

PUŁAPKI W DIAGNOSTYCE INSULINOOPORNOŚCI

Opracowanie:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Cezary Lewandowski

Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii

Członek Królewskiego Kolegium Lekarskiego (Wielka Brytania)

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

MERCK

DiabNewsletter

Wraz z powszechną dostępnością oznaczeń insuliny „insulinooporność” staje się coraz częściej zgłaszaną „chorobą”, która według pacjentów (może częściej pacjentek) jest podawana jako przyczyna nadwagi, ciągłego zmęczenia, wypadania włosów oraz szeregu różnych nie do końca zdefiniowanych objawów. Niestety, na taki rozwój wypadków ma również czasem wpływ niezrozumienie pojęcia insulinooporności przez niektórych lekarzy, którzy traktują insulinooporność w sposób podobny, jak dyslipidemię i włączają farmakoterapię (np. metforminę) na podstawie przekroczenia jakiegoś „punktu odcięcia” pobranego zazwyczaj z internetu (lub ustalanego „na oko”). W związku z tym trzeba sobie wyjaśnić, czym jest w istocie insulinooporność, jak ją oceniamy i jakie to ma znaczenie praktyczne.

Co to właściwie jest insulinooporność?

Tkanki w organizmie człowieka dzielą się generalnie na insulinozależne (np. mięśnie) i insulinoniezależne (np. tkanka nerwowa). Insulina jest niezbędna do wprowadzenia glukozy do komórki tkanek insulinozależnych. Jeżeli potrzeba stosunkowo dużo insuliny, żeby wprowadzić glukozę do komórki, to mówimy o insulinooporności. Pytanie tylko, co rozumiemy, przez „dużo insuliny”. Wrażliwość na insulinę można oceniać metodą klamry euglikemicznej [1], która polega na zastosowaniu stałego wlewu z insuliny. Taki wlew oczywiście wywołałby hipoglikemię, więc musi być równoważony wlewu z 20% glukozy prowadzonym w taki sposób, żeby utrzymać stałe stężenie glukozy we krwi (zwykle pomiędzy 5-5,5 mmol/l). Generuje to konieczność częstych pomiarów glikemii (zwykle co 5-10 minut przez około dwie godziny), żeby ustalić szybkość wlewu z glukozy i uzyskać stan równowagi, to jest, kiedy określona stała ilość dożylną glukozy (wyrażana w mg/minutę, zwykle w ostatnich 30 minutach testu) równoważy spadek glikemii wywołany wlewu z insuliny. Im większa jest ilość podawanej glukozy, tym bardziej pacjent jest „insulinowrażliwy”, zaś im mniejsza to jest tym bardziej „insulinooporny”. Klamra euglikemiczna jest zatem metodą bardzo praco- i czasochłonną. Uniemożliwia to, między innymi, przeprowadzenie badań populacyjnych. W związku z tym nie ma ustalonej zależności pomiędzy insulinowrażliwością ocenianą metodą klamry euglikemicznej, a konsekwencjami klinicznymi, czyli, np. ryzykiem rozwoju

cukrzycy typu 2, nadciśnienia, zawału, udaru, zaburzeń miesiączkowania, czy też płodności w zespole jajników policystycznych. Innymi słowy nie ma korelacji pomiędzy szybkością wlewu z glukozy poniżej 4 mg/minutę (wartość czasem przyjmowana jako „punkt odcięcia”), a wyżej opisanymi konsekwencjami klinicznymi.

Jak ocenimy insulinooporność?

W związku z ograniczeniami metodologicznymi klamry euglikemicznej opracowano szereg metod zastępczych, np. model homeostatyczny (HOMA), QUICKI, index McAuleya, indeks Matsudy, indeks Belfiore, Stumvoll, itp., które to modele w założeniu miały być mniej pracochłonne, zaś przez to mogłyby być stosowane w badaniach populacyjnych. W niektórych z tych modeli nie oznacza się nawet glukozy, ale np. triglicerydy i insulinę (indeks McAuleya), lub też zamiast insuliny można oznaczać wolne kwasy tłuszczowe (indeks Belfiore). Należy jednak pamiętać o tym, że zasadniczym celem każdego z wyżej wymienionych modeli było uzyskanie w miarę dobrej korelacji ze „złotym standardem”, to jest z klamrą euglikemiczną, a nie z żadnymi konsekwencjami klinicznymi (ryzyko rozwoju cukrzycy typ 2, ryzyko zawału serca, etc.). Zatem insulinooporność oceniana metodami pośrednimi jest **MODELEM MATEMATYCZNYM, A NIE OKREŚLONYM STANEM CHOROBYM**.

Dodatkowo modele stosowane w praktyce klinicznej dotyczące oznaczeń po obciążeniu (np. w teście tolerancji glukozy – *oral glucose tolerance test* – OGTT) są zwykle modelami uproszczonymi, to jest w wersji oryginalnej oznaczano parametry znacznie częściej, np. co 30 minut w modelu Matsudy, czy Stumvoll – opracowywali to przecież matematycy! Następnie okazywało się, że w tzw. „życiu”, państwowe lub prywatne organizacje finansujące ochronę zdrowia nie były zainteresowane pokryciem kosztów dodatkowych oznaczeń, czy dłuższym pobytem pacjenta w danej jednostce leczniczej. Zatem w kolejnym kroku wykonywano regresję wieloczynnikową i oceniano, ile punktów czasowych można wyeliminować, żeby uzyskać wynik, który będzie nadal w miarę korelował z modelem klamry euglikemicznej. Stąd też, np. w indeksie Stumvoll pojawia się tylko insulina na czczo, zaś potem glukoza i insulina tylko w 60 minucie testu tolerancji glukozy.

Czy każda insulinooporność jest taka sama?

Jeżeli Państwo sądzicie, że mój powyższy wywód jest już zbyt skomplikowany, to w celu wprowadzenia dalszego zamieszania przypomnę, że fizjologicznie mamy zasadniczo dwa rodzaje insulinooporności, a mianowicie insulinooporność wątrobową oraz insulinooporność obwodową. Wskaźniki insulinooporności oparte na pomiarach na czczo opisują przede wszystkim insulinooporność wątrobową [2, 3], podczas, gdy utylizacja około 80% glukozy (zarówno u osób zdrowych, jak i z cukrzycą typu 2) odbywa się na obwodzie [4]. Zatem parametry insulinooporności oceniane podczas testu tolerancji glukozy (OGTT) opisują przede wszystkim insulinooporność obwodową (np. w mięśniach szkieletowych), której nasilenie może istotnie się różnić od insulinooporności wątrobowej.

U konkretnego człowieka może przy tym dominować pierwszy lub drugi typ insulinooporności. Widać, to, np. u niektórych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy mają wysokie glikemie rano na czczo i stosunkowo dobre glikemie w ciągu dnia, kiedy są aktywni fizycznie. Po prostu dominuje u nich insulinooporność wątrobową, zaś pracujące mięśnie nadal stosunkowo dobrze przyswajają glukozę, bo nie ma

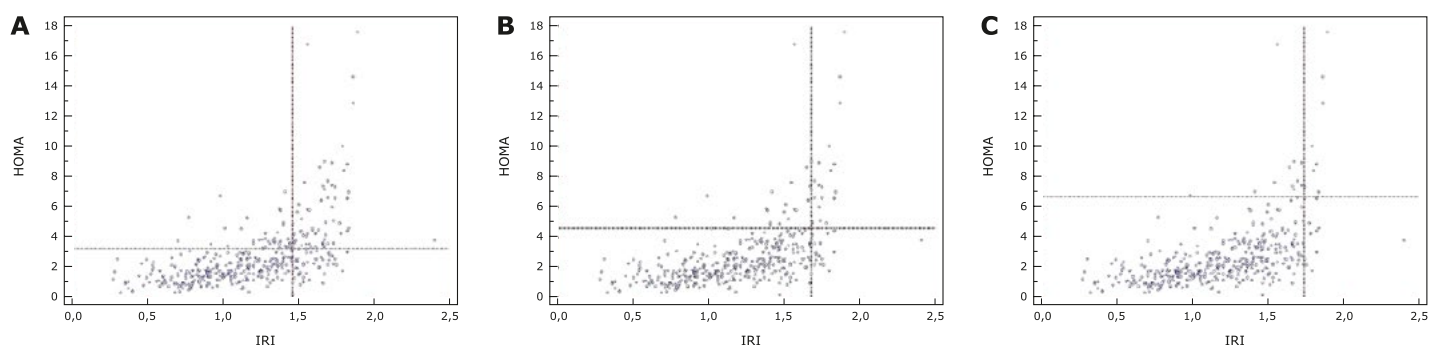
istotnej insulinooporności obwodowej. Celowo nie podawałem tutaj wzorów na obliczenie wybranych indeksów insulinooporności. Powiem tylko, że obliczenie parametrów insulinooporności opartych na OGTT wymaga złożonego modelu matematycznego, np. wskaźnik insulinooporności Belfiore [5] wymaga obliczenia pola pod krzywą dla glukozy oraz insuliny (lub wolnych kwasów tłuszczowych), czyli obliczenia tzw. całki oznaczonej, zaś następnie podzielenia przez siebie tych wartości. Jest to zatem fascynujące i rozwijające zajęcie dla wszystkich, którzy uważają, że mają za dużo czasu na przyjmowanie pacjenta w swoim gabinecie!

W naszej Klinice przeprowadziliśmy ocenę porównawczą różnych parametrów insulinooporności u kobiet z zespołem jajników policystycznych [6, 7] oraz w pierwszym trymestrze ciąży [8] i wykazaliśmy, że modele oparte na pomiarach na czczo (głównie insulinooporność wątrobową) korelują stosunkowo słabo z modelami opartymi na OGTT (patrz Tabela nr 1). Zatem osoba określana jako „insulinooporna” według jednego modelu, wcale nie musi być „insulinooporna” w innym modelu i to niezależnie od tego jaki przyjmujemy percentylowy „próg odcięcia” (patrz Rycina nr 1).

Tabela 1.: Współczynniki korelacji rang Spearmana dla kobiet z zespołem jajników policystycznych (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), oparte na danych uzyskanych od 478 kobiet, według pozycji nr 6 ($P < 0.001$). Indeksy insulinooporności oparte na parametrach na czczo, np. HOMA-IR i QUICKI (insulinooporność wątrobową) korelują ze sobą całkiem dobrze, ale ich korelacja z indeksami ocenianymi według OGTT (np. wskaźnik Belfiore) jest już dużo gorsza (np. QUICKI *versus* Matsuda, $r = 0,386$, HOMA-IR *versus* $IRI_{Belfiore}$, $r = 0,582$).

	IRI	QUICKI	McAuley	Matsuda	Stumvoll _{0,120}	Stumvoll demogr.
HOMA-IR	0,582	-0,999	-0,849	-0,881	-0,832	-0,694
IRI (Belfiore)	–	-0,580	-0,614	-0,876	-0,808	-0,773
QUICKI	–	–	0,850	0,386	0,410	0,439
McAuley	–	–	–	0,551	0,569	0,618
Matsuda	–	–	–	–	0,947	0,856
Stumvoll_{0,120}	–	–	–	–	–	0,874

Rycina 1.: Zgodność (*concordance* – kwadrant lewy dolny i prawy górny) oraz niezgodność (*discordance* – kwadrant lewy górny oraz prawy dolny) między parametrami insulinooporności ocenianymi na czczo (HOMA-IR – głównie insulinooporność wątrobową) oraz podczas OGTT (*Insulin Resistance Index*_{Belfiore} – głównie insulinooporność obwodowa), u 478 kobiet z PCOS, według pozycji nr 6. Rycina pokazuje, że nie ma jednej uniwersalnej insulinooporności. Niezależnie od tego jaki przyjmujemy „percentyl odcięcia”, to jest 75, 90, czy 95, zawsze są pacjentki, które są „insulinooporne” według pierwszej metody, a nie są według drugiej.



Można zadać pytanie, jaki percentylowy punkt odcięcia? Okazuje się bowiem, że insulinooporność jest definiowana w sposób absolutnie arbitralny, to jest na podstawie matematycznego rozrzutu danego parametru (np. wskaźnika HOMA-IR) powyżej 90-siątego (ostrzejsze kryterium) lub powyżej 75-piątego percentyla (łagodniejsze kryterium). Oczywiście bez żadnej korelacji z ryzykiem klinicznym. Można to porównać do sytuacji, gdy delegacja kuratorium wchodzi do szkoły i arbitralnie określa, że 1/4 dzieci jest „za wysoka” lub „za niska”, zaś następnie na tej podstawie zaleca obligatoryjne „leczenie” wszystkim „za wysokim” lub „za niskim”. Czy z tego wynika, że te dzieci są istotnie chore? Może pojedyncze istotnie są, ale to wymaga dalszych badań. Poza tym trzeba jeszcze wziąć pod uwagę jaką mamy populację. Inny będzie rozrzut wzrostu w populacji skandynawskiej, inny w łódzkiej, a inny w środkowej Afryce (zwłaszcza u Pigmejów). To samo dotyczy obliczanych parametrów insulinooporności, gdyż wiadomo, że różnią się one dla tego samego wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), np. u Azjatów w porównaniu do rasy białej [9].

Bezsensy „leczenia” insulinooporności

Zatem jeżeli ściągamy jakąś wartość HOMA-IR, QUICKI, czy indeksu Matsudy z internetu, to zwykle nawet nie wiemy jaki to jest percentyl, jaka to jest populacja i wnioskowanie na tej podstawie o czymkolwiek jest po prostu bez sensu. Mało tego, to automatyczne przepisywanie, na przykład metforminy, tylko dlatego, że obliczony wskaźnik HOMA-IR jest powyżej 2,5, czy wskaźnik Matsudy poniżej 4,3, (wartość tego wskaźnika została obliczona zresztą dla Japończyków [10]), ma taki sens, jakby w wyżej opisanej szkole zarządzono podanie hormonu wzrostu u wszystkich 25% „za niskich dzieci” oraz podanie hormonów płciowych u wszystkich „za wysokich dzieci”, żeby szybciej zamknęły się im nasady kości i żeby za dużo nie urosły.

Oczywiście nie oznacza, że nie ma wskazań do stosowania metforminy w insulinooporności, ale należy widzieć to w kontekście, który omówię poniżej.

Mianowicie w badaniu Diabetes Prevention Program – DPP, w którym wzięło udział 3234 osób [11], wykazano, że zmiana trybu życia i redukcja masy ciała (gdzie celem było uzyskanie spadku masy ciała zaledwie o 7% oraz dodatkowa aktywność fizyczna przynajmniej 150 minut na tydzień, czyli nieco ponad 20 minut na dzień!) zmniejszała ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 o 58%, podczas, gdy samo zastosowanie metforminy zmniejszało ryzyko rozwoju cukrzycy o 31%. Innymi słowy w prewencji cukrzycy typu 2 farmakoterapia nie ma przewagi nad zmianą w odżywianiu i trybie życia. Nie obserwowano przy tym zależności pomiędzy wartością wskaźnika HOMA-IR oraz ryzykiem rozwoju cukrzycy.

Czy i kiedy są zatem wskazania do farmakologicznego leczenia insulinooporności?

Odpowiedź na to pytanie wbrew pozorom nie jest wcale trudna, gdyż duża ilość pacjentów będzie wymagała farmakoterapii, ale nie jako postępowanie pierwszego rzutu.

Nie leczymy mianowicie „insulinooporności, zwłaszcza według jakiegoś pozyskanego z internetu przypadkowego „punktu odcięcia”, ale leczymy, zaburzenia związane z insulinoopornością (np. stan przedcukrzycowy), gdyż to właśnie one, a nie jakaś wartość liczbową któregoś z obliczonych parametrów przekładają się na ryzyko kliniczne.

Jeżeli takowym zaburzeniem jest zatem nadwaga lub stan przedcukrzycowy, to przede wszystkim należy promować odpowiednią dietę i zmianę trybu życia (patrz wyniki badania DPP). U osób tych, które podejmą wysiłek i zmienią swój tryb życia należy się spodziewać najlepszych skutków zdrowotnych. Od czasu DPP, w sposób powtarzalny wykazano, że sam umiarkowany wysiłek fizyczny nawet w ilości około 150 minut na tydzień zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych poprzez poprawę parametrów lipidowych, zmniejszenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, stężenia glukozy, insuliny oraz hemoglobiny glikozylowanej, zaś pozytywne skutki dotyczą nie tylko jednostek endokrynologicznych, jak cukrzyca typu 2, czy PCOS, ale również innych chorób, takich, jak niealkoholowe stłuszczenie wątroby [12]. Oczywiście istnieją genetycznie uwarunkowane różnice w insulinooporności przy tej samej wartości BMI, ale należy pacjentowi (zwykle pacjentce) z naciskiem podkreślić, **że nie tyje się z powodu insulinooporności, ale to insulinooporność jest konsekwencją tego, że się przytyło.**

Nie ma zatem wątpliwości, że sam pacjent powinien podjąć kroki w celu poprawy swego zdrowia. Należy jednak pamiętać, że istotną zmianę trybu życia udaje się przeprowadzić tylko u nieco poniżej połowy pacjentów. Swego czasu uczestniczyłem w badaniu, gdzie, między innymi, oceniano wpływ wysiłku fizycznego na stężenie homocysteiny i innych parametrów u kobiet z zespołem jajników policystycznych [13]. Oczywiście wszystkie pacjentki chciały schudnąć, więc zaproponowano im sześciomiesięczny program ćwiczeń fizycznych (przynajmniej 30 minut szybkiego marszu na dzień) z zaleceniem prowadzenia dzienniczka ćwiczeń oraz informacją, że na koniec będą miały próbę wysiłkową, żeby sprawdzić, czy rzeczywiście ćwiczyły. Na tym etapie około 1/3 uczestniczek „zdeteminowanych”, żeby schudnąć zakończyła swój udział w badaniu, zaś 40% ćwiczących nie dotrwała do końca sześciomiesięcznego cyklu.

Innymi słowy, jeżeli pacjent nie zmienia swego trybu życia lub pomimo tego nadal utrzymuje się stan przedcukrzycowy, to należy rozważyć włączenie metforminy, zaś w przy-

padku dużej otyłości również ewentualnie analogów GLP-1, ale nie może być to działanie pierwszego rzutu, które niejako „wyłącza” odpowiedzialność pacjenta za siebie. Biorąc zatem pod uwagę, że metformina w DPP była szczególnie skuteczna u osób otyłych, poniżej 60-tego roku życia, z podwyższoną glikemią na czczo, a także u kobiet, które przebyły cukrzycę ciężarnych, należy uznać, że niepowodzenie interwencji związanej z modyfikacją diety i zmianą trybu życia, staje się wtedy wskazaniem do podania metforminy.

Inna sytuacja dotyczy kobiet z zespołem jajników polycystycznych. Tutaj metformina może poprawiać regularność cykli miesięcznych, obniżać (nieco) stężenia androgenów, mieć pozytywny wpływ na owulację, chociaż wpływ na powodzenie całej ciąży, bądź zmniejszenie ryzyka cukrzycy ciążowej nie został udowodniony. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku PCOS należy przede wszystkim postawić prawidłowe rozpoznanie, zwłaszcza pod kątem wykluczenia komponenty podwzgórzowej (widziałem przepisując metforminę, nawet u kobiet ze skłonnościami do anoreksji!), wyjaśnić, że metformina nie jest lekiem na odchudzanie, zaś skuteczność metforminy w PCOS wykazano również u kobiet ze wskaźnikami insulinooporności poniżej 75 percentyla. Dodatkowo, wbrew temu, co niektórzy sądzą, ponad połowa kobiet z PCOS ma prawidłową wartość BMI [14].

PODSUMOWANIE:

1. Insulinooporność nie jest chorobą, ale modelem matematycznym.
2. Nie ma jednego modelu insulinooporności (wątrobowa versus obwodowa), ani jednego sposobu jej oceny. Nie ma też powszechnie ustalonych „punktów odcięcia”.
3. Obliczanie różnych wskaźników insulinooporności (np. HOMA, QUICKI, Matsuda, Belfiore, etc.) ma jedynie znaczenie informacyjne i w żadnym sposób nie powinno być podstawą do włączania farmakoterapii.
4. Zmiana trybu życia (dieta i umiarkowany codzienny wysiłek fizyczny) skuteczniej zapobiega rozwojowi cukrzycy typu 2 niż leki zmniejszające insulinooporność.
5. Nie ma zależności pomiędzy obliczanymi parametrami insulinooporności, a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2.
6. Istnieje szereg wskazań do stosowania leków zmniejszających insulinooporność (stan przedcukrzycowy, zaburzenia miesiączkowania w przebiegu PCOS, itp.), ale włączenie tych leków powinno być przemyślane, to jest odbywać się z uwzględnieniem konkretnych wskazań klinicznych i nie może być oparte jedynie na jakimś pojedynczym obliczonym wskaźniku insulinooporności.

Bibliografia

1. DeFronzo RA, Tobin JD & Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology* 1979; 237:E214-E223. (<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979-237-3>).
2. Hoffman RP. Indices of insulin action calculated from fasting glucose and insulin reflect hepatic, not peripheral, insulin sensitivity in African-American and Caucasian adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9(3 Pt 2):57-61, doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00350.x.
3. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010; 1(2):36-47, doi: 10.4239/wjd.v1.i2.36.
4. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*. 1990; 322(4):223-228, doi: 10.1056/NEJM199001253220403.
5. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*. 1998; 63(2):134-141, doi: 10.1006/mgme.1997.2658.
6. Lewandowski KC, Płusajska J, Horzelski W, Bieniek E, Lewiński A. Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect*. 2018 Mar; 7(3):403-412. doi: 10.1530/EC-18-0021.
7. Lewandowski KC, Skowrońska-Jóźwiak E, Łukasik K, Gałuszko K, Dukowicz A, Cedro M, Lewiński A. How much insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Comparison of HOMA-IR and insulin resistance (Belfiore) index models. *Arch Med Sci*. 2019 May;15(3):613-618. doi: 10.5114/aoms.2019.82672.
8. Lewandowski K, Głuchowska M, Garnysz K, Horzelski W, Grzesiak M, Lewiński A. High prevalence of early (1st trimester) gestational diabetes mellitus in Polish women is accompanied by insulin resistance similar to women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol*. 2021 Dec 2. doi: 10.5603/EP.a2021.0095. Online ahead of print.
9. Wijeyarte CN, Balen AH, Barth JH & Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clinical Endocrinology* 2002 57 343-350. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01603.x>).
10. Takahara M, Katakami N, Kaneto H, Noguchi M, Shimomura I. Distribution of the Matsuda Index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Investig*. 2013; 4(4):369-371. doi: 10.1111/jdi.12056.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
12. McCarthy O, Pitt JP, Keay N, Vestergaard ET, Tan ASY, Churm R, Rees DA, Bracken RM Passing on the exercise baton: What can endocrine patients learn from elite athletes? *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2022; 1-12. doi: 10.1111/cen.14683
13. Randeve HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, Brooke-Wavell K, O'Callaghan C, Czupryniak L, Hillhouse EW, Prelevic GM. Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10):4496-501. doi: 10.1210/jc.2001-012056.
14. Lewandowski KC, Płusajska J, Horzelski W, Lewiński A. Prevalence of Dyslipidaemia and Pre-Diabetes Among Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Do We Overestimate Cardiovascular Risk? *Horm Metab Res*. 2019; 51(8):539-545. doi:10.1055/a-0896-4144.