

INSULINOOPORNOŚĆ MODA CZY REALNY PROBLEM?

Opracowanie:

dr n. med. Barbara Kutra

Szpital Uniwersytecki w Krakowie,

Oddział Kliniczny Chorób Metabolicznych i Diabetologii

MERCK

DiabNewsletter

W ostatnich kilku latach dość często w gabinecie diabetologa lub endokrynologa w odpowiedzi na pytanie skierowane do pacjentki: „Co Pani dolega?” lekarz otrzymuje odpowiedź: „mam insulinooporność” i pacjentka pokazuje wyniki krzywej insulinowej. Większość z tych pacjentek uważa ten stan za odrębną, ciężką jednostkę chorobową. Większość z nich charakteryzuje nadmierna masa ciała, nie postrzegają jednak one otyłości jako choroby, natomiast insulinooporność tak. Zgodnie z **definicją** insulinooporność to stan, w którym prawidłowe lub zwiększone stężenie insuliny wywołuje osłabioną odpowiedź w narządach docelowych, w wyniku zmniejszonej wrażliwości na hormon. Insulinooporności towarzyszy hiperinsulinemia. Chociaż występowanie hiperinsulinizmu u otyłych jest częstsze niż sama insulinooporność, przedmiotem dyskusji jest, czy insulinooporność wyprzedza hiperinsulinemię czy na odwrót i czy hiperinsulinemia może być przyczyną otyłości. Stwierdzono, że podawanie diazoksydu otyłym osobom z hiperinsulinizmem powodowało zmniejszenie masy ciała poprzez zmniejszenie stężenia insuliny i nie skutkowało nietolerancją glukozy u tych osób. Dowiedziano również, że zwiększone stężenie insuliny na czczo koreluje z przyrostem masy ciała w kolejnych latach. Istnieją mocne dowody z badań klinicznych wskazujące na związek hiperinsulinemii z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, stłuszczeniem wątroby, dysfunkcją endotelium, miażdżycą, chorobą sercowo-naczyniową, chorobami neurodegeneracyjnymi i niektórymi nowotworami. Hiperinsulinemię uznaje się za najwcześniejszych objawy zespołu metabolicznego. Zwiększone stężenie insuliny na czczo poprzedza o ok. 24 lata hiperglikemię.

Przyczyny insulinooporności poza monogenowymi zespołami insulinooporności (krasznoludkowatość, z. Rabsona-Mendenhall, z. Downa, z. Turnera, z. Klinefeltera, talasemia, hemochromatoza, itp.) nie są wyjaśnione. Przyjmuje się etiologię wieloczynnikową, bierze się pod uwagę:

- czynniki genetyczne (zaburzenie przekazywania sygnału insulinowego)
- otyłość, nagromadzenie tłuszczu trzewnego
- długotrwały subkliniczny stan zapalny o umiarkowanym nasileniu ze zwiększonym poziomem cytokin zapalnych: TNF α , IL-6 i IL-1 β (w przeszłości podejmowano próby leczenia

cukrzyca aspiryną, obecnie opisywana jest poprawa metabolizmu węglowodanów po zastosowaniu np. anakinry – antagonisty rec. IL-1 β),

- dysfunkcję mitochondriów (poprawiana przez metforminę, tiazolidynodiony, berberynę, resweratrol, kurkumę, kwercetynę, estrogeny),
- lipotoksyczność,
- stres oksydacyjny,
- stres retikulum endoplazmatycznego wywołany przekarmieniem,
- starzenie się (otyłość trzewna)
- czynniki środowiskowe (aktywność fizyczna, przekarmienie)
- hiperinsulinizm

Diagnostyka hiperinsulinemii i insulinooporności

Należy w tym miejscu przypomnieć, że złotym standardem w ocenie insulinooporności jest hiperinsulinemiczna euglikemiczna klamra metaboliczna. Badanie z uwagi na wymagania techniczne i czasochłonność w zasadzie wykonywane jest tylko dla celów naukowych.

Insulina jest produkowana przez komórki β trzustki w sposób pulsacyjny, zapobiega to zjawisku *down-regulation* receptora insulinowego. Wydzielanie insuliny charakteryzuje oscylacje o małej amplitudzie co 3-10 min. W związku z tym pojedyncze oznaczenie insuliny ma małą wartość w diagnostyce. Sugeruje się trzykrotne pobranie krwi w odstępach 5 minutowych w celu oznaczenia insuliny i wyliczenie średniej. Ze względu na koszty i czasochłonność ten postulat raczej nie znajdzie zastosowania w codziennej praktyce. Współczynnik zmienności (CV) dla oznaczania insuliny na czczo wynosi 25-50%.

Kolejnym problemem w diagnostyce hiperinsulinemii jest ustalenie normy dla insuliny na czczo. Zależy ona od tego, jakiego stanu predyktorem ma być stężenie insuliny na czczo. Ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego wzrasta powyżej stężenia insuliny 6,0 μ U/l. Stężenie insuliny na czczo >7,39 μ U/l koreluje ze zwiększoną śmiertelnością. Z kolei insulinemia na czczo >12,2 μ U/l jest wskaźnikiem insulinooporności.

Ze wskaźników stosowanych w codziennej w praktyce

w ocenie insulinooporności należy wymienić wskaźnik **HOMA-IR** (*Homeostasis Model Assessment*), który koreluje z wynikami klamry metabolicznej i jest prosty do wyliczenia w oparciu o stężenie insuliny i glukozy na czczo:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Ins} [\mu\text{U/l}] \times \text{Gl} [\text{mmol/l}]) / 22,5$$

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Ins} [\mu\text{U/l}] \times \text{Gl} [\text{mg/dl}]) / 405$$

Wartość HOMA IR = 1 oznacza prawidłową wrażliwość tkanek na insulinę, przyjmuje się, że HOMA-IR >2,5 oznacza insulinooporność. Powtarzalność wskaźnika HOMA-IR wzrasta przy wykorzystaniu średniej wartości wyników 3-4 pomiarów insulinemii.

Warto też zaznaczyć, że normy dla wskaźnika HOMA-IR, nie są arbitralne i mogą być przyjmowane różne wartości dla różnych grup etnicznych i płci.

Krzywa insulinowa

Pacjentki zgłaszające się po poradę do gabinetu lekarskiego zwykle przed zebraniem wywiadu pokazują doustny test tolerancji glukozy i tzw. krzywą insulinową. Głównie wskazują stężenie insuliny, pomijają często wynik krzywej cukrowej, do tego stopnia, że rozpoznanie stanu przedcukrzycowego ma dla nich mniejsze znaczenie niż zwiększenie stężenia insuliny w tym teście.

Fenomen popularności krzywych insulinowych opiera się na badaniach wykonanych przez Krafta i Hayashiego. W 1975 roku Joseph Kraft opublikował wyniki badania na 3650 osobach, u których wykonano OGTT ze 100 g glukozy z oceną stężenia glukozy i insuliny na czczo, po 30, 60, 120 i 180 minutach. Na podstawie uzyskanych wyników, opisano 5 różnych wzorów krzywych insulinowych i związanego z nimi ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w następnych latach. Normy stosowane w interpretacji krzywych insulinowych u Krafta nie mają zastosowania przy OGTT bez oznaczenia insuliny w 180 min testu. Badania Krafta potwierdził w swojej publikacji w 2013 roku Hayashi wykonując OGTT z 75 g glukozy, wykazując, że stężenie insuliny podczas testu silnie koreluje z późniejszym występowaniem cukrzycy. Jeśli w 60 min stężenie insuliny było większe niż w 90 min i 30 min i wyniosło śr. 103,9 $\mu\text{U/ml}$ – ryzyko wystąpienia cukrzycy wyniosło 15,4%, jeśli stężenie insuliny w 120 min było większe niż 90 i 30 min i wyniosło śr. 118,9 $\mu\text{U/ml}$ – ryzyko wystąpienia cukrzycy określono na 47,8%.

Tak jak w przypadku stężenia insuliny na czczo nie ma określonych norm tak i w interpretacji krzywych insulinowych występuje ten sam problem. **Biorąc pod uwagę te dane z badań można przyjąć, że wartości insuliny >100 $\mu\text{U/ml}$ w 1 i/lub 2 godz. OGTT nie są prawidłowe.**

Podsumowując: insulinooporność i hiperinsulinemia to nie są choroby, ale ważne i wczesne sygnały ostrzegawcze

cukrzycy czy innych składowych zespołu metabolicznego. Niektórzy określają hiperinsulinemię jako tzw. „cichą chorobę”. To dobrze, że osoby ze zwiększonymi stężeniami insuliny zgłaszają się po poradę lekarską i traktują ten stan bardzo poważnie. Zmiana stylu życia obejmująca regularny wysiłek fizyczny i zmianę zachowań żywieniowych oraz farmakoterapia chronią przed rozwojem wielu chorób. Zmotywowany pacjent, często otyły w celu obniżenia stężenia insuliny wprowadzi w życie nowe zalecenia, a w wyniku tego zredukuje masę ciała i zmniejszy ryzyko wystąpienia chorób cywilizacyjnych.

Bibliografia:

1. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226:13-26.
2. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33:283-30.
3. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116(7):1793-1801.
4. Dylan D Thomas, Barbara E Corkey, Nawfal W Istfan, and Caroline M Apovian Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction *J Endocr Soc*. 2019 Sep 1; 3(9):1727-1747.
5. Banting Lecture 2011 Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Barbara E. Corkey *DIABETES*, VOL. 61, JANUARY 2012
6. Pennings N. et al. Ten-year weight gain is associated with elevated fasting insulin levels and precedes glucose elevation, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2986>.
7. Dankner R et al. Basal-state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults is predictive of type 2 diabetes over a 24-year follow-up: a preliminary report. *Diabetes Care* 2009; 32(8):1464-6.
8. Alemzadeh R, Langley G, Upchurch L, Smith P, Slonim AE. Beneficial effect of diazoxide in obese hyperinsulinemic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1911-1915.
9. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005; 307(5708):384-387.
10. Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z, Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294(1):E148-E156.
11. Reznick RM, Zong H, Li J, Morino K, Moore IK, Yu HJ, Liu ZX, Dong J, Mustard KJ, Hawley SA, Befroy D, Pypaert M, Hardie DG, Young LH, Shulman GI. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*. 2007; 5(2):151-156.
12. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab*. 2009; 9(1): 35-51.
13. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*. 2000; 49(2 Suppl 1):27-29.
14. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007; 356:1517-26.
15. Hellman B. Pulsatility of insulin release – a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009; 114:193-205.
16. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk *Open Heart*. 2017; 4
17. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5457-64.
18. Kraft JR. Detection of diabetes mellitus in situ (occult diabetes). *Lab Med* 1975; 6:10-22.
19. Hayashi T, Boyko EJ, Sato KK, et al. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2013; 36:1229-35.
20. Ki-Chul C Sung1 et al. Elevated fasting insulin predicts the future incidence of metabolic syndrome: a 5-year follow-up study. *Cardiovascular Diabetology* volume 10, Article number: 108 (2011)
21. Kirsten A. McAuley, MBChB Diagnosing Insulin Resistance in the General Population *Diabetes Care*, Vol 24, Number 3, March 2001.
22. E. Jeffrey Metter, MD Glucose and Insulin Measurements from the Oral Glucose Tolerance Test and Mortality Prediction *Diabetes Care*, Vol 31, Number 5, May 2008.