოკიდებული გლუკოზის მოხმარების შემცირება). მონივრულ იქნა ინსულინის სეკრეციის მრუდი და დაშვებულ იქნა ინსულინის სეკრეციის ზრდა გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდის > 10 მმოლ/ლ საპასუხოდ. ეს ვერსია ითვალისწინებს აგრეთვე პროინსულინის სეკრეციას და აქედან გამომდინარე საშუალებას იძლევა გამოვიყენოთ საერთო ან სპეციფიური ინსულინის ანალიზი. მოდელი ასევე ითვალისწინებს გლუკოზის თირკმლისმიერ კარგვას ჰიპერგლიკემიურ პაციენტებში.

კომპიუტერული მოდელი საშუალებას იძლევა განვსაზღვროთ ინსულინენსიტიურობა (%S) და ბეტა უჯრედების ფუნქცია (%B) გლუკოზისა და ინსულინის, ან გლუკოზისა და სპეციფიური ინსულინის, ან გლუკოზისა და C-პეპტიდის გამოყენებით. ინსულინის დასაშვები კონცენტრაცია შეადგენს 20–400 $\mu\text{მოლ/ლ-დე}$ და C-პეპტიდის 3–25 მმოლ/ლ-დე . თუ ხელმისაწვდომია ორივე მონაცემი, ინსულინი და C-პეპტიდი, ლოგიკურია გამოვიყენოთ C-პეპტიდი ბეტა უჯრედების ფუნქციის შესაფასებლად (რადგანაც C-პეპტიდი



გრაფიკი 2: 1985 წლის HOMA მოდელი (A) და 1996 წლის HOMA მოდელი (B)

სეკრეციის მარკერია), და ინსულინი ინსულინსენსიტიურობის შესაფასებლად (რადგანაც HOMA-%S მიღებულია გლუკოზის მოხმარების გამოთვლით ინსულინის კონცენტრაციის შესაბამისად).

თუმცა, კლინიკურ პრაქტიკაში ჩვეულებრივ გამოიყენება გლუკოზა და ინსულინი ორივე ფუნქციის შესაფასებლად, რადგანაც C-პეპტიდის გამოყენების თეორიული უპირატესობა მცირდება მისი ფასით და დამატებითი ტექნიკური მოთხოვნებით.

თავის ორიგინალურ სტატიაში Matthews et al. აჩვენებს რომ ნორმალურ სუბიექტებში HOMA-IR-ს მნიშვნელობა მერყეობდა 1.21-დან 1.45-დე და ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში 2.61-დან 2.89-დე (216). თუმცა, დამატებითმა ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა ცხადყო უფრო მაღალი მნიშვნელობები: 2.1 (133), 2.7 (123) and 3.8 (33, 136). გამომდინარე იქიდან, რომ ინსულინის სეკრეციას აქვს პულსური ხასიათი, ლოგიკურია ანალიზისთვის რამოდენიმე ნიმუშის აღება 5 წუთიანი ინტერვალით, თუმცა კლინიკურ პრაქტიკაში იყენებენ მხოლოდ ერთ უზმოდ აღებულ ნიმუშს.

HOMA-IR კარგად კორელირებს ეუგლიკემიურ ჰიპერინსულინემიურ კლემპთან (146, 165, 217-219). ამას გარდა, სხვა ავტორებმა აღმოაჩინეს HOMA-IR-ს და ინსულინსენსიტიურობის ინდექსის (Si) კარგი კორელაცია (155, 220).

HOMA-IR-ს ერთერთი მთავარი შეზღუდვა ის არის რომ ღვიძლისმიერი და პერიფერიული ინსულინსენსიტიურობა განიხილება როგორც ექვივალენტური, მაშინ როდესაც კარგად არის ცნობილი რომ ერთდამივე პაციენტში ისინი განსხვავდება (146).

ზოგიერთი მონაცემის მიხედვით, HOMA-IR-ს სიზუსტე ლიმიტირებულია ჰიპერგლიკემიით. კვლევებს, რომლებიც მიუთითებენ კარგ კორელაციაზე HOMA-IR-სა და კლემპ-მეთოდებს შორის, ჩართული ჰყავდათ პაციენტები გამოხატული ჰიპერგლიკემიის გარეშე (146, 165, 216, 218, 219, 221). Mari et al. (221) ვერ დაადასტურეს გამოხატული კორელაცია HOMA-IR-სა და კლემპ-მეთოდს შორის შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც გლუკოზის მაღალი დონე ჰქონდათ (საშუალოდ 205 მგ/დლ). ამის გარდა, რიგ მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ კორელაცია მათ შორის მცირდება

გლუკოზის დონის მატებასთან ერთად (127, 222). ეს მონაცემები მიუთითებენ რომ HOMA-IR-სა და S_i შორის ურთიერთობა არააინფორმატიულია.

და ბოლოს, HOMA-IR არის ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის ყველაზე გამოსადეგი მეთოდი ეუგლიკემიურ პაციენტებში და აგრეთვე შაქრიანი დიაბეტის მსუბუქი ფორმით დაავადებულ პაციენტებში. გამოხატული ჰიპერგლიკემიის და აგრეთვე გამხდარ, შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში ბეტა უჯრედების დისფუნქციით, HOMA-IR არ არის ზუსტი.

13.11 ბენეტის (Bennett) ინდექსი (135, 156, 223) ასევე გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში როგორც ინსულინსენსიტიურობის განსაზღვრის მარტივი კლინიკური სუროგატი. ის კარგად კორელირებს ივგტტ/მინიმალურ მოდელთან (224). ინსულინსენსიტიურობა ამ შემთხვევაში უდრის:

$$1 / \ln(\text{ინსულინი უზომოდ}) \times \ln(\text{გლუკოზა უზომოდ})$$

13.12 ადიპონექტინ-რეზისტინის (არ) ინდექსი შემოგვთავაზა Lau და Muniandy-მ (225) და წარმოადგენს მეტაბოლური ჰომეოსტაზის და მეტაბოლური დაავადებების ახალ ინდიკატორს. ახალი ინსარ ინდექსი გულისხმობს არსებული ინსრ ინდექსის და ახალი არ-ინდექსის ინტეგრაციას.

ადიპონექტინი წარმოადგენს პოლიპეპტიდურ ჰორმონს რომელიც წარმოიქმნება ადიპოციტებში და მისი მოლეკულური მასა 30 კილოდალტონს შეადგენს (244 ამინომჟავა). ის მონაწილეობს მრავალ მეტაბოლურ პროცესში, არეგულირებს ინსულინსენსიტიურობას და ენერგოჰომეოსტაზს, და აგრეთვე გლუკოზისა და ლიპიდურ მეტაბოლიზმს (226). ჰორმონს აქვს პრინციპული როლი მეტაბოლური დარღვევების სურპრესიაში სხვადასხვა დაავადებების დროს (ინსულინრეზისტენტობა, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, მეტაბოლური სინდრომი, და კარდიოვასკულური დაავადება) (227-229).

რეზისტინი წარმოადგენს მაკროფაგიდან წარმოქმნილ პოლიპეპტიდურ ჰორმონს. მისი მასა შეადგენს 12.5 კილოდალტონს (108 ამინომჟავა) (230). ადიპონექტინისგან განსხვავებით, რეზისტინს აქვს დაბალი კონცენტრაცია სისხლში (230). მისი კონცენტრაცია იზრდება ინსულინრეზისტენტობისას, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს, მეტაბოლური სინდრომისას და კარდიოვასკულური დაავადების დროს (231, 232).

ჰიპოადიპონექტინემიის (227-229) და ჰიპერრეზისტინემიის (230, 231) დამოხვევა ინსულინრეზისტენტობისას, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს და მეტაბოლური სინდრომისას კარგად არის ცნობილი. ასევე აღწერილია ლიტერატურაში მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაცია ადიპონექტინსა და რეზისტინს შორის (233, 234).

$$\text{არ-ინდექსი} = 1 + \log_{10} (\text{უზმოდ რეზისტინი}) - \log_{10} (\text{უზმოდ ადიპონექტინი})$$

$$\text{ინსრ-არ ინდექსი} = \log_{10} (I_0 G_0) + \log_{10} (I_0 G_0) \times \log_{10} (R_0 / A_0),$$

სადაც I_0 = უზმოდ ინსულინი $\mu\text{ერთ} / \text{მლ-ში}$;

G_0 = უზმოდ გლუკოზა $\text{მგ} / \text{დლ-ში}$;

R_0 = უზმოდ საერთო რეზისტინი $\text{ნგ} / \text{მლ-ში}$;

A_0 = უზმოდ საერთო ადიპონექტინი $\mu\text{გ} / \text{მლ-ში}$ (225).

არ-ინდექსი აღმოჩნდა ძლიერ ასოცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და მეტს-ის განვითარების რისკთან ვიდრე ჰიპოადიპონექტინემია და ჰიპერრეზისტინემია ცალცალკე. ინსრ-არ ინდექსი ნორმაში შეადგენს 3.265–3.538. მისი მინიმალური ზღვრული მაჩვენებელი ინსრ-თვის შეადგენს 3.538–3.955 (225). ახალი მეთოდი არის ინსრ-ის განსაზღვრის ხარჯთეფექტური და ზუსტი ბიომარკერი. მაგრამ ფართო გამოყენებამდე ის საჭიროებს ვალიდაციას სანდოობის თვალსაზრისით ოქროს სტანდარტთან, ეუგლიკემირიურ კლემპთან, შედარების საფუძველზე.

1.4 მეტაბოლური სინდრომი

1.4.1 განსაზღვრება

მეტს პირველად აღწერა Reaven-მა 1988 წელს (235). არსებობს მეტს-ის რამოდენიმე განსაზღვრება, რაც იწვევს გარკვეულწილად სირთულეებს სხვადასხვა კვლევების შედეგების შედარებისას (216, 236-241) (ცხრილი 1-2). ყველაზე ხშირად გამოიყენება ქოლესტერინის ნაციონალური საგანმანათლებლო პროგრამა მოზრდილთა მკურნალობის პანელი-III (მმპ-III)-ის და დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის (დსფ) დეფინიციები. მმპ-III ფოკუსირებს აკეთებს ძირითადად კარდიოვასკულურ დაავადებათა რისკზე, და არ გულისხმობს ინსულინის ან გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევების არსებობის აუცილებლობას; თუმცა, დარღვეული გლიკემია არის ერთ-ერთი კრიტერიუმი. მმპ-III-ის განახლება მოხდა 2005 წელს ამერიკის გულის ასოციაციის/გულის, ფილტვის და სისხლის ინსტიტუტის მიერ. განახლება მოიცავდა შემდეგს:

- გლიკემიის ქვედა ზღვარის დაწევა 100 მგ/დლ-დე, რაც შეესაბამება ამერიკის დიაბეტის ასოციაციის განმარტებას უზმოდ დარღვეული გლიკემიის შესახებ
- შაქრიანი დიაბეტის მკაფიოდ ჩართვა განსაზღვრების ჰიპერგლიკემიის ნაწილში
- მედიკამენტების გამოყენების მკაფიო განსაზღვრება დისლიპიდემიის ან არტერიული ჰიპერტენზიის დროს

აშშ-ში ჩატარებული კვლევის მიხედვით (1999-2002 წლების მონაცემთა ბაზა), ზრდასრული მოსახლეობის 39%-ს აღენიშნებოდა მეტს (IDF-ს კრეტერიუმები), მაშინ როდესაც მმპ-III-ის კრიტერიუმების გამოყენებით ეს მაჩვენებელი შეადგენდა 34.5%-ს (242). პროგნოზისა და მენეჯმენტის ტაქტიკის განსაზღვრის თვალსაზრისით ორივე კლასიფიკაციას გააჩნდა მსგავსი ღირებულება (243-245).

ჯანმო-ს, მმპ-III-ს, AACE-ს და IDF-ს დეფინიცია შეიცავს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ს როგორც ერთ ერთ შესაძლო კომპონენტს. ექსპერტთა ნაწილი არ ეთანხმება რომ მეტს უნდა შეიცავდეს შაქრიან დიაბეტს, რადგანაც სინდრომის კლინიკური მნიშვნელობა არის, რომ ის განსაზღვრავს

ცხრილი 1. მეტაბოლური სინდრომის განსაზღვრება

პარამეტრი	NCEP ATP-III (2005)	IDF (2005)	AACE (2003)	EGIR (1999)	WHO (1999)
აუცილებელია		წგ ¹ ≥ 94სმ (მ) და ≥ 80 სმ (ქ)	ინსრ-ის მაღალი რისკი ² ან სმი ³ ≥ 25 კგ/მ ² ან წგ ≥ 102 სმ (მ) და 88 სმ (ქ)	ინსრ ან ჰიპერინსულინემია უზმოზე	ინსრ ან გლუკოზა უზმოზე ≥ 6.1 მმოლ/ლ (110 მგ/დლ) ან გლუკოზა დ.შ. ≥ 7.8 მმოლ/ლ (140 მგ/დლ)
მეტს-ის ⁴ შემადგენელი ნაწილები	ნებისმიერი ≥ 3:	და ნებისმიერი ≥ 2:	და ნებისმიერი ≥ 2:	და ნებისმიერი ≥ 2:	და ნებისმიერი ≥ 2:
გლუკოზა	უზმოზე ≥ 5.6 მმოლ/ლ (100 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა მომატებული ციფრების გამო	უზმოზე ≥ 5.6 მმოლ/ლ (100 მგ/დლ) ან დიაგნოსტირებული შაქრიანი დიაბეტი	უზმოზე ≥ 6.1 მმოლ/ლ (110 მგ/დლ) ან გლუკოზა დ.შ. ≥ 7.8 მმოლ/ლ (140 მგ/დლ)	6.1 – 6.9 მმოლ/ლ (110 – 125 მგ/დლ)	
მსლ-ქ ⁵	< 1.0 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) – (კ), < 1.3 მმოლ/ლ (50 მგ/დლ) – (ქ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა დაბალი ციფრების გამო	< 1.0 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) – (კ), < 1.3 მმოლ/ლ (50 მგ/დლ) – (ქ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა დაბალი ციფრების გამო	< 1.0 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) – (კ), < 1.3 მმოლ/ლ (50 მგ/დლ) – (ქ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა დაბალი ციფრების გამო	< 1.0 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა დაბალი ციფრების გამო	< 0.9 მმოლ/ლ (35 მგ/დლ) – (კ), < 1.0 მმოლ (40 მგ/დლ) – (ქ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა დაბალი ციფრების გამო
ტრიგ ⁶	≥ 1.7 მმოლ/ლ (150 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა მაღალი ციფრების გამო	≥ 1.7 მმოლ/ლ (150 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა მაღალი ციფრების გამო	≥ 1.7 მმოლ/ლ (150 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა მაღალი ციფრების გამო	≥ 2.0 მმოლ/ლ (180 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა მაღალი ციფრების გამო	≥ 1.7 მმოლ/ლ (150 მგ/დლ) ან მედიკამენტოზური მკურნალობა მაღალი ციფრების გამო
სიმსუქნე	წგ ⁷ ≥ 102 სმ (კ) და ≥ 88 სმ (ქ)			წგ ≥ 94 სმ (კ) და ≥ 80 სმ (ქ)	წ/ბ თანაფარდობა ⁸ > 0.9 (კ) და > 0.85 (ქ) ან სმი ≥ 30 კგ/მ ²
არტერიული ჰიპერტენზია	≥ 130/85 მმ.ვ.წ.სვ. ან მედიკამენტოზური მკურნალობა აჰ-ის გამო	≥ 130/85 მმ.ვ.წ.სვ. ან მედიკამენტოზური მკურნალობა აჰ-ის გამო	≥ 130/85 მმ.ვ.წ.სვ. ან მედიკამენტოზური მკურნალობა აჰ-ის გამო	≥ 140/90 მმ.ვ.წ.სვ. ან მედიკამენტოზური მკურნალობა აჰ-ის გამო	≥ 140/90 მმ.ვ.წ.სვ. ან მედიკამენტოზური მკურნალობა აჰ-ის გამო
მიკროალბუმინურია					+

NCEP ATP-III ქოლესტერინის ნაციონალური საგანმანათლებლო პროგრამა მოზრდილთა მკურნალობის პანელი-III (მმპ-III)

IDF დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია (დსფ)

AACE ამერიკის კლინიკურ ენდოკრინოლოგთა ასოციაცია (აკეა)

EGIR ინსულინრეზისტენტობის კვლევის ევროპის ჯგუფი (ირკეჯ)

WHO ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (ჯანმო)

¹წგ – წელის გარშემოწერილობა; სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიის პოპულაციისთვის: ≥ 90 სმ (კ) და ≥ 80 სმ (ქ)

²ინსრ-ის მაღალი რისკი – ინსულინრეზისტენტობის მაღალი რისკი; ნებისმიერი ≥ 1 არსებობისას: დიაგნოსტირებული კარდიოვასკულური დაავადება; არტერიული ჰიპერტენზია; პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომი; არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზი ან acanthosis nigricans; შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2ს და/ან არტერიული ჰიპერტენზიის და/ან კარდიოვასკულური დაავადების ოჯახური ანამნეზი; ანამნეზში - გესტაციური დიაბეტი ან გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა; არაევროპეიდული რასა; წგ ≥ 94 სმ (კ) და ≥ 80 სმ (ქ); ასაკი ≥ 40

³სმი – სხეულის მასის ინდექსი

⁴მეტს – მეტაბოლური სინდრომი

⁵მსლ – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ ქოლესტერინი

⁶ტრიგ – ტრიგლიცერიდი

⁷წგ – სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიის პოპულაციისთვის: ≥ 90 სმ (კ) და ≥ 80 სმ (ქ)

⁸წ/ბ თანაფარდობა – წელის და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობა

ცხრილი 2. წელის გარშემოწერილობის ეთნიკ-სპეციფიური მაჩვენებლები როგორც ცენტრალური სიმსუქნის კრიტერიუმი

ქვეყანა/ეთნიკური ჯგუფი		წელის გარშემოწერილობა
ევროპეიდული რასა ¹	კაცი	≥ 94 სმ
	ქალი	≥ 80 სმ
სამხრეთ აზია	კაცი	≥ 90 სმ
	ქალი	≥ 80 სმ
ჩინეთი	კაცი	≥ 90 სმ
	ქალი	≥ 80 სმ
იაპონია ²	კაცი	≥ 85 სმ
	ქალი	≥ 90 სმ
ეთნიკური ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკელები		გამოიყენება სამხრეთ აზიის მაჩვენებლები ახალი მონაცემების მიღებამდე
სუბ-სახარის აფრიკელები		გამოიყენება ევროპეიდული მაჩვენებლები ახალი მონაცემების მიღებამდე
ადმოსავლეთ ხმელთაშუაზღვა და შუა აზია		გამოიყენება ევროპეიდული მაჩვენებლები ახალი მონაცემების მიღებამდე

¹დღესდღეობით გამოიყენება მმპ-III-ის მაჩვენებლები: ≥ 102 სმ (კ), ≥ 88 სმ (ქ)
²ბოლო მონაცემებით იაპონურ პოპულაციაში უნდა იყოს გამოყენებული სამხრეთ აზიის მაჩვენებლები

პაციენტებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების მომატებული რისკით. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა უმრავლესობას აქვს მეტს-ის ნიშნები, რაც მიაკუთვნებს მათ მაკროვასკულური და არა მიკროვასკულური გართულებების მომატებული რისკის მქონე პაციენტთა რიცხვს (246).

მეტს ასოცირებულია რამოდენიმე სიმსუქნესთან დაკავშირებულ პათოლოგიასთან:

- ღვიძლის ცხიმოვანი ჰეპატოზი, ფიბროზი, ციროზი (247-249)
- თირკმლების ქრონიკული დაავადება, განსაზღვრული როგორც გლომერულური ფილტრაციის დაქვეითება < 60 მლ/წთ და მიკროალბუმინურია (250, 251)
- პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომი (252)
- ძილის ობსტრუქციული აპნოე (253, 254)
- ჰიპერურიკემია და პოდაგრა (255, 256)

14.2 სიხშირე

მეტს-ის გავრცელების სიხშირე სხვადასხვა ქვეყნების მიხედვით. აშშ-ში ჩატარებული (1988-დან 1994 წლამდე) კვლევის (ეროვნული ჯანმრთელობისა და ნუტრიციის შემოწმების კვლევა) მიხედვით, რომელიც მოიცავდა 8814 ზრდასრულ პაციენტს, მეტს-ის საერთო სიხშირემ 22% შეადგინა, ასაკ-დამოკიდებული ზრდით (257). მექსიკური წარმოშობის ამერიკელებს ჰქონდათ ყველაზე მაღალი სიხშირე – 31.9%. აფრო-ამერიკელებში და მექსიკური წარმოშობის ამერიკელებში, მეტს-ის სიხშირე უფრო მაღალი იყო ქალებში ვიდრე მამაკაცებში (57% და 26%, შესაბამისად).

საქართველოში ჩატარებული კვლევის მიხედვით, სიხშირემ შეადგინა 23.16% (9). მეტს-ის გავრცელების სიხშირე იზრდება. ამერიკის ნაციონალური ჯანმრთელობისა და ნუტრიციის შემოწმების კვლევის მონაცემების (1999-2002 წლები) შედარება იგივე კვლევის სხვა წლებთან (1988-1994) აჩვენებს, რომ სიხშირემ მოიმატა 22%-დან 34.5%-დე (242, 257). ასევე საინტერესოა ფრემინგემის გულის კვლევის მონაცემები, სადაც მონაწილეობდა 3323 პაციენტი 22-დან 81 წლამდე, რომლებსაც არ აღენიშნებოდათ შაქრიანი დიაბეტი ან კარდიოვასკულური დაავადება საწყის ეტაპზე. დასაწყისში მეტს-

ის სიხშირემ 26.8% შეადგინა კაცებში და 16.6% ქალებში. რვა წლის შემდეგ აღინიშნებოდა სიხშირის 56%-იანი ზრდა მამაკაცებში და 47%-იანი ზრდა ქალებში (258).

მომატებული სმი წარმოადგენს მეტს-ის ერთერთ მთავარ რისკ-ფაქტორს. ამერიკის ეროვნული ჯანმრთელობისა და ნუტრიციის შემოწმების კვლევის მონაცემების მიხედვით, მეტს აღინიშნებოდა ნორმალური სმი-ის მქონე 5%-ში, ჭარბწონიანების 22%-ში და სიმსუქნით დაავადებულ 60%-ში (259). ამ კვლევაში მეტს-ის განვითარების მომატებულ რისკთან, ასაკის, რასის და წონის გარდა, ასოცირებული იყო პოსტმენოპაუზა, თამბაქოს მოხმარება, დაბალი შემოსავალი, დიეტა ნახშირწყლების მაღალი შემცველობით და უმოდრო ცხოვრების წესი (259). ფრემინგემის კვლევაში უაღკოპოლო გაზიანი სასმელების მიღება ასევე დაკავშირებული იყო მეტს-ის განვითარების მომატებულ რისკთან (260). ანტიფსიქოზური პრეპარატების გამოყენება, განსაკუთრებით კლოზაპინის, ასევე მნიშვნელოვნად ზრდის მეტს-ის განვითარების რისკს (261). კარდიორესპირატორული უკმარისობა წარმოადგენს მეტს-ის დამოუკიდებელ და ძლიერ პრედიქტორს, როგორც მამაკაცებში ასევე ქალებში (262). ოჯახური ანამნეზი შესაძლოა განაპირობებდეს მეტს-ის კომპონენტების განვითარების ვარიაციის 50%-ს (263-266).

1.5 მეტს-ის და ინსრ-ის მკურნალობა

მმპ-III გამოყოფს მეტს-ის მკურნალობის ორ მთავარ თერაპიულ მიზანს (238), რაც აგრეთვე განმტკიცებულია ამერიკის გულის ასოციაციის, ჯანმრთელობის ნაციონალური ინსტიტუტის და ენდოკრინული საზოგადოების კლინიკური გაიდლაინებით (240, 267, 268):

- მიზეზების მკურნალობა (ჭარბი წონა/სიმსუქნე და უმოდრო ცხოვრების წესი) – წონის მენეჯმენტის ინტენსიფიკაცია და მომატებული ფიზიკური აქტივობა
- კარდიოვასკულური რისკის მკურნალობა თუ ის კვლავ პერსისტირებს მიუხედავად ცხოვრების წესის მოწესრიგებისა

შესაძლებელია ინსრ-ის მკურნალობა მედიკამენტებით რომლებიც აძლიერებენ ინსულინის მოქმედებას, თუმცა არ არსებობს მყარი მტკიცებულება, რომ ასეთი მიდგომა აუმჯობესებს გამოსავალს ცხოვრების წესის მოწესრიგებასთან (წონის დაკლება, ფიზიკური აქტივობა) შედარებით (269, 270).

1.5.1 ცხოვრების წესის მოწესრიგება

სიმსუქნის (განსაკუთრებით აბდომინური) პრევენცია ან შემცირება არის მეტს-ის მკურნალობის ძირითადი მიზანი (271, 272). წონის კორექციის მნიშვნელობა მეტს-ის პროგრესირების პრევენციაში ნათლად ჩანს კვლევაში – კორონარული არტერიის რისკის განვითარება ახალგაზრდებში (CARDIA) (273). ამ კვლევაში 5115 ახალგაზრდას (18-დან 30 წლამდე) აკვირდებოდნენ 15 წლის მანძილზე. აღმოჩნდა რომ სხეულის მასის ზრდა ასოცირებული იყო მეტს-ის კომპონენტების პროგრესირებასთან იმ ახალგაზრდებთან შედარებით რომლებმაც შეინარჩუნეს სტაბილური სმი, მიუხედავად საწყისი სმი-სა.

1.5.2 დიეტა

მეტს-ის მკურნალობისთვის მოწოდებულია რამდენიმე დიეტური სქემა. მეტაბოლური სინდრომით დაავადებულ პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება ჭარბი წონა, და წონის შემცირება, რომელიც აუმჯობესებს მგრძობელობას ინსულინის მიმართ, არის ნებისმიერი დიეტური მიდგომის უმნიშვნელოვანესი მიზანი. რამდენიმე რეკომენდებული სპეციფიური დიეტა:

- ხმელთაშუა ზღვის დიეტა შესაძლოა იყოს სასარგებლო (274-277). კვლევაში რომელიც ადარებდა ხმელთაშუა ზღვის დიეტას (ხილის, ბოსტნეულის, კაკლის, ზეთუნის ზეთის მაღალი შემცველობით) ტრადიციულ დაბალციხიმოვან დიეტას, პაციენტებს ხმელთაშუა ზღვის დიეტის ჯგუფში აღენიშნებოდა წონის მეტი კლება, უფრო დაბალი არტერიული წნევა, გაუმჯობესებული ინულირეზისტენტობა, ანთებითი მარკერების და ენდოთელური დისფუნქციის უფრო დაბალი მაჩვენებლები ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში.

- დმჰშ (დიეტური მიდგომა ჰიპერტენზიის შესაჩერებლად)-დიეტა (DASH diet), რომელიც გულისხმობს სუფრის მარილის მიღების შეზღუდვას 2400 მგ-დე და რძის პროდუქტების უფრო მეტი რაოდენობით მიღებას, აღმოჩნდა უფრო ეფექტური ვიდრე ტრადიციული დაბალციხიმოვანი დიეტა ტრიგლიცერიდების დონის, დიასტოლური წნევის და უზმოდ გლიკემიის დონის შესამცირებლად, წონის კლების კონტროლის შემდეგაც კი (278).
- დიეტამ დაბალი გლიკემიური ინდექსით შესაძლოა გააუმჯობესოს გლიკემია და დისლიპიდემია (279). დიეტა დაბალი გლიკემიური ინდექსით/გლიკემიური დატვირთვით ცვლის რაფინირებულ მარცვლეულს არარაფინირებულთ, ხილით და ბოსტნეულით, და აგრეთვე კრძალავს მაღალ გლიკემიურ სასმელებს. ასეთი დიეტა შესაძლოა ეფექტური იყოს პაციენტებისათვის მეტს-ით.

1.5.3 ვარჯიში

ვარჯიში, წონის კლების გარდა, სასარგებლოა იმიტაც რომ სელექციურად ამცირებს აბდომინურ სიმსუქნეს, განსაკუთრებით ქალებში (280). მიმდინარე გაიდლაინები რეკომენდაციას იძლევიან რეგულარული და ზომიერი ფიზიკური ვარჯიშის სასარგებლოდ. სტანდარტულად რეკომენდებულია დღეში მინიმუმ 30 წუთიანი საშუალო ინტენსივობის ვარჯიში (მაგ. სწრაფი სიარული). ფიზიკური აქტივობის დონის გაზრდა იძლევა დამატებით სარგებელს (281).

1.5.4 ორალური ჰიპოგლიკემიური პრეპარატები

- მეტფორმინმა შეიძლება შეაფერხოს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარება პაციენტებში დარღვეული ტოლერანტობით გლუკოზის მიმართ. დიაბეტის პრევენციის პროგრამის კვლევაში მეტფორმინი, დიეტა და ფიზიკური ვარჯიში ასოცირებული იყო დიაბეტის განვითარების რისკის 31%-იან შემცირებასთან პლაცებოსთან შედარებით (სამი წლის მანძილზე დიაბეტი განვითარდა 22%-ში; პლაცებოს ჯგუფში კი 29%-ში). თუმცა, მეტფორმინი აღმოჩნდა

ნაკლებად ეფექტური ვიდრე ცხოვრების წესის ინტენსიური მოდიფიკაცია (22% 14%-ს საწინააღმდეგოდ) (270). ორივე ჩარევა, მეტფორმინით მკურნალობა და ცხოვრების წესის მოდიფიცირება, ეფექტური აღმოჩნდა მეტს-ის პრევენციის თვასაზრისით (282). გაერთიანებული სამეფოს დიაბეტის პროსპექტულ კვლევაში (UKPDS) მეტფორმინით მკურნალობა ასოცირებული იყო დაიბეტთან დაკავშირებული საბოლოო შედეგების (უეცარი სიკვდილი, ჰიპო/ჰიპერგლიკემიასთან დაკავშირებული სიკვდილი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, სტენოკარდია, გულის უკმარისობა, ინსულტი, კიდურების ამპუტაცია და რეტინოპათია) და ნებისბიური მიზეზის გამო სიკვდილობის (ტრადიციულ თერაპიასთან შედარებით) მნიშვნელოვან შემცირებასთან (283).

- თიაზოლიდინდიონებს ასევე შეიძლება გააჩნდეთ პროტექტიული თვისებები. DREAM (დიაბეტის შემცირება - რამიპრილის და როსიგლიტაზონის კვლევა) კვლევაში როსიგლიტაზონი 8 მგ/დღეში სამი წლის მანძილზე ამცირებდა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ახალი შემთვევების სიხშირეს 60%-ით იმ პაციენტებში, რომლებსაც საწყის ეტაპზე აღენიშნებოდა უზმოდ დარღვეული გლიკემია ან ტოლერანტობის დარღვევა გლუკოზისადმი (284). მაგრამ უცნობია შენარჩუნდა თუ არა ეს შედეგი პრეპარტის მიღების შეწყვეტის შემდეგ. ასევე არ არსებობს მყარი მონაცემები რომ თიაზოლიდინდიონები ამცირებენ კარდიოვასკულურ საბოლოო შედეგებს, განსაკუთრებით პაციენტებში მეტს-ით. ასევე აღსანიშნავია რომ როსიგლიტაზონი შეიძლება ასოცირებული იყოს მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების მომატებულ სიხშირესთან. არ არსებობს გლიკემიური კონტროლის სამიზნე ციფრები მეტს-ით დაავადებულ პაციენტებში და რომლებსაც არ აქვთ შაქრიანი დიაბეტი. მიმდინარე რეკომენდაციები გულისხმობს უზმოდ დარღვეული გლიკემიის და ტოლერანტობის დარღვევის წონის კლებით მკურნალობას (5-10%-დე საწყისთან შედარებით). ასევე ძალზე მნიშვნელოვანია ზომიერი ფიზიკური დატვირთვა და შესაბამისი დიეტა (დაბალკალორიული, გაჯერებული ცხიმების, ქოლესტერინის და მარტივი ნახშირწყლების დაბალი შემცველობით; ხოლო ხილის, ბოსტნეულის და

არარაფინირებული მარცვლეულის მაღალი შემცველობით). არ არის რეკომენდებული დიაბეტის განვითარების რუტინული ფარმაკოპრევენცია ნებისმიერი პრეპარატით. თუმცა, მეტფორმინი შეიძლება გამოვიყენოთ ზოგიერთ პაციენტებში უზმოდ დარღვეული გლიკემიით ან ტოლერანტობის დარღვევით (285).

1.5.5 კარდიოვასკულური რისკის შემცირება

მოიცავს შემდეგს:

- არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობა
- თამბაქოსთვის თავის დანებება
- გლიკემიური კონტროლი შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში
- ლიპიდური ცვლის მოწესრიგება მოქმედი გაიდლაინების მიხედვით (286, 287).

მმპ-III რეკომენდაციას იძლევა კარდიოვასკულური დაავადებების პროფილაქტიკისათვის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პაციენტებში დსლ სამიზნე ციფრად დავსახოთ < 100 მგ/დლ (2.6 მმოლ/ლ) (238), თუმცა შემდგომმა კვლევებმა დაადასტურა უფრო აგრესიული სამიზნე ციფრების, < 70 მგ/დლ (1.82 მმოლ/ლ), ეფექტურობა. არსებული მტკიცებულებები არ განიხილავენ მეტს-ს კორონარული არტერიების დაავადების ექვივალენტად (288). თუმცა, ერთერთმა სკანდინავიურმა კვლევამ (Scandinavian Simvastatin Survival Study – 4S) აჩვენა, რომ იმ პაციენტებს, რომლებსაც ჰქონდათ მეტს-ის მახასიათებლები (ყველაზე დაბალი კვარტილი მსლ-ს და ყველაზე მაღალი კვარტილი ტრიგლიცერიდების) აღენიშნებოდათ როგორც ყველაზე მაღალი რისკი კორონარული დაავადების ასევე ყველაზე მაღალი სარგებელი სტატინით მკურნალობისას (289, 290).

არაცალსახა მოსაზრებებია იმის შესახებ თუ რამდენად შეიძლება შეამციროს ინსრ-ის განვითარება და პროგრესირება აგფ-ს ინჰიბიტორებმა და ანგიოტენსინ-II რეცეპტორის ბლოკერებმა რომლებიც ფართოდ გამოიყენება არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს. არტერიული ჰიპერტენზიის კონტროლი ძალზე მნიშვნელოვანია შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში. სამიზნე

ციფრი ამ დროს უფრო დაბალია ვიდრე ზოგადად პოპულაციაში და დამოკიდებულია იმაზე აქვს თუ არა პაციენტს თანდართული დიაბეტური ნეფროპათია და პროტეინურია. არ არსებობს მყარი მტკიცებულება, საჭიროა თუ არა იგივე სამიზნე ციფრი გამოვიყენოთ მეტს-ით დაავადებულ პაციენტებში, თუმცა, ექსპერტების აზრით გონივრულია ასეთი სამიზნე ციფრი. ასევე არ არსებობს მყარი მტკიცებულება იმის შესახებ თუ რამდენად ღირებულია აგფ ინჰიბიტორების და ანგიოტენსინ-II რეცეპტორის ბლოკერის გამოყენება არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ მეტს-ით დაავადებულ პაციენტებში რომლებსაც არ აქვთ თანდართული კარდიოვასკულური დაავადება ან შაქრიანი დიაბეტი.

1.5.6 ახალი ტექნოლოგიები: ლეპტინით მკურნალობა

ლეპტინი იყო პირველი აღმოჩენილი ადიპოკინი (ცხიმოვანი ქსოვილიდან წარმოქმნილი ჰორმონი). ეს აღმოჩენა იყო ახალი შეხედულებების მაუწყებელი, კერძოდ, იმის რომ ცხიმოვანი ქსოვილი არ არის მხოლოდ ენერჯის პასიური დეპო, არამედ ენდოკრინული ორგანო. სამწუხაროდ, ლეპტინი არ აღმოჩნდა ეფექტური სიმსუქნის სამკურნალოდ, რადგანაც ასეთ პაციენტებს აქვთ ენდოგენური ლეპტინის მაღალი დონე (291), როგორც მომატებული ცხიმოვანი ქსოვილის მახასიათებელი, და არ პასუხობენ ეგზოგენურ ლეპტინზე (292). ანალოგიურად, ინსრ-ით პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰიპერინსულინემია, არ არის ეფექტური ინსულინი. შემდგომში ლეპტინით მკურნალობა გამოყენებულ იქნა ლიპოდისტროფიის, რომელიც ხასიათდება ლეპტინის უკმარობით, სამკურნალოდ. გამომდინარე იქიდან რომ ლეპტინი წარმოიქმნება ადიპოციტებში და ასეთ პაციენტებს აღენიშნებათ ცხიმოვანი ქსოვილის დეფიციტი, ლიპოდისტროფიულ პაციენტებს აქვთ ლეპტინის ძალიან დაბალი დონე. პირველი პაციენტის მკურნალობა განხორციელდა 2000 წელს მდგომარეობის მკვეთრი გაუმჯობესებით. მომდევნო 13 წელი ლეპტინით ჩანაცვლებითმა მკურნალობამ ასეთ პაციენტებში შეამცირა საკვების მიღება ნახევრად (293, 294), გააუმჯობესა ძირითადი მეტაბოლური დარღვევები, მათ შორის ინსრ (294-296) და დიაბეტი (297, 298). ლეპტინით ჩანაცვლებითი მკურნალობა ლიპოდისტროფიების დროს ამცირებს ჰიპერტრიგლიცერიდემიას და დსლ

დონეს, მაგრამ არ ცვლის მსლ დონეს. გარდა ამისა, ის ამცირებს ექტოპიურ ლიპიდურ დეპოს, მათ შორის ამცირებს კუნთის და ღვიძლის ტრიგლიცერიდებს (294), და ასევე ამცირებს არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის შეფასების პათოლოგიურ ქულას (299). ლექტინი აუმჯობესებს აგრეთვე რეპროდუქციულ სტატუსს მალუთეინიზირებელი ჰორმონის სეკრეციის აღდგენის ხარჯზე (300).

ინსულინის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულების იმუნური თერაპია
ტიპი B ინსრ-ბა განპირობებულია მოციროკულირე აუტოანტისხეულებით ინსულინის რეცეპტორის მიმართ. შედეგად ვიღებთ უკიდურეს ინსრ-ას და ჰიპერგლიკემიას რომელიც რეფრაქტორულია ეგზოგენური ინსულინის ძალიან მაღალი დოზების მიმართ (20.000 ერთ-დე დღეში).

2010 წლიდან დაიწყო მკურნალობა მონოკლონური ანტისხეულებით რომლებიც ანადგურებენ აუტოანტისხეულებს ინსულინის რეცეპტორის მიმართ (301). მეორე მიდგომა არის პულსური სტეროიდოთერაპია რომელიც თრგუნავს ანტისხეულების წარმოქმნას. მესამე მიდგომას წარმოადგენს იმუნოდეპრესანტების მცირე დოზით გამოყენება. პაციენტის მდგომარეობის სიმძიმის გათვალისწინებით, გამოიყენება მონო ან კომბინირებული თერაპია.

1.6 ინსულინრეზისტენტობა და მეტაბოლური სინდრომი როგორც სოციალურ-ეკონომიური პრობლემა

მეტს-ის გავრცელება საქართველოში შეადგენს 23.16%-ს (9). პაციენტებს მეტს-ით სამჯერ უფრო მეტი აქვთ მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ინსულტის განვითარების რისკი და ორჯერ უფრო მეტია სიკვდილის რისკი ამ დაავადებებისგან ვიდრე ამ სინდრომის გარეშე. მათ ასევე 5-ჯერ უფრო მეტი აქვთ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკი.

სიმსუქნის გავრცელებამ მიაღწია ეპიდემიურ პროპორციებს და მისი სიხშირე და ეკონომიური ტვირთი სულ უფრო იზრდება (302). ზრდასრულთა სიმსუქნემ აშშ-ში თითქმის გასამმაგდა 15%-დან (1970-იანი წლები) 39.5%-დე საშუალო ასაკის მოზრდილებში (2012 წელი) (303). კიდევ უფრო საგანგაშოა ის ფაქტი რომ იგივე პერიოდში მოხდა მოზარდთა სიმსუქნის სიხშირის გასამმაგება (5%-დან 17%-დე) (303).

ინსრ წარმოადგენს გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და კორონარული არტერიების დაავადების განვითარების ზოგად საფუძველს. სიმსუქნის სიხშირის ზრდასთან ერთად იზრდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების სიხშირე. ამჟამად აშშ-ში მისი სიხშირე შეადგენს ზრდასრული მოსახლეობის 8.3%-ს (10). აშშ-ში შაქრიანი დიაბეტი წარმოადგენს სიკვდილის მეშვიდე ძირითად მიზეზს. გლობალურად, იმ 200 მილიონი დაავადებული პაციენტებისგან 80% დაიღუპება კარდიოვასკულური დაავადების გამო. შაქრიანი დიაბეტი არის თირკმელების ტერმინალური დაავადების და სიბრძავის წამყვანი მიზეზი აშშ-ში. პაციენტებს შაქრიანი დიაბეტით აქვთ გულის დაავადებისა და ინსულტის განვითარების გაცილებით მეტი რისკი; ასევე მაღალია ნეიროპათიის და განგრენის განვითარების რისკი.

კორონარული არტერიების დაავადება არის სიკვდილობის წამყვანი მიზეზი აშშ-ში და უმრავლეს განვითარებულ ქვეყნებში. აშშ-ში კორონარული არტერიების დაავადება იწვევს 1.5 მილიონ მიოკარდიუმის ინფარქტს ყოველწლიურად და აქედან ერთი მესამედი ფატალურია. კორონარული არტერიების დაავადების ეკონომიკური ტვირთი აშშ-ში შეადგენს \$60 მილიარდს.

ინსრ-თან დაკავშირებული სიკვდილობა და ავადობა მოიცავს აგრეთვე შემდეგს :

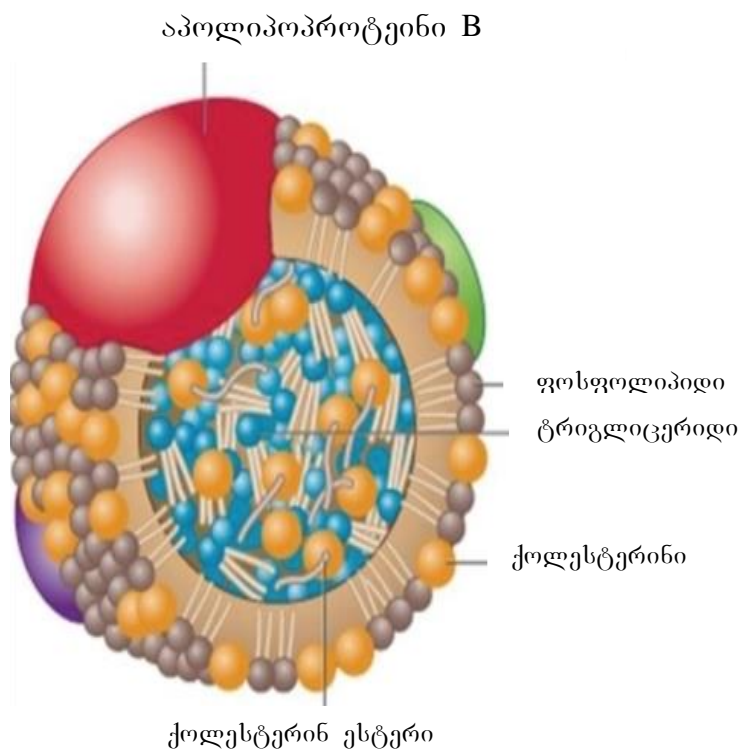
- პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომი – უშვილობა, მენსტრუალური დარღვევები, ანდროგენების სიჭარბე
- იშვიათი დაავადებები – ლიპოდისტროფიები (ღვიძლის ციროზი არის ავადობის და სიკვდილობის ძირითადი მიზეზი).

1.7 აპო B და აპო AI-ს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური ასპექტები და კარდიოვასკულური რისკი

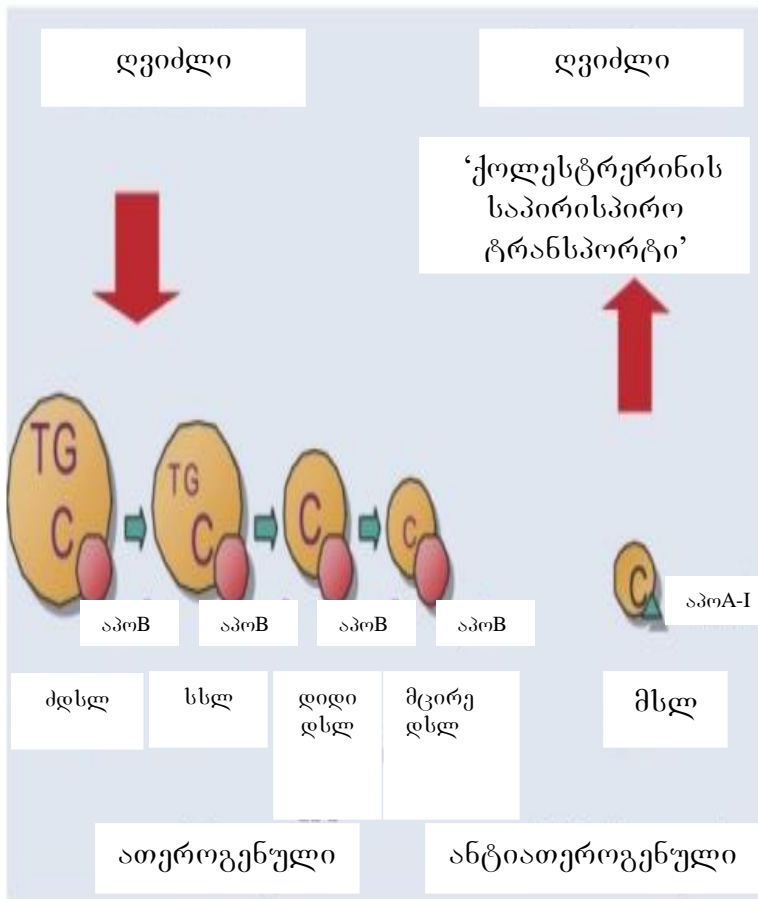
1.7.1 აპოB-ს პროდუქცია, ცირკულაცია და განაწილება

აპო B-100 პროდუცირდება ღვიძლში და აპო B-48 ნაწილაკში (304, 305). აპო B-100 არის ძირითადი პროტეინი პლაზმაში აპო B-48-თან შედარებით, რომელიც გეხვდება პლაზმაში უმნიშვნელო რაოდენობით პოსტპრანდიულ მდგომარეობაშიც კი. ძირითადად, აპოB-ს 90%-ზე მეტი სისხლში გეხვდება დსლ-ში. აპოB ასევე გეხვდება ძდსლ-ში, საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინში (სსლ-ში), დიდ და მცირე დსლ-ში, თითო მოლეკულით ყოველ ზემოთჩამოთვლილ ნაწილაკში (306) (სურათები 4-5).

აღსანიშნავია, რომ აპოB არ გეხვდება მსლ-ის ნაწილაკებზე. გამომდინარე აქედან, აპო B ასახავს პოტენციურად ათეროგული ნაწილაკების საერთო რაოდენობას. ეს პრინციპულად განასხვავებს მას არა-მსლ-გან რომელიც ასახავს ქოლესტერინის საერთო მასას. აპო B ხელს უწყობს ქოლესტერინის და ტრიგლიცერიდების სტაბილობას და ტრანსპორტს პლაზმაში (307). აპო B-მ შეიძლება მოახდინოს ათეროსკლეროზული პროცესის პროვოცირება, რადგანაც ის შეიძლება “ჩაეჭედოს” კორონარული არტერიების კედელში (305, 308, 309), სადაც ის გადის მოდიფიცირებას, ოქსიდაციას, გლიკოზირებას და შესაბამისად შეაქვს წვლილი ათეროსკლეროზული ფოლაქის ჩამოყალიბებაში. ამ პროცესში ის დსლ-თან ერთად ახდენს არტერიული კედლის ინფილტრაციას. ოქსიდაციის პროცესში მონაწილეობენ ბევრი ფაქტორები, როგორცაა მოლეკულების ადჰეზია, ციტოკინები, ზრდის ფაქტორები, რაც იწვევს ანთებას და ფოლაქის ზრდას სანამ არ მოხდება ამ პროცესების ნეიტრალიზება მსლ-თან შებოჭილ აპო A-I-ს მიერ.



სურათი 4. აპოლიპოპროტეინი B ბირთვში მოთავსებულ ნეიტრალურ ლიპიდებთან.



სურათი 5. აპოB და აპო A-I-ის ტრანსპორტის სქემატური განსაზღვრა

TG – ტრიგლიცერიდი; C – ქოლესტერინი; აპოB – აპოლიპოპროტეინი B;

აპოA-I – აპოლიპოპროტეინი A-I; მსლ – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი;

ძღსლ – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; სსლ – საშუალო სიმკვრივის

ლიპოპროტეინი; დსლ – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; (ადაპტირებული *Walldius G,*

Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy- a review of the evidence. Journal of Internal Medicine.2006; 259:493-519-დან).

როგორც სურათიდან ჩანს, ყოველ ძღსლ-ის, სსლ-ის, დიდი დსლ-ის და მცირე

დსლ-ის ნაწილაკს აქვს ერთი აპო B-ს მოლეკულა. გამომდინარე აქედან, აპო B-ს

საერთო რაოდენობა წარმოადგენს პოტენციურად ათეროგენული ნაწილაკების

საერთო რაოდენობას. აპო A-I წარმოადგენს მსლ-ს ნაწილაკების მთავარ

პროტეინს და ის პასუხისმგებელია 'ქოლესტერინის საპირისპირო ტრანსპორტის'

ინიციატორში. ბალანსი აპო-B და აპო-A-I-ს შორის, ანუ აპო-B/აპო-A-I

თანაფარდობა, კარდიოვასკულური რისკის მაჩვენებელია. რაც მეტია

თანაფარდობა, მით მეტია რისკი.

1.7.2 აპო B-ს პლაზმური დონე და თერაპიის სამიზნე ციფრები

აპო B-ს პლაზმური დონე მერყეობს 0.2-დან 3 გ/ლ-მდე. ყველაზე მაღალი დონე აღენიშნებათ პაციენტებს თანდაყოლილი ჰიპერქოლესტერინემიით (310). ანტილიპიდური მკურნალობისას რეკომენდებულია სამიზნე ციფრი < 0.90 გ/ლ საშუალო რისკის მქონე პაციენტთათვის და < 0.80 გ/ლ მაღალი რისკის პაციენტთათვის.

1.7.3 აპო B და კარდიოვასკულური რისკი

ერთერთი პირველი პუბლიკაცია რომელიც შეეხებოდა აპო B და აპო A-ს როლს მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებაში წარმოდგენილი იყო Avogaro-ს მიერ ჯერ კიდევ 1978 წელს (311). მას შემდეგ გამოქვეყნდა მრავალი პუბლიკაცია რომლებიც შეეხებოდა აპო B-ს როლს ათეროგენეზის პროცესში და მის გართულებებში, როგორცაა მიოკარდიუმის ინფარქტი (312-314). მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ რამოდენიმე კვლევაში აპო B-ს აღმოაჩნდა უფრო ძლიერი კავშირი კარდიოვასკულურ რისკთან ვიდრე დსლ-ს (307, 315-320).

აპო B უფრო მჭიდროდ არის დაკავშირებული ინსრ-თან და მეტს-ის კომპონენტებთან ვიდრე დსლ ან არა-მსლ (304, 321, 322). შესაბამისად, პაციენტებში ჰიპერტრიგლიცერემიით და დსლ-ის ნორმალური ან დაბალი დონით (მაგ. მეტს-ით დაავადებულ პაციენტებში), და პაციენტებში მანტიფესტირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, აპო B აღმოჩნდა უმჯობესი ვიდრე არა-მსლ ვასკულური რისკის პრედიქციის თვალსაზრისით.

1.7.4 აპო A-I-ს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური ასპექტები

არსებობენ მსლ ნაწილაკების მრავალი ქვეჯგუფები სხვადასხვა ლიპიდების და აპო-ს შემადგენლობით (304, 305, 323). აპო AI-ს გარდა, არსებობენ სხვა აპოლიპოპროტეინებიც, როგორცაა აპო A-II, აპო A-III, აპო C-III, აპო D და აპო M. აპო A-I არის მთავარი პროტეინი მსლ-ში და ის წარმოადგენს მსლ-ის მეტაბოლიზმს რადგანაც ის გვხვდება თითქმის ექსკლუზიურად მსლ-ს ნაწილაკებში. მსლ-ის გაზომვით ჩვენ ვსაზღვრავთ

ქოლესტერინის “უკუტრანსპორტს”, მსლ-ის მეტაბოლიზმის მთავარ დაცვით ასპექტს.

აპო A-I ახდენს ქოლესტერინის “უკუტრანსპორტის” პროცესის ინიცირებას პერიფერიულ ქსოვილებში. ამის გარდა, აპო A-I-ს აქვს სხვა ფუნქციებიც, მაგ. ანტიანთებითი, ანტიოქსიდაციური, ანტიინფექციური, ანტიპროტეაზული, ანტიაპოპტოზური, და ანტითრომბოზული (304). გარდა ამისა, მას შეუძლია აზოტის ჟანგის პროდუქციის ინიცირება ენდოთელიუმის მიერ. გამომდინარე აქედან, აპო A-I-ის დონის გაზომვით შესაძლებელია დამატებითი დაცვითი ეფექტების განსაზღვრა გარდა იმისა რაც მოცემულია მსლ დონით.

1.7.5 აპო A-I-ს პლაზმური დონე და თერაპიის სამიზნე ციფრები

აპო A-I-ს პლაზმური დონე მერყეობს 0.1-დან 3 გ/ლ-მდე. ნორმატიული მაჩვენებლები გამოქვეყნდა ჯერ კიდევ 1996 წელს Contois et al. – მიერ (324). ახასიათებს მცირე ვარიაცია საკვების მიღებასთან მიმართებაში (325). ნორმაში ქალებს აქვთ აპო A-I-ს 0.1 - 0.3 გ/ლ-ით მეტი კონცენტრაცია ვიდრე მამაკაცებს, ისევე როგორც მსლ-ის. თუმცა ძალიან ცოტაა პუბლიკაცია იმის შესახებ თუ რა უნდა ჩაითვალოს ნორმალურ მაჩვენებლად. სავარაუდოდ, ეს მაჩვენებელი უნდა იყოს ახლოს 1 გ/ლ-თან ან ოდნავ მაღლა. დღემდე არ არსებობს მყარი მტკიცებულება იმის შესახებ თუ რა ციფრების შემდეგ იმატებს კარდიოვასკულური რისკი. ასევე არ არსებობს მყარი მტკიცებულება სამიზნე ციფრების შესახებ.

1.7.6 აპო A-I და კარდიოვასკულური რისკი

ჯერ კიდევ 1978-79 წლებში Avogaro et al. კვლევით აჩვენეს რომ აპო A-I ისეთივე სანდო მაჩვენებელია მიოკარდიუმის ინფარქტის პრედიქციის თვალსზრისით როგორც სხვა ლიპიდები 50 წლამდე ასაკში (311, 326), მაგრამ 60 წლის ზევით აპო A-I იყო უკეთესი პრედიქტორი. მრავალმა კვლევამ აჩვენა შებრუნებული დამოკიდებულება მიოკარდიუმი ინფარქტსა და აპო A-I-ს შორის (304, 315, 327-330).

ეპიკ-ნორფოლკის კვლევამ (331) აჩვენა რომ მსლ-ის მაღალი დონე მისი ნაწილაკების მომატებული ზომების გამო ასოცირებულია მომატებულ და

არა შემცირებულ კარდიოვასკულურ რისკთან. აპო A-I-ს მაღალი კონცენტრაცია კი არ იყო ასოცირებული მომატებულ რისკთან. გაკეთდა დასკვნა, რომ აპო A-I-ს ასოცირება კარდიოვასკულურ რისკთან დამოუკიდებელია მსლ-ის ზომისაგან. გამოითქვა ვარაუდი რომ დიდი ზომის მსლ-ის კარდიოპროტექციული როლი დაკავშირებულია უფრო მჭიდროდ აპო A-I-ს კონცენტრაციასთან ვიდრე უშუალოდ მსლ-ს ზომასთან.

1.8 აპოB, აპოA-I, აპოB / აპოA-I თანაფარდობის გამოყენება ტრადიციული ლიპიდების საპირისპიროდ: მეთოდოლოგიური დადებითი და უარყოფითი მხარეები

1.8.1 მეთოდოლოგიური პრობლემები სხვადასხვა ლიპიდებთან მიმართებაში

დსლ-ს განსაზღვრის ყველაზე ხშირი მეთოდი მსოფლიოში არის ფრიდვალდის ფორმულის გამოყენება (332). თუმცა შეცდომები ხშირია და დაკავშირებულია მეთოდოლოგიურ პრობლემებთან. მაგ., ფრიდვალდის ფორმულა $დსლ = სქ - მსლ - ტრიგ/5$ არ არის სარწმუნო როდესაც ტრიგლიცერიდების დონე აღემატება 3.5 – 4 მმოლ/ლ, პაციენტებში მესამე ტიპის ჰიპერლიპოპროტეინემიით, ქილომიკრონემიით, ან კვების შემდეგ აღებულ სისხლში (333, 334). შედეგი შეიძლება იყოს ცრუდადებითი (2–17%-ს ფარგლებში) ან ცრუუარყოფითი (12–15%-ს ფარგლებში) თუ ტრიგლიცერიდების დონე არის ძალიან დაბალი ან > 4 მმოლ/ლ (350 მგ/დლ). ამით შეიძლება შეიქმნას პრობლემა როგორც კლინიცისტისთვის ასევე პაციენტისთვის, რადგანაც პაციენტი შეიძლება მოხდეს შეცდომით ან მაღალი ან დაბალი რისკის მქონე ჯგუფში. შეიქმნა ახალი ეგრეთ წოდებული დსლ-ს განსაზღვრის პირდაპირი მეთოდები, რომლებიც არიან ჰომოგენური მეთოდები და არ საჭიროებენ წინასწარი სეპარაციის ეტაპს (ულტრაცენტრიფუგირება) ან მანუალურ მანიპულაციას დსლ-ს განსაზღვრისთვის (334, 335). თუმცა ისინი ჯერ-ჯერობით არ არიან საერთაშორისო მასშტაბით სტანდარტიზებული, როგორც აპოლიპოპროტეინები.

პრაქტიკულ პრობლემას მსლ-ის განსაზღვრისას წარმოადგენს შედეგების ცუდი კორელაცია სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით; და ეს კორელაცია უფრო სუსტია ვიდრე დსლ-ის განსაზღვრისას (334, 336). შესაბამისად, პრობლემებია არა-მსლ-ის განსაზღვრისას (ძირითადად მსლ-ის განსაზღვრისას დაშვებული შეცდომების გამო).

არა-მსლ-ს განსაზღვრას გააჩნია ის უპირატესობა დსლ-თან (ფრიდვალდის ფორმულით) რომ ის არ საჭიროებს უზმოდ ყოფნას, რაც აუცილებელია ტრიგლიცერიდებისთვის (337). გარდა ამისა, არა-მსლ შეიცავს ქოლესტერინს

ყველა ათეროგენული ფრაქციიდან (ძღსლ, სსლ, და ღსლ სხვადასხვა ფორმები) და განსაზღვრავს ქოლესტერინის საერთო რაოდენობას.

1.8.2 აპოლიპოპროტეინების განსაზღვრის მეთოდოლოგიური უპირატესობები: (323, 336, 338)

- აპოB და აპოA-I-ს განსაზღვრის მეთოდები სტანდარტიზებულია საერთაშორისო მასშტაბით
- აპოB და აპოA-I-ს განსაზღვრის მეთოდოლოგიური ცდომილება შეადგენს < 5%
- უზმოდ ყოფნა არ არის აუცილებელი
- ტრიგლიცერიდების მაღალი დონე არ მოქმედებს შედეგზე
- გაყინული მასალა გამოყენებადია
- აპოB/აპოA-I თანაფარდობა: არ არის ძველი და ახალი სისტემების გამოყენების საჭიროება (მმლ/ლ თუ მგ/დლ)
- აპოB/აპოA-I თანაფარდობა ასახავს ათეროგენული და ანთიათეროგენული ლიპოპროტეინების დისბალანსთან ასოცირებულ რისკს

1.8.3 აპოB/აპოA-I თანაფარდობა ვასკულურ დაავადებებთან, მეტაბოლურ სინდრომთან და შაქრიან დიაბეტთან მიმართებაში

ბევრი კვლევა მიუთითებს რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა არის უფრო მჭიდროდ დაკავშირებული ათეროსკლეროზთან ვიდრე ტრადიციული ლიპიდები.

ისეთმა კვლევებმა როგორცაა, AMORIS (304, 339, 340), INTERHEART (341), EPIC-Norfolk study (331, 342) და ULSAM (343) აჩვენა, რომ აპოB/apoA-I თანაფარდობა არის მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკის ძლიერი პრედიქტორი.

Andersson et al. (344) (უქსალას მოზრდილების სისხლძარღვების პროსპექტული კვლევა – PIVUS) გამოიკვლიეს კარტოტიდების ათეროსკლეროზული ფოლაქის გაზრცელება ულტრაბგერით. ფოლაქის არსებობა განისაზღვრა როგორც ინტიმა მედიის სისქის გაზრდა მინიმუმ 50%-ით. დადგინდა, რომ

პაციენტებს ფოლაქით აღენიშნებოდა აპოB/აპოA-I თანაფარდობის მნიშვნელოვანი ზრდა.

Schmidt et al. (345) ათეროსკლეროზისა და ინსულინრეზისტენტობის კვლევით (AIR study) დააგინეს რომ ყველა ბაზისურ ცვლადებთან შედარებით მხოლოდ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა და შრატის ინსულინი იყო მნიშვნელოვნად დაკავშირებული ინტიმა მედია სისქის პროგრესირების ტემპთან, რაც მიუთითებს იმ ფაქტზე რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა არის ათეროსკლეროზის პროგრესირების ტემპის მნიშვნელოვანი პრედიქტორი კლინიკურად ჯანმრთელი საშუალო ასაკის მამაკაცებში მეთვალყურეობის ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში.

Junyent et al. (346) შეამოწმეს კაროტიდების ინტიმა მედია სისქე და ათეროსკლეროზული ფოლაქის არსებობა კლასიკურ რისკ ფაქტორებთან და აპოB და აპოA-I-თან მიმართებაში 131 ჯანმრთელ პაციენტში ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით და 190 პაციენტთან საკონტროლო ჯგუფში (ასაკისა და სქესის შესაბამისობით). მულტიცვლადურმა რეგრესულმა ანალიზმა ყველა რისკ ფაქტორის ჩათვლით აჩვენა, რომ კაროტიდების ინტიმა მედია სისქესთან დამოუკიდებლად ასოცირებულები იყვნენ ასაკი, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, სისტოლური არტერიული წნევა, უზმოდ გლუკოზა, კარდიოვასკულური დაავადების ოჯახური ანამნეზი და სქ/მსლ თანაფარდობა. მათ შორის ყველაზე ძლიერი დეტერმინანტი იყო აპოB/აპოA-I თანაფარდობა.

როგორც ბავშვებში, ასევე მოზრდილებში სიმსუქნე, განსაზღვრული სმი-ით ან წელის გარშემოწერილობით, პირდაპირ დამოკიდებული იყო აპოB და აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან და უკუდამოკიდებული აპოA-I-თან (347-349). ერთერთ შვედურ კვლევაში Wallenfeldt et al. (350) შეისწავლეს დამოკიდებულება ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის დარღვევებს შორის 58 წლის 338 ჯანმრთელ მამაკაცში მეტაბოლური სინდრომის მანიფესტაციით. მათ ვისაც ჰქონდა აპოB/აპოA-I თანაფარდობა > 0.74 აღენიშნებოდათ, მიუხედავად არტერიული წნევისა და თამბაქოს მოხმარებისა, კაროტიდების ინტიმა მედია სისქის პროგრესირება 3 წლის მანძილზე. ნათელი გახდა, რომ კაროტიდების ინტიმა მედია სისქის განსაზღვრა არის ათეროსკლეროზის დინამიური პროგრესირების არაინვაზიური, მარტივი, და მგრძნობიარე

მეთოდი; აპოB/აპოA-I თანაფარდობა კი არის არტერიების კედელში ამ ათეროსკლეროზული ცვლილებების ძლიერი პრედიქტორი. აპოB/აპოA-I თანაფარდობა > 0.74 -ზე იპყრობს ექიმის ყურადღებას ანტილიპიდური მკურნალობის დაწყების თაობაზე.

ერთერთ იაპონურ კვლევაში (351), შეადარეს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებული 66 პაციენტი კაროტიდული ათეროსკლეროზით საკონტროლო ჯგუფთან (66 პაციენტი კაროტიდული ათეროსკლეროზის გარეშე). დადგინდა რომ აპოB და ინსულინრეზისტენტობის კომბინაცია არის კაროტიდული ათეროსკლეროზის უპირატესი მარკერი დსლ-თან შედარებით ამ კატეგორიის პაციენტებში.

Kim et al (352) შეისწავლეს 757 პაციენტი ინულტით. აღმოჩნდა, რომ კაროტიდების ასიმპტომური სტენოზი, $> 50\%$ და $> 70\%$ -ზე, აღენიშნებოდა პაციენტთა 26.4% და 8.6%-ს შესაბამისად. მულტიცვლადური რეგრესიული ანალიზით დადგინდა, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა და ჰომოცისტეინი კაროტიდული სტენოზის დამოუკიდებელი პრედიქტორები იყო.

კვლევებმა აჩვენეს, რომ ინსრ-ბა მნიშვნელოვნად იყო ასოცირებული აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან, მეტაბოლურ სინდრომთან და ლიპიდურ მაჩვენებლებთან.

Ying et al. გამოიკვლიეს 3.945 კაცი და 2.141 ქალი აბდომინური სიმსუქნით. კვლევაში აჩვენა, რომ კორელაციის კოეფიციენტი აპოB/აპოA-I თანაფარდობასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის იყო უფრო მაღალი ვიდრე დსლ-სა და ინსულინრეზისტენტობას შორის ორივე სქესში (მეტი განსხვავებით ქალებში). ორივე, დსლ და აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, იყო მეტს-ის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორი, და აპოB/აპოA-I თანაფარდობა იყო უფრო ძლიერი ამ თვალსაზრისით (353).

Belfki et al. დაადგინეს, რომ ტუნისის პოპულაციაში (330 პაციენტი 35-74 წლამდე) აპოB/აპოA-I თანაფარდობა იყო ძლიერ ასოცირებული მეტს-თან, მის ყველა კომპონენტთან, მეტს-ის კომპონენტების მზარდ რაოდენობასთან და ინსულინრეზისტენტობასთან (354). სხვა კვლევაში აჩვენა, რომ პაციენტებს უფრო მაღალი აპოB დონით ჰქონდათ მეტს-ის კომპონენტების უფრო მაღალი პროპორცია იმ პაციენტებთან შედარებით ვისაც ჰქონდა უფრო მაღალი დსლ და აპოB-ს ნორმალური დონე (355).

Enkhma et al. შეისწავლეს ევროპელების და აფრო-ამერიკელების რამოდენიმე ეთნიკური ჯგუფი და შექმნეს კარდიოვასკულური რისკის ქულათა შისტემა, რომელიც აღმოჩნდა მნიშვნელოვნად მომატებული აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ტერტილების მიხედვით. მათ დაასკვნეს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა განსხვავდებოდა ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით და ასოცირდებოდა მეტს-თან ორივე ჯგუფში (356).

Carnevale et al. შეისწავლეს რა 616 პაციენტი ნორმალური ტოლერანტობით გლუკოზის მიმართ, დაასკვნეს რომ ნორმალური ტოლერანტობის და დსლ < 100 მგ/დლ პირობებში, უფრო მაღალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობა ამქდავნებს ათეროგენულ ლიპიდურ პროფილს, ხაზს უსვამს რა დსლ-ს არასაკმარისობას კარდიოვასკულური რისკის განსაზღვრისას. დსლ-ის დამოუკიდებლად, როდესაც აპოB/აპოA-I თანაფარდობა უფრო დაბალია, ლიპიდური ცვლანაკლებად ათეროგენულია. კვლევა აჩვენებს რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, როგორც მინიმუმ, “ავსებს” დსლ-ს ეფექტური კარდიოვასკულური რისკ-პროფილის იდენტიფიცირებაში ასიმპტომურ პაციენტებში ნორმალური გლუკოზოტოლერანტობით (357).

Tamang et al. (358) შეისწავლეს 45 პაციენტი კარდიოვასკულური დაავადებით და 44 ჯანმრთელი პაციენტი როგორც კონტროლი. მათ დაასკვნეს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა კარდიოვასკულური დაავადებების სტატისტიკურად უკეთესი პრედიქტორია ვიდრე ტრადიციული ლიპიდური მაჩვენებლები.

თავი 2. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

2.1 მონაწილე სუბიექტები

ჩვენ გავაანალიზეთ 1522 ევროპეიდული წარმოშობის საქართველოს მოქალაქე, რომლებმაც მიმართეს ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტს (თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის კლინიკური ბაზა) და შპს „მედიკორს“ (თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკური ბაზა), სამედიცინო შემოწმებისთვის 2012-2013 წლებში. სუბიექტები იყვნენ მამაკაცები და არა-ორსული ქალები ასაკით 18-დან 80 წლამდე (653 ქალი და 869 მამაკაცი), რომლებმაც გაიარეს სამედიცინო შემოწმება და იყვნენ უზმოდ 8 საათის განმავლობაში. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო: აპოB, აპოA-I, მეტს-ის კომპონენტების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (დსლ), საერთო ქოლესტერინის (სქ) მონაცემების არარსებობა, ყველა შემთხვევა ანამნეზში დიაბეტის არსებობისა, და/ან სუბიექტები, რომლებიც იღებდნენ მედიკამენტებს ამ დაავადების გამო, და/ან სუბიექტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ უზმოდ გლუკოზის დონე ≥ 7 მმოლ/ლ (126 მგ/დლ), და/ან ჭამის შემდეგ გლუკოზის დონე ≥ 11.1 მმოლ/ლ (200 მგ/დლ).

2.2 ანთროპომეტრიული და ლაბორატორიული მონაცემები

სიმაღლის და წონის გამოთვლა ხდებოდა სტანდარტული მეთოდებისა და ტექნიკის გამოყენებით. წელის გარშემოწერილობა (წგ) იზომებოდა ფეხზე დამდგარ მდგომარეობაში დრეკადი ლენტით (სანტიმეტრით) ბოლო ნეკნებსა და თეძოს ძვლის ქედებს შორის გავლებული ხაზის შუა წერტილზე. სხეულის მასის ინდექსი (BMI) გამოითვლებოდა როგორც წონა (კგ) / (სიმაღლე [მ])².

სისტოლური (სწ) და დიასტოლური (დწ) წნევა იზომებოდა ორჯერ, დამჯდარ მდგომარეობაში, სულ მცირე 15-წუთიანი დასვენების შემდეგ. ამ ორი გაზომვის შემდეგ მიღებული მონაცემების საშუალო არითმეტიკული სიდიდე მიიჩნეოდა წნევის მაჩვენებლად, რომელიც შემდეგ გამოიყენებოდა სტატისტიკურ ანალიზში.

ინსულინის სენსიტიურობის ინდექსი გაიზომა თანამედროვე გაუმჯობესებული კომპიუტერული ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი-ინსრ ინდექსით (HOMA2-IR). ვენური სისხლის ნიმუშების აღება ხდებოდა მინიმუმ 8-საათიანი უზმოდ ყოფნის შემდეგ. აპოB და აპოA-I-ს კონცენტრაციები იზომებოდა იმუნოტურბიდიმეტრული მეთოდით როშეს დიაგნოსტიკური აპარატით, როშე/ჰიტაჩის C311 ანალიზატორის გამოყენებით. გლუკოზა იზომებოდა ფერმენტული ჟანგვის შემდეგ გლუკოზა-ოქსიდაზას თანაობისას HUMAN დიაგნოსტიკური აპარატით (გერმანია), HUMALYZER 2000-ის გამოყენებით. საერთო ქოლესტერინის (სქ) დონე იზომებოდა ფერმენტული ჰიდროლიზის და ჟანგვის შემდეგ ფერმენტული კოლორიმეტრული ტესტით ქოლესტერინისთვის, ლიპიდების გაწმენდის ფაქტორით (HUMAN დიაგნოსტიკური აპარატი, გერმანია), HUMALYZER 2000 ანალიზატორის გამოყენებით. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (მსლ) იზომებოდა სხვა ლიპოპროტეინების დალექვის შემდეგ დარჩენილ სუპერნატანტში, ფოსფოტუნგსის მუავის და მაგნიუმის ქლორიდის გამოყენებით და ცენტრიფუგირებით HUMAN დიაგნოსტიკური აპარატით (გერმანია), HUMALYZER 2000 ანალიზატორის გამოყენებით. ტრიგლიცერიდების (ტრიგ) გაზომვა ხდებოდა ფერმენტული ჰიდროლიზის შემდეგ ლიპაზების მეშვეობით, ფერმენტული კოლორიმეტრული ტესტის გამოყენებით ტრიგლიცერიდებისთვის, ლიპიდების გაწმენდის ფაქტორით (დიაგნოსტიკური აპარატი, გერმანია), HUMALYZER 2000 ანალიზატორის მეშვეობით. დსლ ითვლებოდა ფრიდვალდის ფორმულით. როდესაც ტრიგ-ის დონე მეტი ან ტოლი იყო 200 მგ/დლ (2.3 მმოლ/ლ), დსლ -ს კონცენტრაცია განისაზღვრებოდა პირდაპირი მეთოდით HUMALYZER 2000 ანალიზატორით. ინსულინის გაზომვა ხდებოდა ELISA მეთოდით HUMAN დიაგნოსტიკური აპარატის მეშვეობით (გერმანია), ELISYS UNO ანალიზატორის გამოყენებით.

2.3 მეტაბოლური სინდრომის განმარტება

მეტს-ის (240) განმარტებისთვის გამოიყენებოდა თანამედროვე გაუმჯობესებული მმპ-III (ATP-III) დეფინიცია, როდესაც სამი ან მეტი

კრიტერიუმი იყო წარმოდგენილი ქვემოთ ჩამოთვლილიდან: წელის გარშემოწერილობა (წგ) ≥ 102 სმ მამაკაცებში და ≥ 88 სმ ქალებში; უზმოდ სისხლში გლუკოზა (უგ) ≥ 5.6 მმოლ/ლ (100 მგ/დლ); სისტოლური წნევა (სწ) ≥ 130 მმ. ვ.წყ.სვ. და/ან დიასტოლური წნევა (დწ) ≥ 85 მმ. ვ.წყ.სვ., ან წინათ დიაგნოსტირებული ჰიპერტენზიის მკურნალობის შემთხვევა ანამნეზში; ტრიგლიცერიდების (ტრიგ) კონცენტრაცია უზმოდ ≥ 1.7 მმოლ/ლ (150 მგ/დლ) ან ამ პათოლოგიის მკურნალობის შემთხვევა ანამნეზში; მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (მსლ) კონცენტრაცია უზმოდ < 1.03 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) მამაკაცებში და < 1.30 მმოლ/ლ (50 მგ/დლ) ქალებში ან ამ პათოლოგიის მკურნალობის შემთხვევა ანამნეზში.

2.4 არტერიული ჰიპერტენზიის განმარტება

სუბიექტებს დაესვათ არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოზი, თუ ისინი იღებდნენ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს და/ან აღენიშნებოდათ სისტოლური წნევა ≥ 140 მმ.ვ.წყ.სვ., და/ან დიასტოლური წნევა ≥ 90 მმ. ვ.წყ.სვ., როგორც ეს განსაზღვრულია უკანასკნელ ხანს გამოცემული სისხლის მაღალი წნევის პრევენციის, გამოვლენის, შეფასებისა და მკურნალობის გაერთიანებული ეროვნული კომიტეტის მერვე ანგარიში-ს მიხედვით (JNC-8) (359).

2.5 დისლიპიდემიის განმარტება

სუბიექტებს დაუდგინდათ დისლიპიდემია თუ მათ აღენიშნებოდათ ტრიგლიცერიდების (ტრიგ) დონე უზმოდ ≥ 1.7 მმოლ/ლ (150 მგ/დლ), და/ან უზმოდ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (მსლ) დონე < 1.03 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) მამაკაცებში და < 1.30 მმოლ/ლ (50 მგ/დლ) ქალებში, და/ან უზმოდ საერთო ქოლესტერინის (სქ) დონე ≥ 5.2 მმოლ/ლ (200 მგ/დლ), და/ან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (დსლ) დონე უზმოდ ≥ 4.10 მმოლ/ლ (160 მგ/დლ), და/ან ამ პათოლოგიისთვის განკუთვნილი მედიკამენტების მიღება ანამნეზში.

თავი 3. გამოკვლევები

3.1 აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის კავშირი მეტაბოლურ სინდრომსა და მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონესთან საქართველოს მოსახლეობაში

3.1.1 სტატისტიკური ანალიზი

ყველა ანალიზი შესრულდა IBM SPSS სტატისტიკური პროგრამის გამოყენებით Windows-ისთვის (ვერსია 22.0).

კვლევაში მონაწილე სუბიექტები დაიყო ორ ჯგუფად (მაღალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ჯგუფები). მაღალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ჯგუფი განისაზღვრა როგორც აპოB/აპოA-I თანაფარდობის გენდერ-სპეციფიური უმაღლესი კვარტილი (≥ 0.88 ქალებისთვის და ≥ 1.0 მამაკაცებისთვის), ხოლო დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ჯგუფი - როგორც დანარჩენი სამი კვარტილი (< 0.88 ქალებისთვის და < 1.0 მამაკაცებისთვის). ინსულინ-რეზისტენტობა განისაზღვრა, როგორც გენდერ-სპეციფიური უმაღლესი კვარტილი HOMA2-IR-ისთვის (≥ 2.3 ქალებისთვის და ≥ 2.9 მამაკაცებისთვის).

ჩვენ გამოვიყენეთ Mann-Whitney U ტესტი, რათა შეგვედარებინა შესაბამისი მონაცემები სხვადასხვა სქესის სუბიექტებს შორის, ასევე მეტს-ით და მის გარეშე სუბიექტებს შორის, და მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის მქონე სუბიექტებს შორის. გამოვიყენეთ ჩის კვადრატული (Chi-square) ტესტი მეტს-ისა და ინსრ-ის გავრცელების შესადარებლად მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის მქონე სუბიექტებს შორის, ასევე რათა შეგვედარებინა ირსრ-ის გავრცელება მეტს-ით და მის გარეშე სუბიექტებს შორის.

შესრულდა სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის ანალიზი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის კავშირის დასადგენად მეტს-ის კომპონენტებთან, ასევე მეტს-თან და ინსრ-თან როგორც განსაზღვრებებთან, სხეულის მასის ინდექსთან, საერთო ქოლესტერინთან და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინთან (დსლ) მამაკაცებსა და ქალებში (ასაკის კონტროლით).

შესრულდა ბინარული ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზი, რათა შეგვეფასებინა აპოB/აპოA-I თანაფარდობის კავშირი მეტს-ის კომპონენტებთან, დსლ-თან, მეტს-თან და ინსრ-თან როგორც განსაზღვრებებთან. წელის გარშემოწერილობის (წგ) მაღალი კორელაციის გამო სისტოლურ წნევასთან ($r=0.695$), დიასტოლურ წნევასთან ($r=0.699$), მეტს-სა ($r=0.688$) და HOMA2-IR-თან ($r=0.708$), ასევე წგ-ს კოლინეარულობის პრობლემის გამო ინსრ-თან, ეს ცვლადი მონაცემი არ იქნა შეტანილი რეგრესიის მოდელებში.

პრედიქტორი ცვლადების შერჩევა მოხდა entry (ბლოკური სელექციის) - მეთოდით.

ყველა შესრულებული ტესტისთვის, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიჩნეული იქნა $p < 0.05$.

3.12 შედეგები

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, აპოB, ასაკი, მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტები, უზმოდ ინსულინი (უი), სმი, სქ, დსლ, HOMA2-IR დონეები ყველა აღმოჩნდა მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი, ხოლო მსლ და აპოA-I-ს დონეები მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი იმ სუბიექტებში, რომელთაც ჰქონდათ მეტს და მაღალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობა იმათთან შედარებით, ვისაც არ ჰქონდა მეტს და ჰქონდა დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, ორივე სქესში ($p < .0001$; ასაკისთვის მეტს-ის ჯგუფში ქალებისთვის $p = .008$). ინსრ-ის გავრცელება უფრო მაღალი იყო სუბიექტებში მეტს-ით და მაღალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით იმ სუბიექტებთან შედარებით, ვისაც არ აღენიშნებოდა მეტს და ჰქონდათ დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, ორივე სქესისთვის (ყველა მაჩვენებლისთვის $p < .0001$). მეტს-ის გავრცელება ასევე უფრო მაღალი იყო სუბიექტებში მაღალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით ვიდრე მათში, ვისაც აღენიშნებოდა დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, ორივე სქესში ($p < .0001$) (ცხრილები 3-6).

კვლევაში მონაწილე სუბიექტები დაყავით 4 ქვეჯგუფად, მეტს-ის კომპონენტების რიცხვიდან გამომდინარე (0, 1, 2, ≥ 3). აღმოვაჩინეთ მზარდი და მნიშვნელოვანი მატება აპოB/აპოA-I თანაფარდობის საშუალო მონაცემებისა,

რომელიც პარალელურად თან სდევდა მეტს-ის კომპონენტების მზარდ რიცხვს, ორივე სქესის სუბიექტებში ($p < .0001$) (ჰისტოგრამა 1).

ცხრილი 3. მასხასიათებლები სუბიექტებში მეტს-ით და მის გარეშე (ქალები)

N = 653	მეტს-ის გარეშე		მეტს-ით		
ქალები n (%)	463(70.9)		190(29.1)		
ასაკი	46	±18	50	±16	.008
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	0.62	±0.17	0.93	±0.29	<.0001
აპოA-I (გ/ლ)	1.05	±0.31	1.04	±0.53	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.65	±0.22	0.97	±0.39	<.0001
სწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	114	±11	142	± 20	<.0001
დწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	73	±7	94	± 9	<.0001
წგ (სმ)	78	±9.6	98	±8	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	22.8	±3.72	33.1	±5.98	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.49	±0.18	1.19	±0.19	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.60	±0.40	3.07	±0.54	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	4.93	±0.65	6.30	±0.5	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	8.43	±4.11	26.8	±12.25	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.61	±0.13	1.96	±0.34	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.19	±0.60	5.10	±0.62	<.0001
HOMA2-IR	1.22	±0.5	3.45	±1.5	<.0001
ინსრ n (%)	20	(4.3)	141	(74.2)	<.0001*

მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალოს ± სტანდარტული შეცდომა

Mann-Whitney U ტესტი განხორციელდა იმისათვის რომ შეგვედარებინა მონაცემები სუბიექტებში მეტს-ით და მის გარეშე.

*ჩის კვადრატული ტესტი (Chi-square test) გამოვიყენეთ რომ შეგვედარებინა ინსრ-ის სისშირე სუბიექტებში მეტს-ით და მის გარეშე.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; აპოA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ - დიასტოლური წნევა; წგ- წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ – საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; ინსრ - ინსულინრეზისტენტობა

ცხრილი 4. მასხასიათებლები სუბიექტებში მეტს-ით და მის გარეშე (მამაკაცები)

N = 869	მეტს-ის გარეშე		მეტს-ით		
მამაკაცები n (%)	507(58.3)		362(41.7)		
					P-Value
ასაკი	42	±18	48	±16	<.0001
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	0.72	±0.15	1.03	±0.30	<.0001
აპოA-I (გ/ლ)	1.03	±0.34	1.01	±0.54	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.74	±0.25	1.04	±0.38	<.0001
სწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	127	±17.6	164	± 24	<.0001
დწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	81	±10.2	100.5	± 14.8	<.0001
წგ (სმ)	84.7	±7.4	103	±11.8	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	24.8	±4.7	33	±7.1	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.29	±0.17	1.04	±0.20	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.67	±0.46	3.59	±0.72	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	5.10	±0.46	6.03	±0.62	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	9.73	±4.67	23.21	±10.03	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.72	±0.27	2.40	±0.45	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.50	±0.60	5.40	±0.69	<.0001
HOMA2-IR	1.33	±0.53	3.03	±1.28	<.0001
ინსრ n (%)	11	(2.2)	199	(55)	<.0001*

მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალოს ± სტანდარტული შეცდომა

Mann-Whitney U ტესტი განხორციელდა იმისათვის რომ შეგვედარებინა მონაცემები სუბიექტებში მეტს-ით და მის გარეშე.

*ჩის კვადრატული ტესტი (Chi-square test) გამოვიყენეთ რომ შეგვედარებინა ინსრ-ის სისშირე სუბიექტებში მეტს-ით და მის გარეშე.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; აპოA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ - დიასტოლური წნევა; წგ- წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ – საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; ინსრ - ინსულინრეზისტენტობა

ცხრილი 5. მახასიათებლები სუბიექტებში მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით (ქალები)

N = 653	დაბალი თანაფარდობა		მაღალი თანაფარდობა		
ქალები n(%)	489(74.9)		164(25.1)		
ასაკი	46	±18	47	±15	P-Value NS
აპოA-I (გ/ლ)	1.11	±0.64	0.96	±0.31	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.64	±0.20	1.05	±0.38	<.0001
სწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	116	±13.4	141	±20.7	<.0001
დწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	74	±9.1	87	±11.5	<.0001
წგ (სმ)	80	±10.7	96	±11	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	23.45	±4.66	32.69	±6.32	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.47	±0.20	1.21	±0.19	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.64	±0.42	3.02	±0.61	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	5.04	±0.74	6.19	±0.64	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	9.23	±6.13	27.22	±11.93	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.64	±0.21	1.91	±0.33	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.22	±0.60	5.16	±0.58	<.0001
HOMA2-IR	1.32	±0.74	3.51	±1.45	<.0001
მეტს n (%)	66	(13.5)	123	(75)	<.0001*
ინსრ n (%)	34	(7)	128	(78)	<.0001*

მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალოს ± სტანდარტული შეცდომა

Mann-Whitney U ტესტი განხორციელდა იმისათვის რომ შეგვედარებინა მონაცემები სუბიექტებში მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით.

*ჩის კვადრატული ტესტი (Chi-square test) გამოვიყენეთ რომ შეგვედარებინა მეტს-ის და ინსრ-ის სიხშირე სუბიექტებში მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით. აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; აპოA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ - დიასტოლური წნევა; წგ- წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ – საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; ინსრ - ინსულინრეზისტენტობა

ცხრილი 6. მახასიათებლები სუბიექტებში მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით (მამაკაცები)

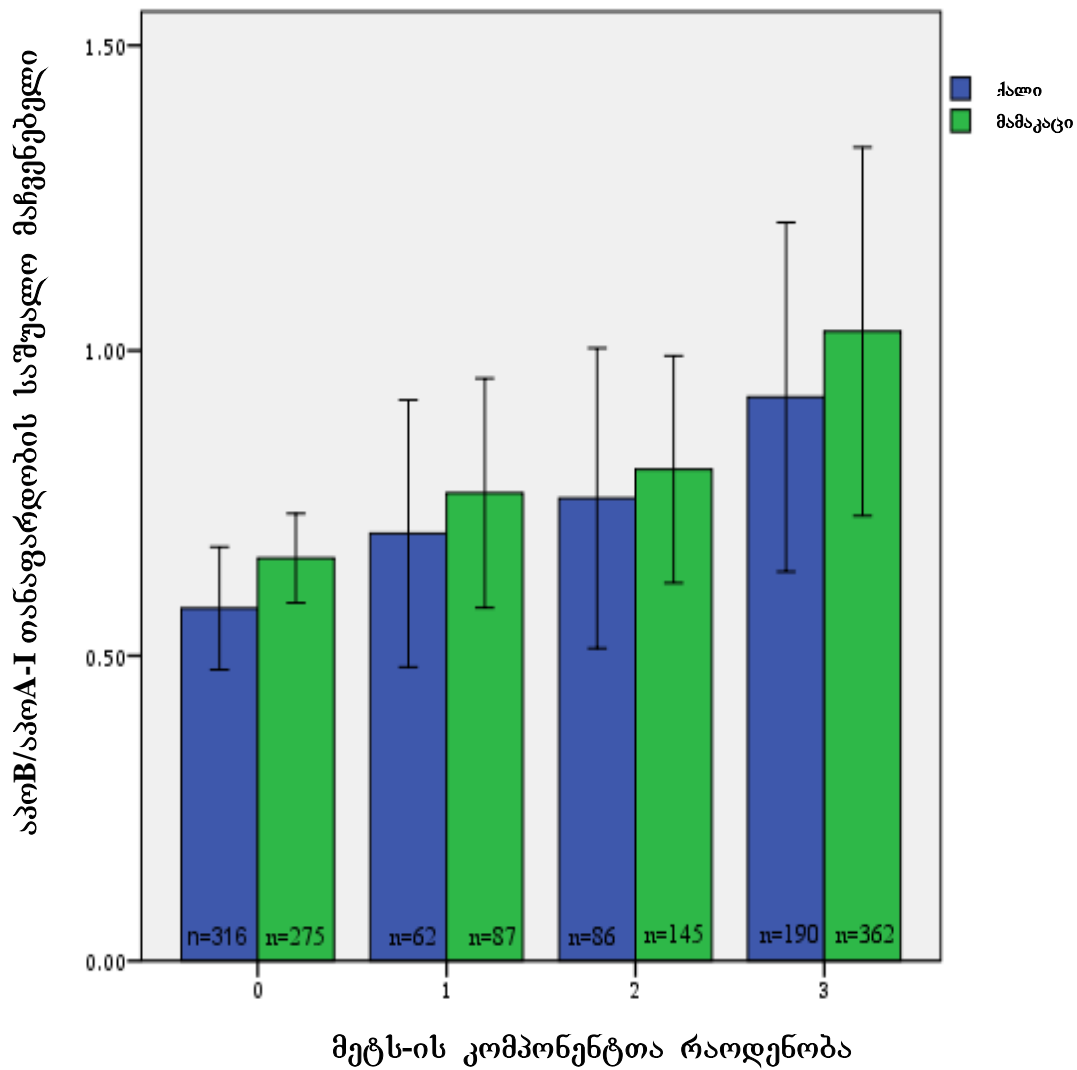
N = 869	დაბალი თანაფარდობა		მაღალი თანაფარდობა		
მამაკაცები n(%)	650(74.8)		219(25.2)		
					P-Value
ასაკი	44	±18	46	± 15.6	<.0001
აპოA-I (გ/ლ)	1.09	±0.47	0.95	±0.29	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.76	±0.28	1.16	±0.35	<.0001
სწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	132	±19.9	172	± 25	<.0001
დწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	84	±12	104	± 16	<.0001
წგ (სმ)	88	±9.7	106	±13	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	25.8	±5.6	35.2	±6.27	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.26	±0.17	0.97	±0.2	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.80	±0.55	3.81	±0.70	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	5.33	±0.63	5.97	±0.69	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	11.85	±6.87	25.73	±10.39	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.86	±0.41	2.44	±0.45	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.65	±0.66	5.55	±0.71	<.0001
HOMA2-IR	1.59	±0.83	3.4	±1.33	<.0001
მეტს n (%)	173	(26.6)	189	(86.3)	<.0001*
ინსრ n (%)	60	(9.2)	150	(68.5)	<.0001*

მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალოს ± სტანდარტული შეცდომა

Mann-Whitney U ტესტი განხორციელდა იმისათვის რომ შეგვედარებინა მონაცემები სუბიექტებში მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით.

*ჩის კვადრატული ტესტი (Chi-square test) გამოვიყენეთ რომ შეგვედარებინა მეტს-ის და ინსრ-ის სიხშირე სუბიექტებში მაღალი და დაბალი აპოB/აპოA-I თანაფარდობით.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; აპოA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ - დიასტოლური წნევა; წგ- წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ – საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; ინსრ - ინსულინრეზისტენტობა



ჰისტოგრამა 1. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის საშუალო მაჩვენებელი სქესისა და მეტს-ის კომპონენტების მიხედვით

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა, მეტს - მეტაბოლური სინდრომი, *n* - სუბიექტთა რაოდენობა
 საშუალოების შედარება განხორციელდა კრუსკალ-ვალის ტესტით (Kruskal-Wallis Test) ($p < .0001$).

აპოB/აპოA-I თანაფარდობის სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის შედეგები მეტს-ის კომპონენტებთან, მეტს-თან და ინსრ-თან როგორც განსაზღვრებებთან, HOMA2-IR-თან, სმი-თან, სქ-თან და დსლ-თან (ასაკის კონტროლით) ნაჩვენებია ცხრილ 7-ში. აპოB/აპოA-I თანაფარდობა დადებით კორელაციაში იყო მეტს-ის კომპონენტებთან, მეტს-თან და ინსრ-თან როგორც განსაზღვრებებთან, HOMA2-IR-თან, დსლ-თან და სქ-თან და უარყოფით კორელაციაში იყო მსლ-თან ორივე სქესის ჯგუფებში (ყველა მონაცემისთვის $p < .0001$).

ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელებმა აჩვენა, რომ ასაკისა და სქესის კონტროლის შემდეგ, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული მეტს-თან (OR=1.86), ინსრ-თან (OR=9.83), დსლ-თან (OR=1.99), მაღალ სწ-თან (OR=3.31), მაღალ დწ-თან (OR=1.64), მაღალ უგ-თან (OR=2.46), მაღალ ტრიგ-თან (OR= 2.52) და დაბალ მსლ-თან (OR=7.08) (ყველა მონაცემისთვის $p < .05$) (ცხრილი 8).

ცხრილი 7. სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის კოეფიციენტები აპოB/აპოA-I თანაფარდობასა და მეტს-ის კომპონენტებს, მეტს-ის და ინსრ-ის როგორც განსაზღვრებების, HOMA2-IR, სმი-ს, დსლ-ს და სქ-ს შორის ორივე სქესში (კონტროლი ასაკით)

	ქალი (n=653)	მამაკაცი (n=869)
სწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	.562**	.636**
დწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	.479**	.605**
წგ (სმ)	.519**	.659**
სმი (კგ/მ ²)	.547**	.543**
მსლ (მმოლ/ლ)	-.534**	-.580**
უგ (მმოლ/ლ)	.595**	.397**
ტრიგ (მმოლ/ლ)	.388**	.500**
დსლ (მმოლ/ლ)	.369**	.601**
სქ (მმოლ/ლ)	.595**	.503**
HOMA2_IR	.681**	.644**
მეტს (განსაზღვრება)	.539**	.566**
ინსრ (განსაზღვრება)	.658**	.568**

** . კორელაცია მნიშვნელოვანია 0.01 დონეზე(ორმაგი).

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; აპოA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ - დიასტოლური წნევა; წგ- წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ – საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; ინსრ - ინსულინრეზისტენობა

ცხრილი 8. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ლოგისტიკური რეგრესიული მოდელები მეტს-ის კომპონენტებთან, მეტს-სა და ინსრ-თან როგორც განსაზღვრებებთან და დსლ-თან (ასაკისა და სქესის კონტროლის შემდეგ)

n = 1522	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
მეტს (განსაზღვრება)	.619	.310	3.980	.046	1.857	1.011	3.413
ინსრ (განსაზღვრება)	2.285	.230	98.863	< .0001	9.830	6.265	15.424
დსლ (მმოლ/ლ)	.687	.159	18.779	< .0001	1.989	1.457	2.714
სწ \geq 130 (მმ.ვ.წყ.სვ.)	1.196	.283	17.847	< .0001	3.306	1.898	5.757
დწ \geq 85 (მმ.ვ.წყ.სვ.)	.496	.242	4.188	.041	1.642	1.021	2.640
უგ \geq 5.6 (მმოლ/ლ)	.900	.228	15.524	< .0001	2.460	1.572	3.849
ტრიგ \geq 1.7 (მმოლ/ლ)	.925	.278	11.045	.001	2.522	1.461	4.351
მსლ < 1.03 for men; < 1.30 for women	1.957	.213	84.627	< .0001	7.077	4.664	10.738

მოდელის Nagelkerke R²: 0.635

OR: ალბათობის კოეფიციენტი, CI - სარწმუნოების ინტერვალი, S.E. – სტანდარტული შეცდომა, B – რეგრესიის კოეფიციენტი, W – ვალდის სტატისტიკა, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა - აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა, სწ - სისტოლური წნევა, დწ - დიასტოლური წნევა, წგ - წელის გარშემოწერილობა, მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, უგ - გლუკოზა უხმოდ, ტრიგ - ტრიგლიცერიდები

3.2 აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის, მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის კავშირი ინსულინრეზისტენტობასთან საქართველოს პოპულაციაში

3.2.1 სტატისტიკური ანალიზი

ყველა ანალიზი შესრულდა IBM SPSS სტატისტიკის პროგრამის გამოყენებით Windows-ისთვის (ვერსია 22.0). ინსრ განისაზღვრებოდა როგორც HOMA2-IR-ის გენდერ-სპეციფიური უმაღლესი კვარტილი, ხოლო ინსულინ-სენსიტიურობა (ინსს) - როგორც დანარჩენი სამი კვარტილი. ჩვენ გამოვიყენეთ Mann-Whitney U ტესტი, რათა შეგვედარებინა რელატიური მონაცემები სხვადასხვა სქესის სუბიექტებს შორის და ინსრ-ულ და ინსს-ურ ინდივიდებს შორის. ჩის კვადრატული (Chi-square) ტესტი გამოვიყენეთ, რათა შეგვედარებინა მეტს-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის სიხშირე სხვადასხვა სქესის ჯგუფებში და ინდივიდებში ინსრ-ით და ინსს-ით. HOMA2-IR-ის კავშირის გამოსავლენად აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან, მეტს-ის კომპონენტებთან, სმი-თან, სქ-თან და დსლ-თან მამაკაცებსა და ქალებში (ასაკის კონტროლით) შესრულდა სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის ანალიზი. შემდგომი ნაწილობრივი კორელაციის ანალიზი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის HOMA2-IR-სთან შესრულდა ორივე სქესის ჯგუფისთვის, ასაკის, მეტს-ის კომპონენტების, სმი-ის, სქ-ის და დსლ-ის მაჩვენებლების კონტროლის შემდეგ.

ინსრ-ის აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან, მეტს-ის კომპონენტებთან და დსლ-თან კავშირის შესაფასებლად განხორციელდა ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზი. HOMA2-IR-ის მაღალი კორელაციის გამო სქ-ს ($r=0.73$), წგ-სა ($r=0.72$) და სწ-თან ($r=0.72$), ეს ცვლადი სიდიდეები არ იქნა ჩართული რეგრესიის მოდელებში. პრედიქტორი ცვლადების შერჩევა განხორციელდა entry (ბლოკური სელექციის) მეთოდით. ინსრ-ის განსაზღვრაში აპოB/აპოA-I თანაფარდობის და მეტს-ის კომპონენტების დამატებითი წვლილის შესაფასებლად გამოყენებული იქნა მრავლობითი ლინეარული რეგრესიის მოდელი (საფეხურებრივი მეთოდი). ყოველი ცვლადის პრედიქტიული

ცხრილი 9. მახასიათებლები სხვადასხვა სქესის ჯგუფებში

	ჯამი (n=1 522)		ქალი (n=653; 43%)		მამაკაცი (n=869; 57%)		P-სიდიდე
ასაკი	45	±18	46	±18	44	±17	.023
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	0.79	±0.3	0.71	±0.3	0.85	±0.3	<.0001
აპოA-I (გ/ლ)	1.06	±0.42	1.07	±0.39	1.06	±0.44	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.81	±0.34	0.74	±0.31	0.86	±0.34	<.0001
სწ (მმ.გ.წყ.სვ.)	134	±26	123	±19	142	±28	<.0001
დწ (მმ.გ.წყ.სვ.)	84	±15	77	±11	89	±16	<.0001
წგ (სმ)	88	±14	83	±13	92	±13	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	27	±7	25	±5.5	28	±7	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.28	±0.3	1.41	±0.2	1.19	±0.2	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.92	±0.7	2.74	±0.5	3.06	±0.7	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	5.42	±0.8	5.33	±0.9	5.49	±0.7	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	14.66	±10.5	13.75	±11.17	15.35	±9.94	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.89	±0.4	1.73	±0.3	2.0	±0.5	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.70	±0.8	4.46	±0.7	4.88	±0.8	<.0001
HOMA2-IR	1.57	±0.50	1.87	±1.36	2.04	±1.24	<.0001
მეტს n (%)	552	(36.3)	190	(29.1)	362	(41.7)	<.0001
აჰ n (%)	742	(48.8)	185	(28.3)	557	(64.1)	<.0001
დისლიპიდემია	783	(51.4)	265	(40.6)	518	(59.6)	<.0001

მონაცემები გამოსახულია საშუალო სიდიდეს ± SD (სტანდარტული შეცდომა).

სხვადასხვა სქესის ჯგუფებს შორის მონაცემთა შესადარებლად გამოვიყენეთ Mann-Whitney U ტესტი. სხვადასხვა სქესის ჯგუფებს შორის მეტს-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის სიხშირის შესადარებლად გამოვიყენეთ ჩის კვადრატული (Chi-square) ტესტი.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა – აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; აპოA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ - დიასტოლური წნევა, წგ- წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ – საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; აჰ - არტერიული ჰიპერტენზია.

ღირებულება შეფასდა ყოველი მოდელიდან მიღებული R^2 სიდიდეების შედარებით.

3.2.2 შედეგები

მანასიათებლები სხვადასხვა სქესის ჯგუფებში მოცემულია ცხრილ 9-ში.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, აპოB, არტერიული წნევის მაჩვენებლები, წგ, სმი, დსლ, უგ, უი, ტრიგ, სქ და HOMA2-IR, მეტს-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის სისშირე - ყველა ეს მონაცემი მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო, მაგრამ მსლ და აპოA-I დონეები მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი იყო მამაკაცებში ქალებთან შედარებით (ყველა მონაცემისთვის $p < .0001$).

ამგვარად, ჩვენ მოვახდინეთ ანალიზის სტრატეგიცირება სქესის მიხედვით. ინსულინრეზისტენტული სუბიექტები ორივე სქესის ჯგუფში იყვნენ უფრო ასაკოვნები და ჰქონდათ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის, აპოB-ს, სისტოლური და დიასტოლური წნევის, წგ, სმი, დსლ, უგ, უი, ტრიგ, სქ და HOMA2-IR-ის უფრო მაღალი საშუალო მაჩვენებლები, ვიდრე ინსულინსენსიტიურ სუბიექტებს. პირიქით, ინსულინრეზისტენტულ სუბიექტებს აღმოაჩნდათ მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი მსლ-ის და აპოA-I-ის დონეები ინსულინსენსიტიურ სუბიექტებთან შედარებით (ყველა მონაცემისთვის $p < .0001$). მეტს-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის სისშირე გაცილებით უფრო მაღალი იყო ინსრ სუბიექტებში (ყველა მონაცემისთვის $p < .0001$) (ცხრილი 10-11). აპოB, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა და დსლ-ის დონეები მნიშვნელოვნად და თანდათანობით მატულობდა HOMA2-IR კვარტილების შესაბამისად (ცხრილი 12).

HOMA2-IR-ის ნაწილობრივი კორელაციის ანალიზის შედეგები აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან, მეტს-ის კომპონენტებთან, სმი, სქ და დსლ-თან მამაკაცებსა და ქალებში ნაჩვენებია ჰისტოგრამა 2-ში. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის შემდგომი ნაწილობრივი კორელაცია განხორციელდა ინსრ-სთან მამაკაცებსა და ქალებში (ჰისტოგრამა 3). აღმოჩნდა, რომ მათ შორის ისევე იყო მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია ($r=0.321$ ქალებში და 0.209 მამაკაცებში, ორივე ჯგუფისთვის $p < .0001$).

ცხრილი 10. მახასიათებლების განსხვავება ინსულინრეზისტენტულ და ინსულინსენსიტიურ ჯგუფებს შორის (ქალებში)

ქალები n (%)	ინსულინ-სენსიტიური	ინსულინ-რეზისტენტული	P-სიდიდე
ასაკი	45.5 ±18.25	50.95 ± 15.07	<.0001
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	0.62 ±0.17	1.0 ± 0.23	<.0001
აპოA-I (გ/ლ)	1.08 ±0.35	1.06 ±0.47	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.65 ±0.22	1.01 ±0.39	<.0001
სწ (მმ.გ.წყ.სვ.)	115 ±12.4	144 ± 18.38	<.0001
დწ (მმ.გ.წყ.სვ.)	74 ±8.28	89 ±11.06	<.0001
წგ (სმ)	79 ±10.36	98 ±7.75	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	23 ±4.04	34.05 ±5.48	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.47 ±0.20	1.20 ±0.18	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.62 ±0.38	3.09 ±0.63	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	5.0 ±0.71	6.30 ±0.53	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	8.24 ±3.31	30.44 ±9.94	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.63 ±0.15	1.97 ±0.37	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.20 ±0.59	5.24 ±0.55	<.0001
მეტს n (%)	49 (10)	141 (87)	<.0001
აჰ n (%)	63 (12.8)	122 (75.3)	<.0001
დისლიპიდემია n (%)	110 (22.4)	155 (95.7)	<.0001

მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალოს ± SD. იმისათვის, რომ შეგვედარებინა მონაცემები ინსულინსენსიტიურ და ინსულინრეზისტენტულ ჯგუფებს შორის, განხორციელდა Mann-Whitney U ტესტი. მეტს-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის სიხშირის შესადარებლად ინსულინსენსიტიურ და ინსულინრეზისტენტულ ჯგუფებს შორის გამოვიყენეთ ჩის კვადრატული (Chi-square) ტესტი. აპოB/აპოA-I თანაფარდობა - აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; ApoA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; ApoB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ- დიასტოლური წნევა, წგ - წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ - საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი² - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; აჰ - არტერიული ჰიპერტენზია. ინსულინსენსიტიური (განსაზღვრული როგორც გენდერ-სპეციფიური პირველი სამი კვარტილი) – HOMA2-IR < 2.3; ინსულინრეზისტენტული (განსაზღვრული როგორც გენდერ-სპეციფიური ზედა კვარტილი) – HOMA2-IR ≥ 2.3.

ცხრილი 11. მახასიათებლების განსხვავება ინსულინრეზისტენტულ და ინსულინსენსიტიურ ჯგუფებს შორის (მამაკაცები)

	ინსულინ-სენსიტიური	ინსულინ-რეზისტენტული	
მამაკაცები n(%)	659(75.8)	210(24.2)	
ასაკი	42.4 ±17.6	52 ±14.65	P-სიდიდე
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	0.76 ±0.19	1.12 ±0.32	<.0001
აპოA-I (გ/ლ)	1.05 ±0.42	1.04 ±0.30	<.0001
აპოB (გ/ლ)	0.78 ±0.30	1.11 ±0.36	<.0001
სწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	133 ±21.77	171 ±23.26	<.0001
დწ (მმ.ვ.წყ.სვ.)	83.5 ±12.04	106 ±13.28	<.0001
წგ (სმ)	87.5 ±9.27	107.9 ±11.43	<.0001
სმი (კგ/მ ²)	25.5 ±5.19	36.58 ±5.39	<.0001
მსლ (მმოლ/ლ)	1.25 ±0.19	0.99 ±0.19	<.0001
დსლ (მმოლ/ლ)	2.81 ±0.57	3.85 ±0.63	<.0001
უგ (მმოლ/ლ)	5.31 ±0.6	6.07 ±0.69	<.0001
უი (მიკროერთ/მლ)	10.82 ±4.99	29.58 ±7.96	<.0001
ტრიგ (მმოლ/ლ)	1.86 ±0.42	2.46 ±0.42	<.0001
სქ (მმოლ/ლ)	4.63 ±0.64	5.64 ±0.65	<.0001
მეტს n (%)	163 (24.7)	199 (94.8)	<.0001
აჰ n (%)	377 (57.2)	180 (85.7)	<.0001
დისლიპიდემია n (%)	313 (47.5)	205 (98)	<.0001

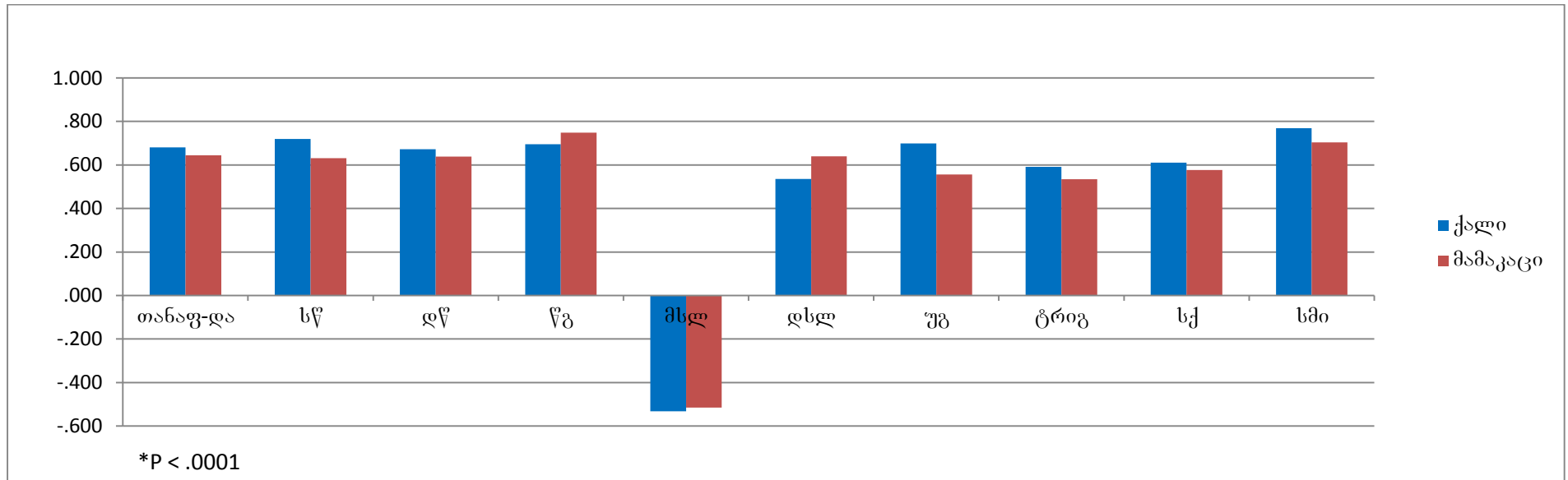
მონაცემები გამოსახულია როგორც საშუალოს ± SD. იმისათვის, რომ შეგვედარებინა მონაცემები ინსულინსენსიტიურ და ინსულინრეზისტენტულ ჯგუფებს შორის, განხორციელდა Mann-Whitney U ტესტი. მეტს-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის სიხშირის შესადარებლად ინსულინსენსიტიურ და ინსულინრეზისტენტულ ჯგუფებს შორის გამოვიყენეთ ჩის კვადრატული (Chi-square) ტესტი. აპოB/აპოA-I თანაფარდობა - აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; ApoA-I - აპოლიპოპროტეინ A-I; ApoB - აპოლიპოპროტეინ B; სწ - სისტოლური წნევა; დწ- დიასტოლური წნევა, წგ - წელის გარშემოწერილობა; სმი - სხეულის მასის ინდექსი; მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; უგ - გლუკოზა უზმოდ; უი - ინსულინი უზმოდ; ტრიგ - ტრიგლიცერიდები; სქ - საერთო ქოლესტერინი; HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი2 - ინსრ; მეტს - მეტაბოლური სინდრომი; აჰ - არტერიული ჰიპერტენზია. ინსულინსენსიტიური (განსაზღვრული როგორც გენდერ-სპეციფიური პირველი სამი კვარტილი) - HOMA2-IR < 2.9; ინსულინრეზისტენტული (განსაზღვრული როგორც გენდერ-სპეციფიური ზედა კვარტილი) - HOMA2-IR ≥ 2.9.

ცხრილი 12. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის შედარება დსლ-თან HOMA2-IR კვარტილებს შორის ქალებსა და მამაკაცებში

სქესი	კვარტილები	სუბიექტები n(%)	აპოB	აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	დსლ
ქალი	1 (<1.0)	163 (25)	0.48	0.52	2.33
	2 (1.0-1.29)	162 (24.8)	0.71	0.62	2.64
	3 (1.30-2.29)	166 (25.4)	0.77	0.71	2.89
	4 (\geq 2.30)	162 (24.8)	1.01	1	3.09
მამაკაცი	1 (<1.10)	218 (25.1)	0.64	0.66	2.45
	2 (1.10-1.49)	216 (24.9)	0.84	0.76	2.82
	3 (1.50-2.89)	225 (25.8)	0.87	0.86	3.16
	4 (\geq 2.90)	210 (24.2)	1.11	1.12	3.85

კვარტილები - HOMA2-IR-ის კვარტილები შესაბამისი მაჩვენებლებით, აპოB - აპოლიპოპროტეინ B; აპოB/აპოA-I თანაფარდობა - აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა; დსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.

ჰისტოგრამა 2. HOMA2-IR-ის აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან, მეტს-კომპონენტებთან, სმი (სხეულის მასის ინდექსი), სქ-სა და დსლ-თან სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის (r) ანალიზი მამაკაცებსა და ქალებში (ასაკის კონტროლით)

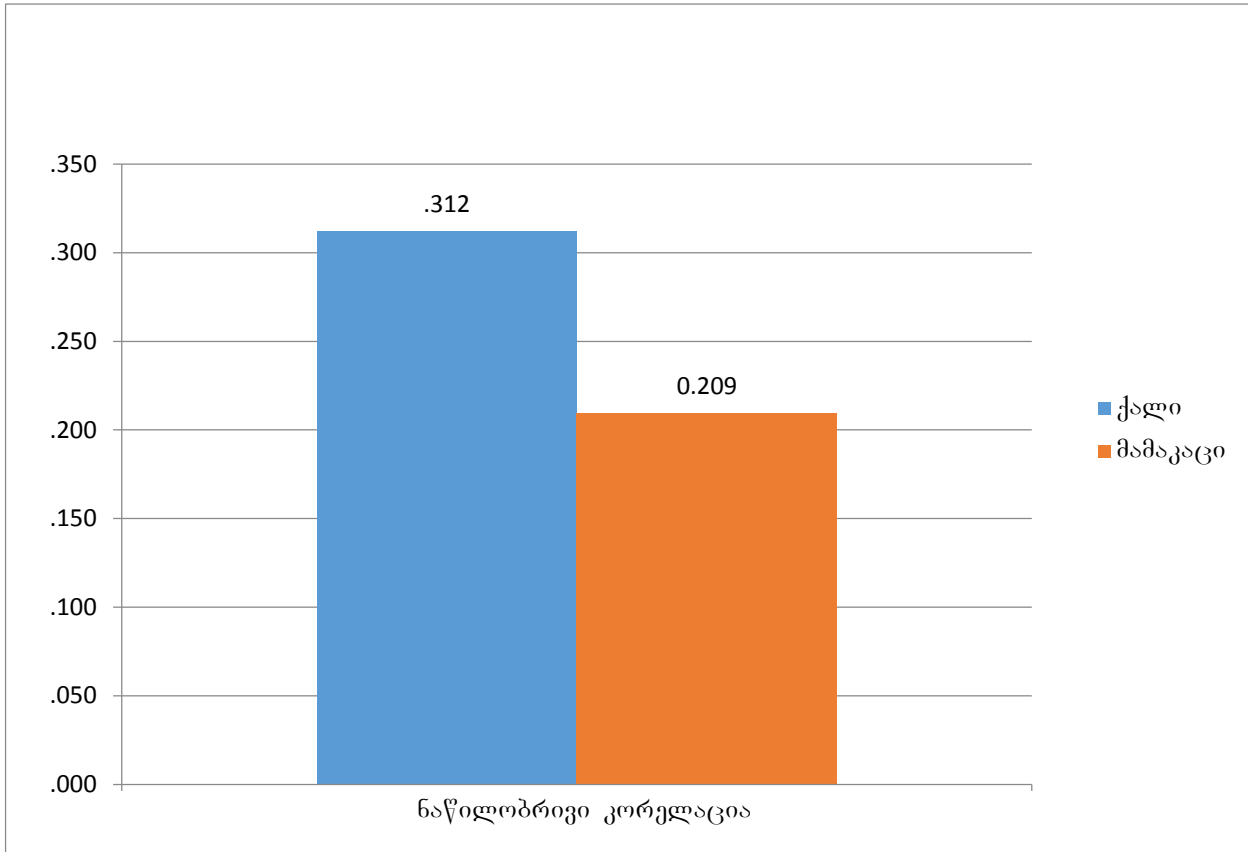


ნაწილობრივი კორელაცია: სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის კოეფიციენტი r;

p (ორმაგი) < .0001

თანაფ-და - აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, სწ - სისტოლური წნევა, დწ - დიასტოლური წნევა, წგ - წელის გარშემოწერილობა, სმი- სხეულის მასის ინდექსი, მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, უგ – უზმოდ გლუკოზა, ტრიგ - ტრიგლიცერიდები, სქ - საერთო ქოლესტერინი, HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი 2-ინსრ.

ჰისტოგრამა 3. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ნაწილობრივი კორელაცია HOMA2-IR-თან (ასაკის, სწ, დწ, წგ, სმი, მსლ, დსლ, უგ, ტრიგ და სქ მონაცემების კონტროლით) ორივე სქესში



ნაწილობრივი კორელაცია: სპირმენის ნაწილობრივი კორელაციის კოეფიციენტი r; p (ორმაგი) < .0001

აპოB/აპოA-I თანაფარდობა - აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა, სწ - სისტოლური წნევა, დწ - დიასტოლური წნევა, წგ - წელის გარშემოწერილობა, სმი- სხეულის მასის ინდექსი, მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, უგ - გლუკოზა უზმოდ, ტრიგ - ტრიგლიცერიდები, სქ – საერთო ქოლესტერინი, HOMA2-IR - ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მოდელი 2-ინსრ.

ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელებმა აჩვენა, რომ სქესი, ასაკი, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, დიასტოლური წნევა, მსლ, დსლ, გლუკოზის და ტრიგლიცერიდების დონე უზმოდ წარმოადგენდნენ ცვლადებს, რომლებიც მჭიდროდ არიან დაკავშირებული ინსრ-ის არსებობასთან (OR: 8.64, 1.03, 17.95, 1.06, 0.13, 1.17, 3.75 და 2.29, შესაბამისად; ყველა მონაცემისთვის $p < 0.05$) (ცხრილი 13).

მრავლობითი რეგრესიის მოდელებმა აჩვენა, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, უგ, დწ, სქესი, დსლ, ასაკი და ტრიგ იძლევა მნიშვნელოვან და დამოუკიდებელ წვლილს HOMA2-IR-ის პროგნოზირებაში (R^2 -ის ცვლილება: 0.421, 0.133, 0.039, 0.026, 0.014, 0.004, 0.002, შესაბამისად; ყველა სიდიდისთვის $p < 0.05$). ამასთან ApoB/ApoA-I კოეფიციენტი იყო ყველაზე ძლიერი პრედიქტორი (ცხრილი 14). მსლ იქნა მიჩნეული სტატისტიკურად უმნიშვნელოდ.

ცხრილი 13. ინსულინრეზისტენტობის პრედიქტორი ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელები

n = 1522	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI OR-ისთვის	
						ქვედა	ზედა
სქესი (1)	2.137	.251	73.549	< .0001	8.641	5.279	14.146
ასაკი	.031	.006	29.592	< .0001	1.032	1.020	1.043
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	2.888	.412	49.187	< .0001	17.95	8.011	40.24
ღწ	.060	.009	48.439	< .0001	1.062	1.044	1.080
მსლ	-2.072	.542	14.599	< .0001	.126	.044	.365
დსლ	.155	.184	.711	.048	1.168	.814	1.675
უბ	1.321	.146	81.463	< .0001	3.749	2.813	4.994
ტრიგ	.829	.263	9.953	.002	2.290	1.369	3.833

მოდელის Nagelkerke R²: 0.693

OR: odds ratio, CI - სარწმუნოების ინტერვალი, S.E. – სტანდარტული შეცდომა, B – რეგრესიის კოეფიციენტი, W – ვალდის სტატისტიკა, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა - აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობა, სწ - სისტოლური წნევა, ღწ - დიასტოლური წნევა, უბ - წელის გარშემოწერილობა, მსლ - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, უბ - გლუკოზა უხმოდ, ტრიგ - ტრიგლიცერიდები, სქ - საერთო ქოლესტერინი.

ცხრილი 14. მრავლობითი რეგრესიის მოდელები ინსულინრეზისტენტობის პროგნოზირებისთვის

პრედიქტორები	არასტანდარტიზებული კოეფიციენტები		სტანდარტიზებული კოეფიციენტები	t	R ² ცვლილება	სარწმუნოება
	B	სტანდარტული შეცდომა	Beta			
აპოB/აპოA-I თანაფარდობა	1.448	.099	.305	14.701	0.421	<.0001
უგ	.496	.031	.300	15.846	.133	<.0001
დწ	.019	.002	.225	9.321	.039	<.0001
სქესი	-.460	.045	-.176	-10.287	.026	<.0001
დსლ	.250	.045	.128	5.519	.014	<.0001
ასაკი	.005	.001	.062	3.929	.004	<.0001
ტრიგ	.199	.067	.067	2.954	.002	.003

R²-ის ცვლილება იანგარიშება ყველა მოდელიდან მიღებული R² სიდიდეების შედარებით.

კოეფიციენტები, t და p სიდიდეები ნაჩვენებია საბოლოო მოდელისთვის.

მოდელი 1: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა

მოდელი 2: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა და გლუკოზა უზმოდ (უგ)

მოდელი 3: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, უგ და დიასტოლური წნევა (დწ)

მოდელი 4: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, უგ, დწ და სქესი

მოდელი 5: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, უგ, დწ, სქესი და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (დსლ)

მოდელი 6: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, უგ, დწ, სქესი, დსლ და ასაკი

მოდელი 7: პრედიქტორები – აპოB/აპოA-I თანაფარდობა, უგ, დწ, სქესი, დსლ, ასაკი და ტრიგლიცერიდები (ტრიგ)

3.3 აპოლიპოპროტეინ B / აპოლიპოპროტეინ A-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი მეტაბოლური სინდრომისა და ინსულინ-რეზისტენტობის დიაგნოსტიკისთვის საქართველოს პოპულაციაში

3.3.1 სტატისტიკური ანალიზი

ყველა ანალიზი შესრულდა IBM SPSS Statistics პროგრამით Windows-ისთვის (ვერსია 22.0), გარდა ROC მრუდის ანალიზისა, რომელიც განხორციელდა MedCalc Software-თი (ვერსია 11.4.2).

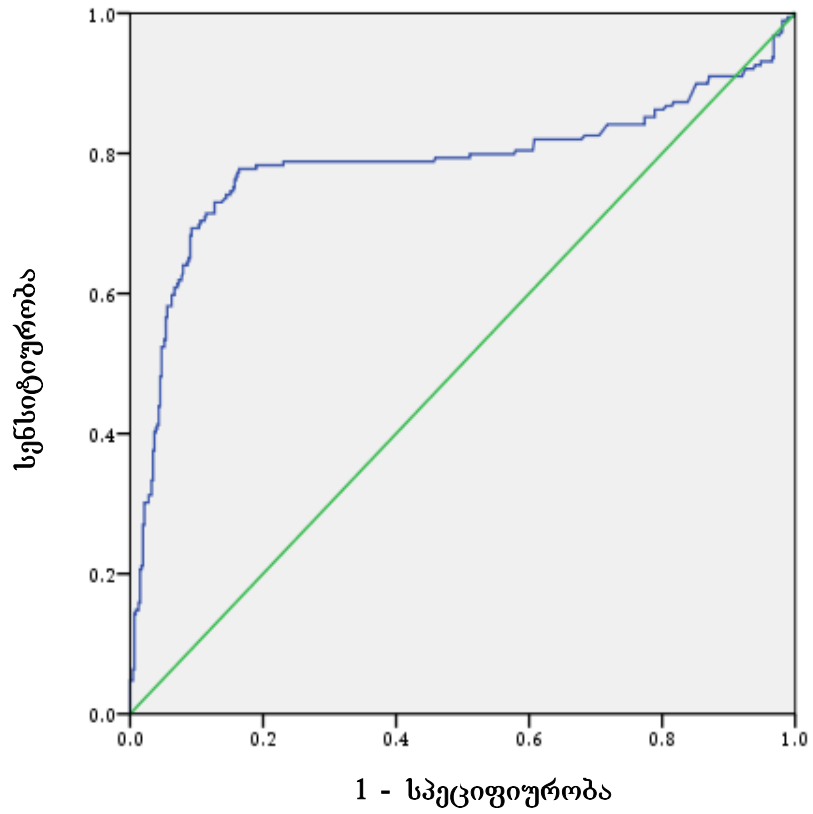
IR განისაზღვრა, როგორც HOMA2-IR-ის გენდერ-სპეციფიური უმაღლესი კვარტილი (≥ 2.3 ქალებისთვის და ≥ 2.9 მამაკაცებისთვის), ხოლო ინსულინ-სენსიტიურობა (IS) - როგორც დანარჩენი სამი კვარტილი. იმისათვის, რომ შეგვეფასებინა აპოB/აპოA-I თანაფარდობის სარწმუნოება როგორც მეტს-ის და ინსრ-ის მარკერისა, ჩვენ შევქმენით გენდერ-სპეციფიური რესივერული ოპერატორის მახასიათებლების (ROC) მრუდები და გამოვითვალეთ მრუდის ქვეშ არსებული არეები (AUC), ასევე აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ზღვრული მნიშვნელობები მეტს-სა და ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის ორივე სქესში.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ზღვრული მნიშვნელობების კავშირის შესაფასებლად მეტს-სა და ინსრ-თან (როგორც განსაზღვრებებთან), შესრულდა ბინარული ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზი (ასაკის, მეტს-ის კომპონენტების და დსლ-ის კონტროლის შემდეგ). ყველა შესრულებული ტესტისთვის p მაჩვენებელი < 0.05 მიჩნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

3.3.2 შედეგები

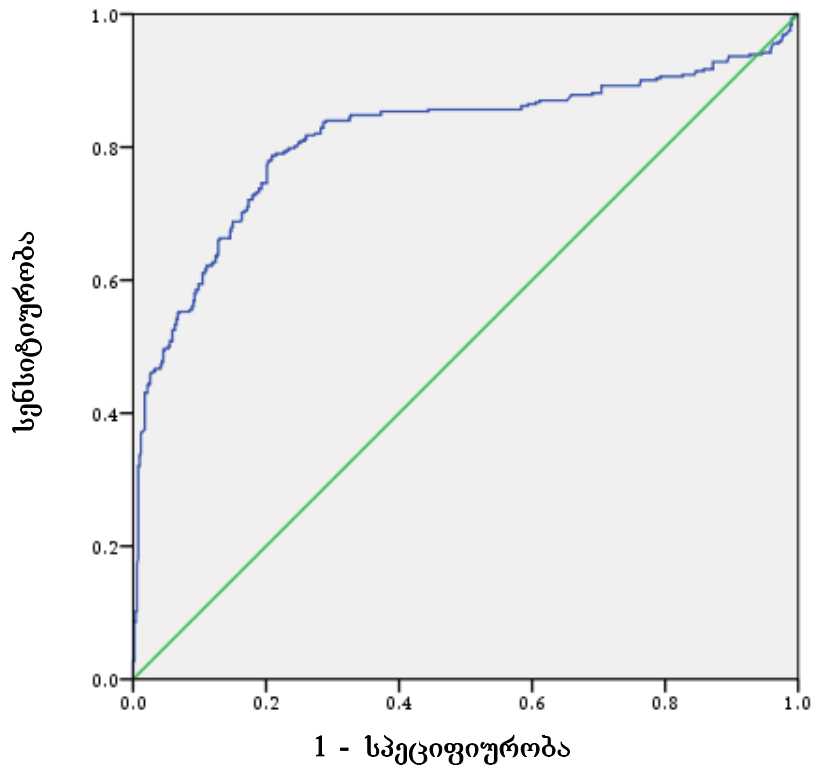
აპოB/აპოA-I თანაფარდობის პრედიქტიული ღირებულების შეფასებისთვის მეტს-ის და ინსრ-ის დიაგნოსტიკაში, ჩვენ გავაანალიზეთ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ROC მრუდები (გრაფიკი 3-6). ROC ანალიზის შედეგები ორივე სქესისთვის ნაჩვენებია ცხრილ 15-ში. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის AUC-ები

ROC – მრუდი
ქაღები



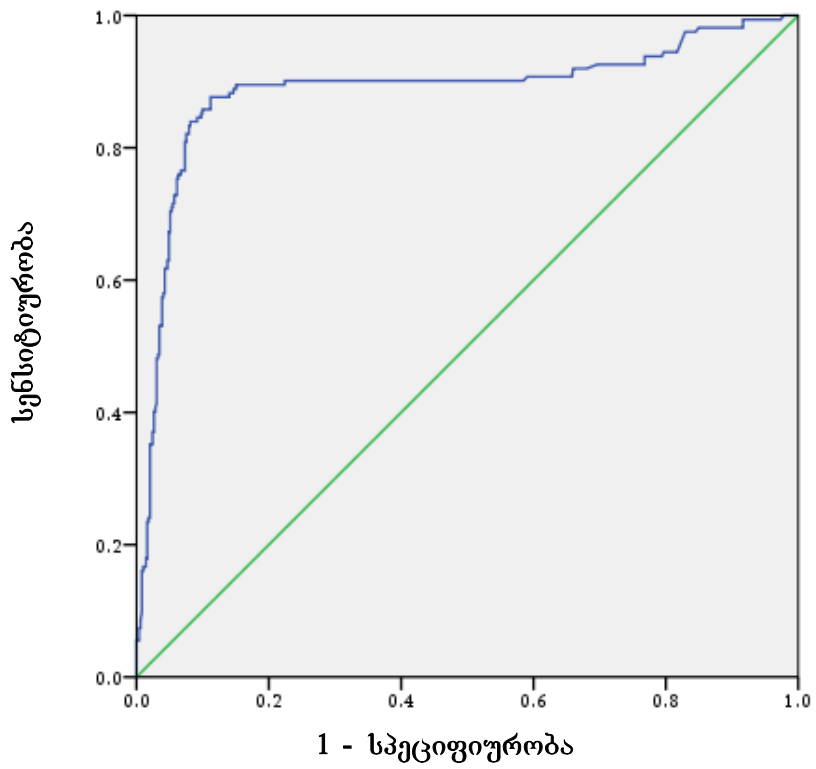
გრაფიკი 3. აპოB/აპო-I თანაფარდობის ROC-მრუდი მეტს-ის დიაგნოსტიკისთვის (ქაღები)

ROC – მრუდი
მამაკაცები



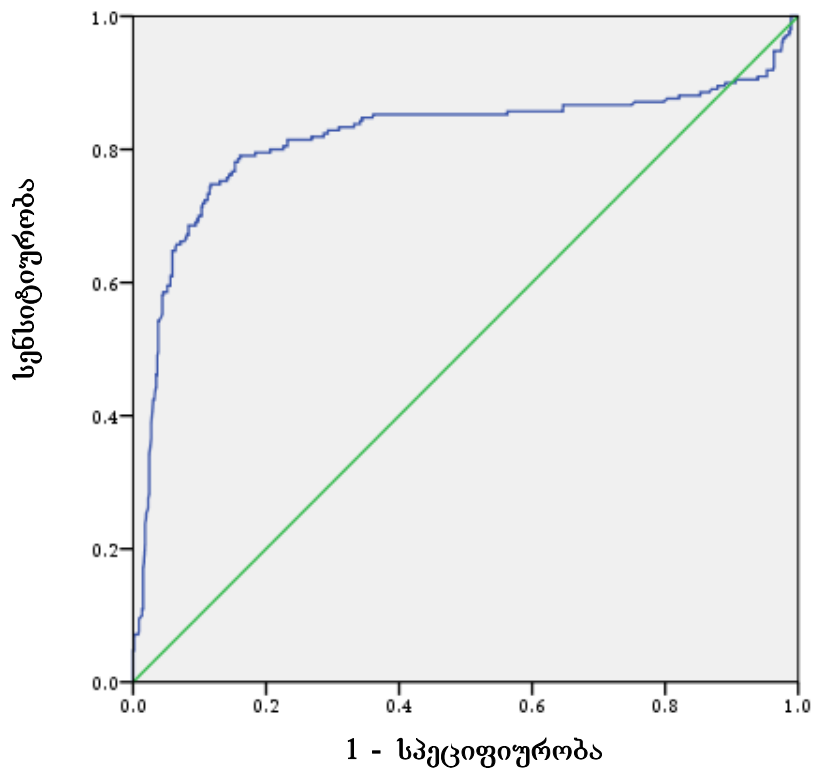
გრაფიკი 4. აპოB/აპო-I თანაფარდობის ROC-მრუდი მეტს-ის დიაგნოსტიკისთვის (მამაკაცები)

ROC – მრუდი
ქალები



გრაფიკი 5. აპოB/აპო-I თანაფარდობის ROC-მრუდი ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის (ქალები)

ROC – მრუდი
მამაკაცები



გრაფიკი 6. აპოB/აპო-I თანაფარდობის ROC-მრუდი ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის (მამაკაცები)

ცხრილი 15. აპოB/აპო-I თანაფარდობის ROC-მრუდის ანალიზის შედეგი მეტს-ის (ა) და ინსრ-ის (ბ) დიაგნოსტიკისთვის ორივე სქესში

(ა)

სქესი	AUC	სტანდარტული შეცდომა (S.E.)	p	95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალი (CI)	
				ქვედა ზღვარი	ზედა ზღვარი
ქალი	.786	.025	.000	.737	.834
მამაკაცი	.815	.017	.000	.782	.847

(ბ)

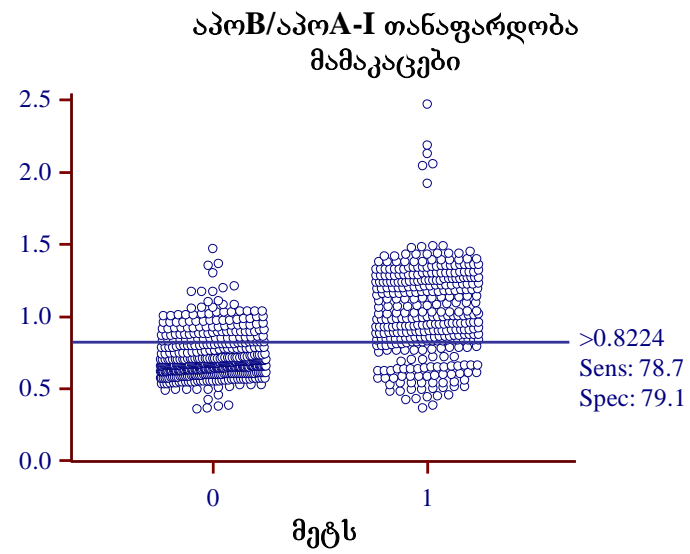
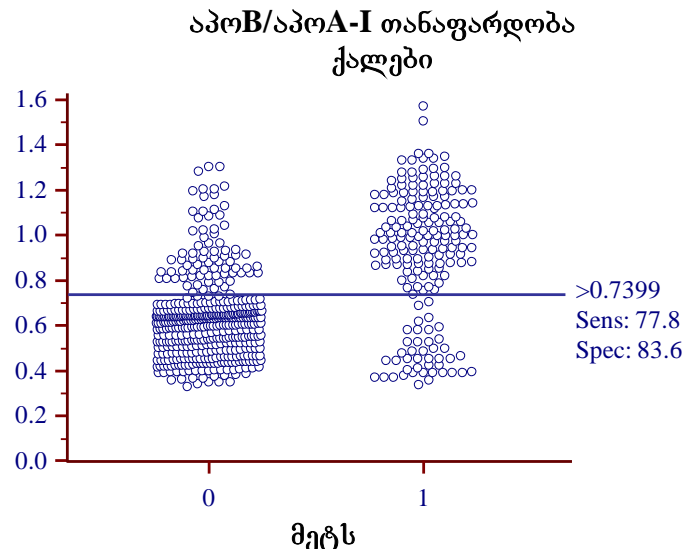
სქესი	AUC	სტანდარტული შეცდომა (S.E.)	p	95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალი (CI)	
				ქვედა ზღვარი	ზედა ზღვარი
ქალი	.887	.019	.000	.850	.924
მამაკაცი	.816	.022	.000	.773	.860

AUC – მრუდის ქვეშ არე; მეტს – მეტაბოლური სინდრომი; ინსრ – ინსულინ რეზისტენტობა

მეტს-ის დიაგნოსტიკისთვის იყო: 0.786 ქალებში და 0.815 მამაკაცებში; იგივე AUC-ები ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის იყო: 0.887 ქალებში და 0.816 მამაკაცებში.

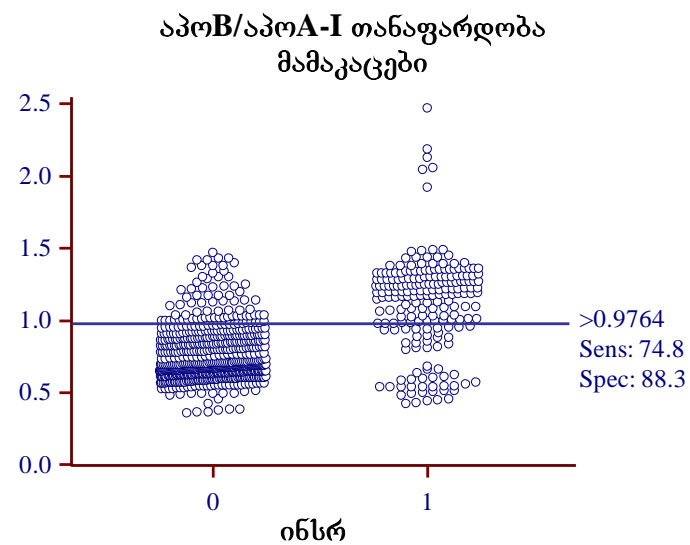
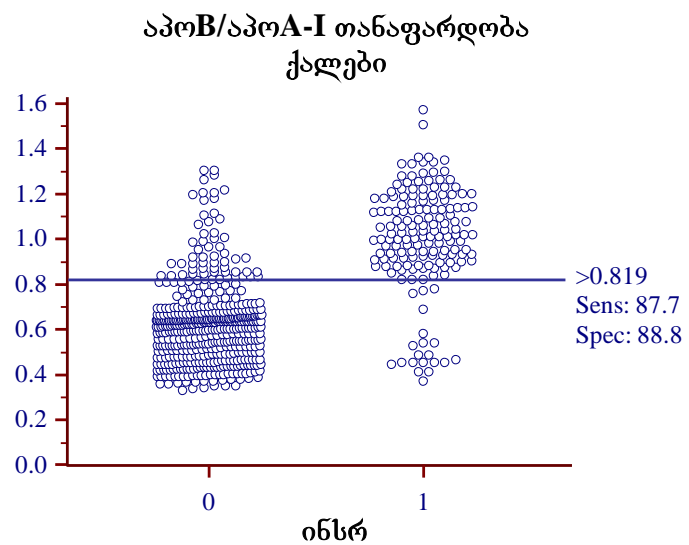
აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი მეტს-ის დიაგნოსტიკისთვის იყო 0.74 (77.8% სენსიტიურობით და 83.6% სპეციფიურობით) ქალებში და 0.82 (78.7% სენსიტიურობით და 79.1% სპეციფიურობით) მამაკაცებში. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი IR-ის დიაგნოსტიკისთვის იყო 0.82 (87.7% სენსიტიურობით და 88.8% სპეციფიურობით) ქალებში და 0.98 (74.8% სენსიტიურობით და 88.3% სპეციფიურობით) მამაკაცებში (წერტილოვანი დიაგრამა 1-2).

ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელებმა აჩვენა, რომ ასაკის, მეტს-ის კომპონენტების და დსლ-ის კონტროლის შემდეგ, აპოB/აპოA-I თანაფარდობის განსაზღვრული ზღვრული მაჩვენებლები მჭიდროდ იყო დაკავშირებული მეტს-თან: OR - 1.75 ქალებში და 1.18 მამაკაცებში, ასევე ინსრ-თან: OR - 13.61 ქალებში და 7.75 მამაკაცებში (ყველა მაჩვენებლისთვის $p < .05$) (ცხრილი 16).



წერტილოვანი დიაგრამა 1. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ზღვრული მნიშვნელობების წერტილოვანი დიაგრამა მეტს-ის დიაგნოსტიკისთვის ორივე სქესში

Sens – ტესტის სენსიტიურობა %-ში; Spec – ტესტის სპეციფიურობა %-ში; მეტს – მეტაბოლური სინდრომი



წერტილოვანი დიაგრამა 2. აპოB/apoA-I თანაფარდობის ზღვრული მნიშვნელობების წერტილოვანი დიაგრამა ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის ორივე სქესში

Sens – ტესტის სენსიტიურობა %-ში; Spec – ტესტის სპეციფიურობა %-ში; ინსრ - ინსულინრეზისტენტობა

ცხრილი 16. მეტს-ის და ინსრ-ის (როგორც განსაზღვრებების) ალბათობის კოეფიციენტი აპოB/აპოA-I თანაფარდობის განსაზღვრული ზღვრული მაჩვენებლების შესაბამისად ასაკის, მეტს-ის კომპონენტების და დსლ-ის კონტროლის შემდეგ

	ქალები			მამაკაცები		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
მეტს (განსაზღვრება)	1.75	.78 - 3.90	.026	1.18	.58 – 2.40	.047
ინსრ (განსაზღვრება)	13.61	6.49 – 28.54	< .0001	7.75	4.30 - 13.97	< .0001

OR - ალბათობის კოეფიციენტი, CI - სარწმუნოების ინტერვალი, მეტს - მეტაბოლური სინდრომი, ინსრ - ინსულინრეზისტენტობა, დსლ - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

თავი 4. გამოკვლევის შედეგების განხილვა

ჩვენს კვლევაში აპოB/აპოA-I თანაფარდობის საშუალო მაჩვენებლები დაკავშირებული იყო მეტს-ის კომპონენტების რიცხვთან (ყველა მაჩვენებლისთვის $p < .0001$) (სურათი 1). ასევე ნანახი იქნა მჭიდრო და მნიშვნელოვანი კავშირები აპოB/აპოA-I თანაფარდობასა და მეტს-ის კომპონენტებს შორის, თავად მეტს-სა და ინსრ-თან როგორც განმარტებებთან (ყველა მონაცემისთვის $p < .0001$) (ცხრილი 6). ეს ფაქტები ასევე დასტურდება სხვა ავტორების მიერ (350, 353, 354, 360, 361).

მაშასადამე, მომატებული აპოB/აპოA-I თანაფარდობა წარმოადგენს მეტს-ის მნიშვნელოვან მახასიათებელს და შესაძლოა გვაძლევდეს დამატებით ფაქტებს გაზრდილი კარდიოვასკულური რისკის ასახსნელად ამ სინდრომის მქონე სუბიექტებში.

ინსრ-ის სისშირე მთელი მსოფლიოს მასშტაბით იზრდება (218, 257, 362-365). კვლევები მიუთითებს, რომ ინსრ მჭიდროდაა დაკავშირებული აპოB/აპოA-I თანაფარდობასთან, მეტაბოლურ სინდრომთან და ლიპიდურ მაჩვენებლებთან. Sierra-Johnson et al. შეისწავლეს 2.955 ზრდასრული (საშუალო ასაკი 47 წელი; მათგან 1.457 ქალი) დიაბეტის გარეშე აშშ-ს ეროვნული ჯანმრთელობის და ნუტრიციის შემოწმების კვლევა-III პოპულაციაში. აღმოჩნდა, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა იყო ინსულინრეზისტენტობის დამოუკიდებელი პრედიქტორი ასაკისა და რასის მონაცემების კონტროლის შემდეგ, და რჩებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მეტს-ის კომპონენტებთან, ტრადიციულ და ანთების რისკ-ფაქტორებთან შემდგომი კონტროლის შემდეგ (366). ანალოგიური შედეგები ვნახეთ ჩვენს კვლევაშიც.

აპოB/აპოA-I თანაფარდობის და დსლ-ის head to head ანალიზმა HOMA2-IR კვარტილებს შორის (ცხრილი 4) აჩვენა, რომ ინსრ-ლ სუბიექტებში რისკის შეფასებისას და მკურნალობისას აქცენტი უფრო მეტად უნდა გაკეთდეს აპოB/აპოA-I თანაფარდობაზე, ვიდრე დსლ-ზე, რადგან ამ უკანასკნელის დონე შესაძლოა იყოს „ოპტიმალურ“ ან „ოპტიმალურთან ახლოს“ ფარგლებში. ჩვენი კვლევა აჩვენებს, რომ შესაძლებელია მაღალი რისკის მქონე პაციენტების გამოვლენა აპოB/აპოA-I თანაფარდობის მიხედვით (\geq

1.12 მამაკაცებში და ≥ 1.0 ქალებში, $p < .0001$). ეს მონაცემები შეესაბამება სხვა ავტორების მონაცემებს (353).

მცირეა კვლევების რაოდენობა, რომლებიც ფოკუსს აკეთებს აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ოპტიმალურ ზღვრულ მაჩვენებელზე მეტს-ისა და ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის (უმეტესად ასეთი კვლევები ჩატარებული იყო აზიურ ეთნიკურ ჯგუფებში).

Pitsavos et al. (367) ATTICA-ს კვლევაში შეისწავლეს აპოB, აპოA-I და აპოB/აპოA-I თანაფარდობის კავშირი მეტს-თან. ROC მრუდის ანალიზის გამოყენებით, მათ დაადგინეს, რომ ApoB/ApoA-I თანაფარდობა იყო საუკეთესო დიაგნოსტიკური მარკერი მეტაბოლური სინდრომისთვის და ოპტიმალური განმასხვავებელი ზღვრული მაჩვენებელი ამ თანაფარდობისთვის იყო 0.72 (74% სენსიტიურობით და 67% სპეციფიურობით).

Yin et al. (368) გამოიკვლიეს 160 ჩინელი ახალგაზრდა ქალი პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომით. მათ დაასკენეს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა იყო კარგი პრედიქტიული მარკერი მეტაბოლური და პრე-მეტაბოლური სინდრომისთვის, ამასთან აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ზღვრული მაჩვენებელი მეტს-თვის იყო 0.63 (86.2% სენსიტიურობით და 79.4% სპეციფიურობით), ხოლო პრე-მეტს-თვის კი - 0.58.

Jung et al. (369) გამოიკვლიეს 10.940 კორეელი სუბიექტი, რომლებიც მონაწილეობდნენ რუტინულ სამედიცინო შემოწმებაში (სკრინინგში). მათ აღმოაჩინეს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი მეტს-ის დადგენისთვის იყო 0.65 (63.5% სენსიტიურობით და 61.3% სპეციფიურობით) მამაკაცებში და 0.62 (67.9% სენსიტიურობით და 61.9% სპეციფიურობით) ქალებში.

Kim et al. (370) ჩატარეს რეტროსპექტიული კვლევა 41.821 კორეელ ზრდასრულებზე, რომლებიც მონაწილეობდნენ რუტინულ სამედიცინო შემოწმებაში (სკრინინგში). მათ აღმოაჩინეს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებელი მეტს-ის დადგენისთვის იყო 0.64 (74.1% სენსიტიურობით და 67.4% სპეციფიურობით) ქალებში და 0.72 (64.3% სენსიტიურობით და 59% სპეციფიურობით) მამაკაცებში. აპოB/აპოA-I თანაფარდობის მრუდის ქვედა არეები (AUC) ინსრ-ითვის იყო 0.58 მამაკაცებში

და 0.62 ქალებში. ამ კვლევაში აპოB/აპოA-I თანაფარდობის AUC-ები მეტს-ისა და ინსრ-თვის მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო ქალებში ვიდრე მამაკაცებში, რაც მიუთითებს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის პრედიქტიული ღირებულება მეტს-ისა და ინსრ-თვის უფრო მაღალი იყო ქალებში მამაკაცებთან შედარებით. ჩვენს კვლევაში ეს ტენდენცია ნანახი იქნა მხოლოდ ინსრ-ის შემთხვევაში (AUC-ები: 0.89 ქალებში და 0.816 მამაკაცებში).

Jing et al. (371) შეისწავლეს 8.120 სუბიექტი ჩინეთის ჯანმრთელობის და ნუტრიციის კვლევაში 2009 წელს. მათ აღმოაჩინეს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობა > 0.85 მამაკაცებში და > 0.80 ქალებში იყო პრედიქტორული მარკერი მეტს-ის დიაგნოსტიკისთვის.

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის მრუდსკვედა არეები (AUC) ინსრ-თვის მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო, ვიდრე იგივე მონაცემები მეტს-თვის, რაც მიუთითებს, რომ აპოB/აპოA-I თანაფარდობის პრედიქტორული ღირებულება ინსრ-ის განსაზღვრისთვის უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მეტს-თვის ორივე სქესის შემთხვევაში ($p < .0001$).

ამ მონაცემების დასადასტურებლად საჭიროა შემდგომი კვლევები სხვა ეთნიკურ ჯგუფებშიც, რაც მოგვცემს ეთნიკურ განსხვავებებს აპოB/აპოA-I თანაფარდობის ზღვრული მაჩვენებლის თვალსაზრისით მეტს-ისა და ინსრ-ის დიაგნოსტიკისთვის.

ამ კვლევას აქვს რამოდენიმე ნაკლოვანება. გამოანგარიშებული HOMA ინდექსი კარგად მაგრამ მაინც არასრულყოფილად კორელირებს ინსულინ-სენსიტიურობის მაჩვენებლებთან ეუგლიკემიური კლემპის მიხედვით, რომელიც ითვლება ინსულინსენსიტიურობის შეფასების “ოქროს სტანდარტად”. აგრეთვე, სუბიექტების შერჩევა მოხდა არა ზოგადი პოპულაციიდან, არამედ კლინიკის ვიზიტორთა კონტინგენტიდან.

თავი 5. დასკვნები

1. კვლევამ აჩვენა, რომ აპო /აპო-I თანაფარდობა, მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტები, დსლ, სქ, ასაკი და სქესი ასოცირებული არიან ინსულინრეზისტენტობასთან, და აპო /აპო-I თანაფარდობა მათ შორის ყველაზე ძლიერად და ამავე დროს დამოუკიდებლად სხვა კომპონენტებისგან.
2. კვლევამ ასევე დაადასტურა, რომ აპო /აპო-I თანაფარდობა მნიშვნელოვან და დამოუკიდებელ კავშირშია მეტაბოლურ სინდრომთან, მის კომპონენტებსა და დსლ-თან ორივე სქესის ჯგუფში.
3. კვლევამ პირველად საქართველოში საშუალება მოგვცა დაგვედგინა, რომ ქვეყნის პოპულაციაში აპო /აპო-I თანაფარდობის ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებლები მეტს-ის დადგენისთვის არის 0.74 ქალებში და 0.82 მამაკაცებში; ინსრ-ის დადგენისთვის იგივე მაჩვენებლები არის 0.82 ქალებში და 0.98 მამაკაცებში.

თავი 6. რეკომენდაციები

აპოB/აპოA-I თანაფარდობის დამოუკიდებელი და ძლიერი ასოციაცია ინსულინრეზისტენტობასთან და მეტაბოლურ სინდრომთან თვალსაჩინოს ხდის იმ ფაქტს, რომ ეს თანაფარდობა უნდა იყოს გამოყენებული როგორც მეტაბოლური სინდრომის ვალიდური კომპონენტი და ინსულინრეზისტენტობის დამატებითი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი. ასევე, ინსრ-ლ სუბიექტებში რისკის შეფასებისას და მკურნალობისას აქცენტი უფრო მეტად უნდა გაკეთდეს აპოB/აპოA-I თანაფარდობაზე, ვიდრე დსლ-ზე. დღესდღეობით საერთაშორისო გაიდლაინებში უპირატესობა ენიჭება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინს და არა-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინს, თუმცა აპოB ასევე ნახსენებია როგორც დისლიპიდემიის ერთერთი შესაძლო, მაგრამ არა აუცილებელი განმსაზღვრელი (372-375).

დისლიპიდემიის განსაზღვრისას უფრო აქტიურად უნდა იყოს გამოყენებული აპოB და აპოA-I, როგორც უფრო მაღალი რისკის მარკერი, განსაკუთრებით დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინთან (რაც ხშირად მეტს-ის დროს ნორმული ან დაბალია), ტრიგლიცერიდებთან და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინთან შედარებით. ახალ გზამკვლევებში უფრო მკაფიოდ უნდა იყოს ჩამოყალიბებული აპოB, აპოA-I, და აპოB/აპოA-I თანაფარდობის გამოყენების შესაძლებლობა, და ამ მონაცემების კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვა.

მნიშვნელოვანია აპოB/აპოA-I თანაფარდობის, როგორც დამატებითი მეტაბოლური მარკერის, ოპტიმალური ზღვრული მაჩვენებლის გამოყენება მეტაბოლური სინდრომის და ინსულინრეზისტენტობის დიაგნოსტიკაში საქართველოს მოსახლეობაში, რაც ხელს შეუწყობს ამ პათოლოგიების მეტად რაციონალურ გამოვლენას და შეფასებას.

თავი 7. ბიბლიოგრაფია

1. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyorala K. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia*. 2004;47(7):1245-56.
2. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):538-44.
3. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34(6):416-22.
4. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181-3.
5. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes care*. 2005;28(7):1769-78.
6. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes care*. 2005;28(2):385-90.
7. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & metabolism*. 2002;28(5):364-76.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(5):469-80.
9. Goderidze TN, Giorgadze ER, Asatiani KA. [Intensity of metabolic syndrome in patients with different degrees of obesity]. *Georgian medical news*. 2006(135):99-101.
10. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. 2011.
11. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *The New England journal of medicine*. 1991;325(13):938-48.
12. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes care*. 1979;2(3):283-95.

13. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*. 2008;117(6):754-61.
14. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, Serrano-Rios M, Roth J, Gorden P, et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(1):254-64.
15. Kadowaki T, Kadowaki H, Taylor SI. A nonsense mutation causing decreased levels of insulin receptor mRNA: detection by a simplified technique for direct sequencing of genomic DNA amplified by the polymerase chain reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(2):658-62.
16. Yoshimasa Y, Seino S, Whittaker J, Kakehi T, Kosaki A, Kuzuya H, et al. Insulin-resistant diabetes due to a point mutation that prevents insulin proreceptor processing. *Science (New York, NY)*. 1988;240(4853):784-7.
17. Accili D, Frapier C, Mosthaf L, McKeon C, Elbein SC, Permutt MA, et al. A mutation in the insulin receptor gene that impairs transport of the receptor to the plasma membrane and causes insulin-resistant diabetes. *The EMBO journal*. 1989;8(9):2509-17.
18. Kadowaki T, Bevins CL, Cama A, Ojamaa K, Marcus-Samuels B, Kadowaki H, et al. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science (New York, NY)*. 1988;240(4853):787-90.
19. Klinkhamer MP, Groen NA, van der Zon GC, Lindhout D, Sandkuyl LA, Krans HM, et al. A leucine-to-proline mutation in the insulin receptor in a family with insulin resistance. *The EMBO journal*. 1989;8(9):2503-7.
20. Kusari J, Takata Y, Hatada E, Freidenberg G, Kolterman O, Olefsky JM. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor gene alleles. *The Journal of biological chemistry*. 1991;266(8):5260-7.
21. Thauvin-Robinet C, Auclair M, Duplomb L, Caron-Debarle M, Avila M, St-Onge J, et al. PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipodystrophy. *American journal of human genetics*. 2013;93(1):141-9.
22. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man*. *The New England journal of medicine*. 1976;294(14):739-45.
23. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine*. 2004;83(4):209-22.

24. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(13):2050-6.
25. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(9):3025-30.
26. van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ, Muskiet MH, Pouwels PJ, Ackermans MT, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54(8):2103-12.
27. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes care*. 2008;31(6):1224-9.
28. Wierzbicki AS, Purdon SD, Hardman TC, Kulasegaram R, Peters BS. HIV lipodystrophy and its metabolic consequences: implications for clinical practice. *Current medical research and opinion*. 2008;24(3):609-24.
29. Moadab MH, Kelishadi R, Hashemipour M, Amini M, Poursafa P. The prevalence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in a population-based sample of overweight/obese children in the Middle East. *Pediatric diabetes*. 2010;11(2):101-6.
30. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5189-98.
31. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. *European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Drugs*. 1999;58 Suppl 1:7-10; discussion 75-82.
32. Meigs J. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Current diabetes reports*. 2003;3(1):73-9.
33. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PloS one*. 2011;6(6):e21041.
34. Smets YF, van der Pijl JW, Frolich M, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Insulin secretion and sensitivity after simultaneous pancreas-kidney transplantation estimated by continuous infusion of glucose with model assessment. *Transplantation*. 2000;69(7):1322-7.

35. Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E, et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*. 1985;40(4):747-58.
36. Seino S, Seino M, Nishi S, Bell GI. Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(1):114-8.
37. De Meyts P, Gu JL, Shymko RM, Kaplan BE, Bell GI, Whittaker J. Identification of a ligand-binding region of the human insulin receptor encoded by the second exon of the gene. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 1990;4(3):409-16.
38. Rosen OM. Banting lecture 1989. Structure and function of insulin receptors. *Diabetes*. 1989;38(12):1508-11.
39. Kasuga M, Fujita-Yamaguchi Y, Blithe DL, Kahn CR. Tyrosine-specific protein kinase activity is associated with the purified insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(8):2137-41.
40. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*. 1990;61(2):203-12.
41. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(1):1-4.
42. Ward CW, Gough KH, Rashke M, Wan SS, Tribbick G, Wang J. Systematic mapping of potential binding sites for Shc and Grb2 SH2 domains on insulin receptor substrate-1 and the receptors for insulin, epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(10):5603-9.
43. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(2):165-9.
44. McClain DA, Maegawa H, Thies RS, Olefsky JM. Dissection of the growth versus metabolic effects of insulin and insulin-like growth factor-I in transfected cells expressing kinase-defective human insulin receptors. *The Journal of biological chemistry*. 1990;265(3):1678-82.
45. McClain DA. Mechanism and role of insulin receptor endocytosis. *The American journal of the medical sciences*. 1992;304(3):192-201.
46. Formisano P, Beguinot F. The role of protein kinase C isoforms in insulin action. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(6):460-7.

47. Itani SI, Zhou Q, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL. Involvement of protein kinase C in human skeletal muscle insulin resistance and obesity. *Diabetes*. 2000;49(8):1353-8.
48. Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor- α -induced inhibition of insulin signaling. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(7):1863-9.
49. Goldstein BJ, Ahmad F, Ding W, Li PM, Zhang WR. Regulation of the insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatases. *Molecular and cellular biochemistry*. 1998;182(1-2):91-9.
50. Drake PG, Bevan AP, Burgess JW, Bergeron JJ, Posner BI. A role for tyrosine phosphorylation in both activation and inhibition of the insulin receptor tyrosine kinase in vivo. *Endocrinology*. 1996;137(11):4960-8.
51. Cherrington AD, Edgerton D, Sindelar DK. The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. *Diabetologia*. 1998;41(9):987-96.
52. Chiasson JL, Liljenquist JE, Finger FE, Lacy WW. Differential sensitivity of glycogenolysis and gluconeogenesis to insulin infusions in dogs. *Diabetes*. 1976;25(4):283-91.
53. Rossetti L, Giaccari A, Barzilai N, Howard K, Sebel G, Hu M. Mechanism by which hyperglycemia inhibits hepatic glucose production in conscious rats. Implications for the pathophysiology of fasting hyperglycemia in diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(3):1126-34.
54. Gasa R, Jensen PB, Berman HK, Brady MJ, DePaoli-Roach AA, Newgard CB. Distinctive regulatory and metabolic properties of glycogen-targeting subunits of protein phosphatase-1 (PTG, GL, GM/RGI) expressed in hepatocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(34):26396-403.
55. Newgard CB, Brady MJ, O'Doherty RM, Saltiel AR. Organizing glucose disposal: emerging roles of the glycogen targeting subunits of protein phosphatase-1. *Diabetes*. 2000;49(12):1967-77.
56. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *The Journal of clinical investigation*. 1981;68(1):314-8.
57. Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(3):365-72.

58. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(3):741-9.
59. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes care*. 1996;19(4):394-5.
60. Perriello G, Pampanelli S, Del Sindaco P, Lalli C, Ciofetta M, Volpi E, et al. Evidence of increased systemic glucose production and gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(6):1010-6.
61. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes care*. 1992;15(3):318-68.
62. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982;23(4):313-9.
63. Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Insulin resistance, but normal basal rates of glucose production in patients with newly diagnosed mild diabetes mellitus. *Acta endocrinologica*. 1991;124(6):637-45.
64. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87.
65. Magnusson I, Rothman DL, Gerard DP, Katz LD, Shulman GI. Contribution of hepatic glycogenolysis to glucose production in humans in response to a physiological increase in plasma glucagon concentration. *Diabetes*. 1995;44(2):185-9.
66. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(4):1323-7.
67. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes*. 1987;36(3):274-83.
68. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2005;7(1):2-8.
69. Mari A, Ahren B, Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(5):529-33.
70. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation research*. 2008;102(4):401-14.

71. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2007;8(1):21-34.
72. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent progress in hormone research*. 2004;59:207-23.
73. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS letters*. 2008;582(1):97-105.
74. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2008;14(3-4):222-31.
75. Grant PJ. Inflammatory, atherothrombotic aspects of type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*. 2005;21 Suppl 1:S5-12.
76. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;71(1):92-100.
77. Lee SH, Park SA, Ko SH, Yim HW, Ahn YB, Yoon KH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010;59(2):241-6.
78. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Salonen JT. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. *European heart journal*. 2005;26(17):1783-9.
79. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clinical chemistry*. 2005;51(3):504-5.
80. Semple RK, Cochran EK, Soos MA, Burling KA, Savage DB, Gorden P, et al. Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance. *Diabetes care*. 2008;31(5):977-9.
81. Brabant G, Muller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H. Hepatic leptin signaling in obesity. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19(8):1048-50.
82. Fuke Y, Fujita T, Satomura A, Wada Y, Matsumoto K. Alterations of insulin resistance and the serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes mellitus under the usual antihypertensive dosage of telmisartan treatment. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(5):393-8.

83. Meilleur KG, Doumatey A, Huang H, Charles B, Chen G, Zhou J, et al. Circulating adiponectin is associated with obesity and serum lipids in West Africans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3517-21.
84. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
85. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*. 2008;57(4):801-8.
86. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, Fruhbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutrition & metabolism*. 2010;7:27.
87. Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Current opinion in pharmacology*. 2005;5(2):129-34.
88. Diamant M, Tushuizen ME. The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD. *Current diabetes reports*. 2006;6(4):279-86.
89. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Mizuno S, Ohno Y, Miyamatsu N, et al. Impact of impaired insulin secretion and insulin resistance on the incidence of type 2 diabetes mellitus in a Japanese population: the Saku study. *Diabetologia*. 2013;56(8):1671-9.
90. Kim CH, Kim HK, Kim EH, Bae SJ, Park JY. Relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the development of Type 2 diabetes in Koreans. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(9):1075-9.
91. Mohan V, Amutha A, Ranjani H, Unnikrishnan R, Datta M, Anjana RM, et al. Associations of beta-cell function and insulin resistance with youth-onset type 2 diabetes and prediabetes among Asian Indians. *Diabetes technology & therapeutics*. 2013;15(4):315-22.
92. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes care*. 2004;27(6):1439-46.
93. Osei K, Gaillard T, Schuster DP. Pathogenetic mechanisms of impaired glucose tolerance and type II diabetes in African-Americans. The significance of insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness. *Diabetes care*. 1997;20(3):396-404.

94. Uruska A, Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Uruski P, Wierusz-Wysocka B. Insulin resistance is associated with microangiopathy in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of disease. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2010;118(8):478-84.
95. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. 1960. *Obesity research*. 1996;4(6):583-600.
96. Polonsky K, Jaspan J, Emmanouel D, Holmes K, Moossa AR. Differences in the hepatic and renal extraction of insulin and glucagon in the dog: evidence for saturability of insulin metabolism. *Acta endocrinologica*. 1983;102(3):420-7.
97. Polonsky K, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneider M, Schwartz T, et al. Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(3):1114-23.
98. Steiner DF, James DE. Cellular and molecular biology of the beta cell. *Diabetologia*. 1992;35 Suppl 2:S41-8.
99. Melani F, Ryan WG, Rubenstein AH, Steiner DF. Proinsulin secretion by a pancreatic beta-cell adenoma. Proinsulin and C-peptide secretion. *The New England journal of medicine*. 1970;283(14):713-9.
100. Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Blackard WG, Rubenstein AH. Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *The Journal of clinical investigation*. 1975;55(6):1278-83.
101. Melani F, Rubenstein AH, Steiner DF. Human serum proinsulin. *The Journal of clinical investigation*. 1970;49(3):497-507.
102. Bergenstal RM, Cohen RM, Lever E, Polonsky K, Jaspan J, Blix PM, et al. The metabolic effects of biosynthetic human proinsulin in individuals with type I diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1984;58(6):973-9.
103. Revers RR, Henry R, Schmeiser L, Kolterman O, Cohen R, Bergenstal R, et al. The effects of biosynthetic human proinsulin on carbohydrate metabolism. *Diabetes*. 1984;33(8):762-70.
104. Peavy DE, Brunner MR, Duckworth WC, Hooker CS, Frank BH. Receptor binding and biological potency of several split forms (conversion intermediates) of human proinsulin. Studies in cultured IM-9 lymphocytes and in vivo and in vitro in rats. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260(26):13989-94.

105. Gruppuso PA, Frank BH, Schwartz R. Binding of proinsulin and proinsulin conversion intermediates to human placental insulin-like growth factor I receptors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(1):194-7.
106. Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and limitations. *Diabetes*. 1984;33(5):486-94.
107. Wojcikowski C, Blackman J, Ostrega D, Lewis G, Galloway J, Rubenstein AH, et al. Lack of effect of high-dose biosynthetic human C-peptide on pancreatic hormone release in normal subjects. *Metabolism: clinical and experimental*. 1990;39(8):827-32.
108. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson BL, et al. Role of C-peptide in human physiology. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2000;278(5):E759-68.
109. Faber OK, Hagen C, Binder C, Markussen J, Naithani VK, Blix PM, et al. Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1978;62(1):197-203.
110. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia*. 1987;30(1):16-21.
111. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1988;81(2):442-8.
112. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(1):98-105.
113. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J. Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1980;51(3):520-8.
114. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes*. 1998;47(3):358-64.
115. Cockburn BN, Ostrega DM, Sturis J, Kubstrup C, Polonsky KS, Bell GI. Changes in pancreatic islet glucokinase and hexokinase activities with increasing age, obesity, and the onset of diabetes. *Diabetes*. 1997;46(9):1434-9.

116. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, et al. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1988;81(2):435-41.
117. Jones CN, Pei D, Staris P, Polonsky KS, Chen YD, Reaven GM. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1834-8.
118. Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *The New England journal of medicine*. 1979;301(19):1023-7.
119. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41(6):715-22.
120. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 1989;320(11):702-6.
121. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *The New England journal of medicine*. 1996;334(15):952-7.
122. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34(5):356-61.
123. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes care*. 2000;23(2):171-5.
124. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *American journal of epidemiology*. 1993;137(9):959-65.
125. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *Journal of hypertension*. 1998;16(7):895-906.
126. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes care*. 1998;21(2):310-4.
127. Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ, Saad MF, Laws A, Kades WW, et al. Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled

intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. American journal of epidemiology. 1995;142(7):724-32.

128. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1994;11(3):286-92.

129. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1988;31(6):355-60.

130. Davies MJ, Rayman G, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency and increased plasma concentration of intact and 32/33 split proinsulin in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1993;10(4):313-20.

131. Mykkanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. Diabetes. 1997;46(12):1990-5.

132. Boyns DR, Crossley JN, Abrams ME, Jarrett RJ, Keen H. Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample. I. Blood sugar, plasma insulin, glyceride, and cholesterol measurements and the effects of age and sex. British medical journal. 1969;1(5644):595-8.

133. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, Pezzarossa A, Bruschi F, Guerra L, et al. Insulin and C-peptide responses to 75 g oral glucose load in the healthy man. Diabete & metabolismo. 1986;12(3):143-8.

134. Lindahl B, Asplund K, Hallmans G. High serum insulin, insulin resistance and their associations with cardiovascular risk factors. The northern Sweden MONICA population study. Journal of internal medicine. 1993;234(3):263-70.

135. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes care. 2001;24(3):460-4.

136. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. [Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population]. Medicina clinica. 2001;117(14):530-3.

137. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. Diabetes & metabolism. 1999;25(6):459-76.

138. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;73(4):691-5.
139. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(8):2694-8.
140. Nijpels G, van der Wal PS, Bouter LM, Heine RJ. Comparison of three methods for the quantification of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes research and clinical practice*. 1994;26(3):189-95.
141. Silfen ME, Manibo AM, McMahan DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2863-8.
142. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4618-21.
143. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Glucose intolerance is predicted by the high Fasting Insulin-to-Glucose ratio. *Diabetes & metabolism*. 2001;27(2 Pt 1):117-21.
144. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the GH/IGF-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(3):1162-9.
145. Parra A, Ramirez A, Espinosa de los Monteros A. Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1994;46(5):363-8.
146. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*. 1999;22(9):1462-70.
147. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4615-7.
148. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):401-11.

149. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertility and sterility*. 1992;58(3):487-91.
150. Hosker JP, Kumar S, Gordon C, Bhatnagar D, France M, Boulton AJ. Diet treatment of newly presenting type 2 diabetes improves insulin secretory capacity, but has no effect on insulin sensitivity. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1993;10(6):509-13.
151. Jaap AJ, Shore AC, Tooke JE. Relationship of insulin resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycaemia. *Diabetologia*. 1997;40(2):238-43.
152. Dale PO, Tanbo T, Haug E, Abyholm T. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 1998;13(3):567-70.
153. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction*. 2001;16(6):1086-91.
154. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes*. 1996;45(2):242-56.
155. 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(6):678-87.
156. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *American journal of epidemiology*. 2000;151(2):190-8.
157. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2001;24(9):1602-7.
158. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *Journal of hypertension*. 2000;18(1):83-8.
159. Hollenbeck CB, Chen N, Chen YD, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes*. 1984;33(5):460-3.

160. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes research and clinical practice*. 1990;10(2):167-75.
161. Belfiore F, Iannello S, Camuto M, Fagone S, Cavaleri A. Insulin sensitivity of blood glucose versus insulin sensitivity of blood free fatty acids in normal, obese, and obese-diabetic subjects. *Metabolism: clinical and experimental*. 2001;50(5):573-82.
162. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes research and clinical practice*. 2000;47(3):177-84.
163. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1999;23(5):512-7.
164. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(3):295-301.
165. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes care*. 1999;22(5):818-22.
166. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(12):4426-33.
167. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH. Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes*. 1963;12:197-204.
168. Tura A, Ludvik B, Nolan JJ, Pacini G, Thomaseth K. Insulin and C-peptide secretion and kinetics in humans: direct and model-based measurements during OGTT. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001;281(5):E966-74.
169. Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4776-81.
170. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(1):144-7.

171. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Annals of clinical biochemistry*. 1998;35 (Pt 1):62-7.
172. McDonald GW, Fisher GF, Burnham C. REPRODUCIBILITY OF THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST. *Diabetes*. 1965;14:473-80.
173. Horgaard A, Thyssen T. Clinical investigation into the effect of the intravenous injection of insulin. *Acta Med Scand*. 1929;72:92-5.
174. Lundbaek K. Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *British medical journal*. 1962;1(5291):1507-13.
175. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989;68(2):374-8.
176. Akinmokun A, Selby PL, Ramaiya K, Alberti KG. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992;9(5):432-7.
177. Grulet H, Durlach V, Hecart AC, Gross A, Leutenegger M. Study of the rate of early glucose disappearance following insulin injection: insulin sensitivity index. *Diabetes research and clinical practice*. 1993;20(3):201-7.
178. Gelding SV, Robinson S, Lowe S, Niththyananthan R, Johnston DG. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clinical endocrinology*. 1994;40(5):611-5.
179. Hirst S, Phillips DI, Vines SK, Clark PM, Hales CN. Reproducibility of the short insulin tolerance test. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1993;10(9):839-42.
180. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Pascoe-Gonzalez S. Comparison between usual and low doses of insulin in the assessment of insulin sensitivity with a short insulin tolerance test in obese women. *Archives of medical research*. 1999;30(5):385-7.
181. Young RP, Critchley JA, Anderson PJ, Lau MS, Lee KK, Chan JC. The short insulin tolerance test: feasibility study using venous sampling. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1996;13(5):429-33.
182. Chen CC, Wang TY, Hsu SY, Chen RH, Chang CT, Chen SJ. Is the short insulin tolerance test safe and reproducible? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(11):924-7.

183. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*. 1979;237(3):E214-23.
184. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine reviews*. 1985;6(1):45-86.
185. DeFronzo RA, Soman V, Sherwin RS, Hendler R, Felig P. Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation, and refeeding. *The Journal of clinical investigation*. 1978;62(1):204-13.
186. DelPrato S, Ferrannini E, DeFronzo RA. Evaluation of insulin sensitivity in man in: Clark WL, Larnier J, Pohl SL, eds. *Methods in Diabetes Research* 1986:36-75.
187. Gottesman I, Mandarino L, Gerich J. Use of glucose uptake and glucose clearance for the evaluation of insulin action in vivo. *Diabetes*. 1984;33(2):184-91.
188. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *The American journal of physiology*. 1981;240(6):E630-9.
189. Pacini G, Bergman RN. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Computer methods and programs in biomedicine*. 1986;23(2):113-22.
190. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402-10.
191. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *The Journal of clinical investigation*. 1981;68(6):1456-67.
192. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes*. 1989;38(12):1512-27.
193. Beard JC, Bergman RN, Ward WK, Porte D, Jr. The insulin sensitivity index in nondiabetic man. Correlation between clamp-derived and IVGTT-derived values. *Diabetes*. 1986;35(3):362-9.
194. Osei K, Cottrell DA, Henry ML, Tesi RJ, Ferguson RM, O'Dorisio TM. Minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in type 1

- (insulin-dependent) diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetologia*. 1992;35(7):676-80.
195. Taniguchi A, Nakai Y, Doi K, Fukuzawa H, Fukushima M, Kawamura H, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness in obese subjects: a minimal model analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 1995;44(11):1397-400.
196. Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen YD, et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes*. 1994;43(9):1114-21.
197. Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;70(6):1538-49.
198. Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(6):1508-18.
199. Caumo A, Giacca A, Morgese M, Pozza G, Micossi P, Cobelli C. Minimal models of glucose disappearance: lessons from the labelled IVGTT. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(9):822-32.
200. Cobelli C, Bettini F, Caumo A, Quon MJ. Overestimation of minimal model glucose effectiveness in presence of insulin response is due to undermodeling. *The American journal of physiology*. 1998;275(6 Pt 1):E1031-6.
201. Quon MJ, Cochran C, Taylor SI, Eastman RC. Direct comparison of standard and insulin modified protocols for minimal model estimation of insulin sensitivity in normal subjects. *Diabetes research (Edinburgh, Scotland)*. 1994;25(4):139-49.
202. Finegood DT, Tzur D. Reduced glucose effectiveness associated with reduced insulin release: an artifact of the minimal-model method. *The American journal of physiology*. 1996;271(3 Pt 1):E485-95.
203. Quon MJ, Cochran C, Taylor SI, Eastman RC. Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDDM. Discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes*. 1994;43(7):890-6.
204. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM, Sholinsky P, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. *The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. Diabetes*. 1996;45(11):1547-55.

205. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, et al. Insulin sensitivity and acute insulin response in African-Americans, non-Hispanic whites, and Hispanics with NIDDM: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 1997;46(1):63-9.
206. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(1):79-87.
207. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage PJ, Saad MF, et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Annals of epidemiology*. 1998;8(6):358-69.
208. Steil GM, Murray J, Bergman RN, Buchanan TA. Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Implications for study design. *Diabetes*. 1994;43(11):1365-71.
209. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Cagnacci P, Volpe A. Insulin sensitivity in women: a comparison among values derived from intravenous glucose tolerance tests with different sampling frequency, oral glucose tolerance test or fasting. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001;145(3):281-7.
210. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia*. 1993;36(12):1326-31.
211. Abbasi F, Reaven GM. Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans. *Metabolism: clinical and experimental*. 2002;51(2):235-7.
212. Bastard JP, Robert JJ, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Hainque B. Is quantitative insulin sensitivity check index, a fair insulin sensitivity index in humans? *Diabetes & metabolism*. 2001;27(1):69-70.
213. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(11):5457-64.
214. Quon MJ. QUICKI is a useful and accurate index of insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):949-51.

215. Duncan GE, Hutson AD, Stacpoole PW. QUICKI does not accurately reflect changes in insulin sensitivity with exercise training. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(9):4115-9.
216. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
217. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.
218. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643-9.
219. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(2):362-5.
220. Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M, Doi K, Nagata I, Nagasaka S, et al. Assessment of insulin sensitivity from a single sample. *Diabetes care*. 2000;23(9):1434-5.
221. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes care*. 2001;24(3):539-48.
222. Brun JF, Raynaud E, Mercier J. Homeostasis model assessment and related simplified evaluations of insulin sensitivity from fasting insulin and glucose. *Diabetes care*. 2000;23(7):1037-8.
223. Karne RJ, Chen H, Quon MJ. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes care*. 2004;27(5):1247-8; author reply 9.
224. Aloulou I, Brun J-F, Mercier J. Evaluation of insulin sensitivity and glucose effectiveness during a standardized breakfast test: comparison with the minimal model analysis of an intravenous glucose tolerance test. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 55(5):676-90.
225. Lau CH, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2

- diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10(1):8.
226. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002;8(11):1288-95.
227. Kusminski CM, Scherer PE. The road from discovery to clinic: adiponectin as a biomarker of metabolic status. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;86(6):592-5.
228. Zhuo Q, Wang ZQ, Fu P, Piao JH, Tian Y, Xu J, et al. Association between adiponectin and metabolic syndrome in older adults from major cities of China. *Biomedical and environmental sciences : BES*. 2010;23(1):53-61.
229. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(2):179-88.
230. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):129-39.
231. Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N, et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes care*. 2009;32(2):329-34.
232. Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Journal of cardiac failure*. 2011;17(1):24-30.
233. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, McTernan PG, Barnett AH, Kumar S. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5:10.
234. Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeve HS, Lewinski A. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Molecular genetics and metabolism*. 2005;85(1):61-9.
235. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
236. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus

- provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
237. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(5):442-3.
238. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486-97.
239. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(11):3160-7.
240. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
241. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
242. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes care*. 2005;28(11):2745-9.
243. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006;49(1):41-8.
244. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2007;30(5):1219-25.
245. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(1):8-13.
246. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation*. 2007;116(19):2119-26.

247. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(5):1513-7.
248. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine*. 2005;143(10):722-8.
249. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2005;54(11):3140-7.
250. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of internal medicine*. 2004;140(3):167-74.
251. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S, Liu L, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(7):822-7.
252. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clinical endocrinology*. 1999;50(4):517-27.
253. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(3):1151-8.
254. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(5):670-6.
255. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *The American journal of medicine*. 2007;120(5):442-7.
256. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(1):109-15.
257. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(3):356-9.

258. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes care*. 2004;27(2):538-46.
259. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2003;163(4):427-36.
260. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007;116(5):480-8.
261. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(7):1273-6.
262. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005;112(4):505-12.
263. Pankow JS, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes care*. 2004;27(3):775-80.
264. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):732-8.
265. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples LA. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2002;51(3):833-40.
266. Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia*. 2003;46(4):579-87.
267. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e19-24.

268. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3671-89.
269. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7406):61-2.
270. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
271. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Archives of internal medicine*. 2004;164(3):249-58.
272. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annual review of nutrition*. 2009;29:223-56.
273. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007;115(8):1004-11.
274. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(12):1440-6.
275. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes care*. 2007;30(11):2957-9.
276. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2008;168(22):2449-58.
277. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its

- components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1299-313.
278. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2005;28(12):2823-31.
279. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care*. 2003;26(8):2261-7.
280. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *The American journal of physiology*. 1991;261(2 Pt 1):E159-67.
281. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
282. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2005;142(8):611-9.
283. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
284. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.
285. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(8):1963-72.
286. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update:

- Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106(3):388-91.
287. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes care*. 2006;29(1):123-30.
288. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2004;109(6):714-21.
289. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*. 2001;104(25):3046-51.
290. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes care*. 2004;27(7):1735-40.
291. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996;334(5):292-5.
292. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;282(16):1568-75.
293. Moran SA, Patten N, Young JR, Cochran E, Sebring N, Reynolds J, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2004;53(4):513-9.
294. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(10):1345-50.
295. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, Depaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes*. 2005;54(7):1994-2002.

296. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2007;56(4):508-16.
297. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010;53(1):27-35.
298. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):570-8.
299. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(4):753-60.
300. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):987-97.
301. Malek R, Chong AY, Lupsa BC, Lungu AO, Cochran EK, Soos MA, et al. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3641-7.
302. Allison DB, Zannolli R, Narayan KM. The direct health care costs of obesity in the United States. *American journal of public health*. 1999;89(8):1194-9.
303. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS data brief*. 2013(131):1-8.
304. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *Journal of internal medicine*. 2006;259(5):493-519.
305. Olofsson SO, Wiklund O, Boren J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vascular health and risk management*. 2007;3(4):491-502.
306. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, Schumaker VN, Reuben MA, Puppione DL, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *Journal of lipid research*. 1988;29(11):1461-73.
307. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):661-70.

308. Schmidt C, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. apoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):178-85.
309. Hoff HF. Apolipoprotein localization in human cranial arteries, coronary arteries, and the aorta. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1976;7(4):390-3.
310. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clinical chemistry*. 1996;42(4):515-23.
311. Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G, Quinci GB, Sanson A, Sparla M, et al. Variations in apolipoproteins B and A1 during the course of myocardial infarction. *European journal of clinical investigation*. 1978;8(3):121-9.
312. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO, Jr. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980;77(1):604-8.
313. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation*. 1996;94(3):273-8.
314. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104(10):1108-13.
315. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026-33.
316. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation*. 1999;99(19):2517-22.
317. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, Sparks CE. Apolipoprotein B determines risk for recurrent coronary events in postinfarction patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):367-73.

318. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(11):1918-23.
319. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation.* 2004;110(18):2824-30.
320. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation.* 2005;112(22):3375-83.
321. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* 2011;4(3):337-45.
322. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *The American journal of cardiology.* 2003;91(10):1173-7.
323. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *Journal of internal medicine.* 2006;259(5):437-46.
324. Contois J, McNamara JR, Lammi-Keefe C, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-1 determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clinical chemistry.* 1996;42(4):507-14.
325. Larsson A, Carlsson L, Axelsson J. Low diurnal variability of apolipoprotein A1, apolipoprotein B and apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio during normal sleep and after an acute shift of sleep. *Clinical biochemistry.* 2008;41(10-11):859-62.
326. Avogaro P, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Belussi F, Quinci GB. Values of APO-1 and APO-B in humans according to age and sex. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 1979;95(2):311-5.
327. Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 2000;101(5):477-84.

328. Gotto AM, Jr. Establishing the benefit of statins in low-to-moderate--risk primary prevention: the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Atherosclerosis Supplements*. 2007;8(2):3-8.
329. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008;372(9634):224-33.
330. Parish S, Peto R, Palmer A, Clarke R, Lewington S, Offer A, et al. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *European heart journal*. 2009;30(17):2137-46.
331. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Annals of internal medicine*. 2007;146(9):640-8.
332. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
333. Stein EA, Sniderman A, Laskarzewski P. Assessment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, or apolipoprotein B. *The American journal of cardiology*. 2005;96(9a):36K-43K; discussion 34K-5K.
334. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clinical chemistry*. 2009;55(2):378-84.
335. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical chemistry*. 2009;55(3):407-19.
336. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. *Clinical chemistry*. 1993;39(5):773-81.

337. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2006;98(10):1363-8.
338. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clinical chemistry*. 1994;40(4):586-92.
339. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet*. 2003;361(9359):777-80.
340. Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *Journal of internal medicine*. 2006;259(5):455-61.
341. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
342. Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, Groen AK, Hutten BA, Boekholdt SM, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. *Journal of lipid research*. 2006;47(9):2064-70.
343. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). *American heart journal*. 2004;148(4):596-601.
344. Andersson J, Sundstrom J, Kurland L, Gustavsson T, Hulthe J, Elmgren A, et al. The carotid artery plaque size and echogenicity are related to different cardiovascular risk factors in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Lipids*. 2009;44(5):397-403.
345. Schmidt C, Wikstrand J. High apoB/apoA-I ratio is associated with increased progression rate of carotid artery intima-media thickness in clinically healthy 58-year-old men: experiences from very long-term follow-up in the AIR study. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):284-9.
346. Junyent M, Zambon D, Gilabert R, Cofan M, Nunez I, Ros E. Carotid atherosclerosis in familial combined hyperlipidemia associated with the APOB/APOA-I ratio. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):740-6.

347. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obesity research*. 2001;9(3):179-87.
348. Gardner CD, Tribble DL, Young DR, Ahn D, Fortmann SP. Associations of HDL, HDL(2), and HDL(3) cholesterol and apolipoproteins A-I and B with lifestyle factors in healthy women and men: the Stanford Five City Project. *Preventive medicine*. 2000;31(4):346-56.
349. Okosun IS, Prewitt TE, Liao Y, Cooper RS. Association of waist circumference with ApoB to ApoAI ratio in black and white Americans. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1999;23(5):498-504.
350. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(10):2248-52.
351. Matsumoto K, Fujita N, Nakamura K, Senoo T, Tominaga T, Ueki Y. Apolipoprotein B and insulin resistance are good markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;82(1):93-7.
352. Kim SJ, Song P, Park JH, Lee YT, Kim WS, Park YG, et al. Biomarkers of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(3):734-9.
353. Ying X, Qian Y, Jiang Y, Jiang Z, Song Z, Zhao C. Association of the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and low-density lipoprotein cholesterol with insulin resistance in a Chinese population with abdominal obesity. *Acta diabetologica*. 2012;49(6):465-72.
354. Belfki H, Ben Ali S, Bougatef S, Ben Ahmed D, Haddad N, Jmal A, et al. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A 1 ratio in relation to metabolic syndrome and its components in a sample of the Tunisian population. *Experimental and molecular pathology*. 2011;91(2):622-5.
355. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Jr., Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2004;110(17):2687-93.

356. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang Z, Pearson TA, Berglund L. Usefulness of apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to predict coronary artery disease independent of the metabolic syndrome in African Americans. *The American journal of cardiology*. 2010;106(9):1264-9.
357. Carnevale Schianca GP, Pedrazzoli R, Onolfo S, Colli E, Cornetti E, Bergamasco L, et al. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2011;21(6):406-11.
358. Tamang HK, Timilsina U, Singh KP, Shrestha S, Raman RK, Panta P, et al. Apo B/Apo A-I Ratio is Statistically A Better Predictor of Cardiovascular Disease (CVD) than Conventional Lipid Profile: A Study from Kathmandu Valley, Nepal. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014;8(2):34-6.
359. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(5):507-20.
360. Sierra-Johnson J, Somers VK, Kuniyoshi FH, Garza CA, Isley WL, Gami AS, et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2006;98(10):1369-73.
361. Lind L, Vessby B, Sundstrom J. The apolipoprotein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(2):406-10.
362. Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(8):697-703.
363. Yi KH, Hwang JS, Kim EY, Lee SH, Kim DH, Lim JS. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: A population-based study. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(1):106-13.
364. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes care*. 2006;29(11):2427-32.
365. Kocelak P, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese women according to the different diagnostic criteria. *Minerva endocrinologica*. 2012;37(3):247-54.

366. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Walldius G, Hamsten A, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *European heart journal*. 2007;28(21):2637-43.
367. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C. Risk stratification of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B/AI ratio on the prevalence of the metabolic syndrome: the ATTICA study. *Angiology*. 2008;59(3):335-41.
368. Yin Q, Chen X, Li L, Zhou R, Huang J, Yang D. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio is a good predictive marker of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in Chinese adolescent women with polycystic ovary syndrome. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2013;39(1):203-9.
369. Jung CH, Hwang JY, Yu JH, Shin MS, Bae SJ, Park JY, et al. The value of apolipoprotein B/A1 ratio in the diagnosis of metabolic syndrome in a Korean population. *Clinical endocrinology*. 2012;77(5):699-706.
370. Kim SW, Jee JH, Kim HJ, Jin SM, Suh S, Bae JC, et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2678-83.
371. Jing F, Mao Y, Guo J, Zhang Z, Li Y, Ye Z, et al. The value of Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 ratio for metabolic syndrome diagnosis in a Chinese population: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*. 2014;13(1):81.
372. Connelly PW, Poapst M, Davignon J, Lussier-Cacan S, Reeder B, Lessard R, et al. Reference values of plasma apolipoproteins A-I and B, and association with nonlipid risk factors in the populations of two Canadian provinces: Quebec and Saskatchewan. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *The Canadian journal of cardiology*. 1999;15(4):409-18.
373. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
374. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.

375. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(2):151-67.