

## Analiza wskaźników HOMA1-IR, Matsudy oraz ISSI-2 w aspekcie cech zespołu metabolicznego i doustnego testu tolerancji glukozy u ludzi młodych

### Assessment of HOMA1-IR, Matsuda and ISSI-2 indices in relation to the metabolic syndrome features and oral glucose tolerance test in young people

Sylwia Płaczowska<sup>1</sup>, Izabela Kokot<sup>2</sup>, Lilla Pawlik-Sobecka<sup>2</sup>, Agnieszka Piwowar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Diagnostyczne Laboratorium Naukowo-Dydaktyczne, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Insulinooporność tkanek oraz zmniejszenie zdolności komórek  $\beta$  trzustki do wydzielania insuliny na długo wyprzedzają pojawienie się jawnych objawów zaburzeń gospodarki węglowodanowej i są jednym z etapów rozwoju cukrzycy typu 2. W praktyce klinicznej do oceny stopnia nasilenia insulinooporności, insulinooporności i wydolności komórek  $\beta$  trzustki stosowane są pośrednie wskaźniki, obliczane na podstawie stężenia glukozy i insuliny na czczo oraz w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG).

**Cel badań:** Ocena związku wskaźników HOMA1-IR, Matsudy oraz ISSI-2 z cechami rozpoznania zespołu metabolicznego i przebiegiem rozszerzonego DTTG u młodych, potencjalnie zdrowych osób.

**Materiał i metody:** W badaniu uczestniczyło 152 ochotników (108 kobiet i 44 mężczyzn) w wieku 19-28 lat. Wykonano u nich badania ankietowe, antropometryczne oraz zmierzono ciśnienie krwi tętniczej. W próbkach krwi pobranej na czczo oznaczono parametry profilu lipidowego, stężenie glukozy i insuliny. W próbkach pobranych w 60 i 120 minucie DTTG oznaczono stężenie glukozy i insuliny. Na podstawie uzyskanych wyników zidentyfikowano osoby z zespołem metabolicznym oraz obliczono wartości wskaźników HOMA1-IR, Matsudy oraz ISSI-2.

**Wyniki:** Zaobserwowano zwiększanie się wartości HOMA1-IR u osób z zespołem metabolicznym oraz niższe wartości wskaźników Matsudy i ISSI-2 zarówno u osób z zespołem metabolicznym oraz wraz z wydłużaniem się czasu, w którym glikemia podczas DTTG powracała do wartości obserwowanych na czczo.

**Wnioski:** Występowanie zespołu metabolicznego jest związane ze wzrostem insulinooporności wątrobowej. Zmniejszenie insulinooporności obwodowej oraz wydolności komórek  $\beta$  trzustki jest powiązane zarówno z występowaniem cech zespołu metabolicznego, jak i przedłużającym się czasem powrotu glikemii do wartości na czczo w przebiegu DTTG.

#### Summary

**Background:** Insulin resistance and reduced ability of pancreatic beta cells to secrete insulin preside carbohydrate disorders development and this condition is one of the stages in the type 2 diabetes development. Indirect indices of insulin resistance, sensitivity and pancreatic beta cells function, are used in clinical practice. They are calculated based on glucose and insulin concentration under fasting and postprandial condition.

**Aim:** The aim of this study was to examine relationship between HOMA1-IR, Matsuda Index, and ISSI-2 with metabolic syndrome (MS) features and shape of glycemic curve in young, potentially healthy people.

**Material and method:** The study group consisted of 152 volunteers (108 women, 44 men) aged 19-28. Participants underwent the questionnaire, anthropometric and arterial blood pressure examination. In blood samples under fasting condition lipid profiles, glucose, and insulin were measured. Glucose and insulin were measured also in 60 and 120 minutes of Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). Based on the results, MS features were identified and HOMA1-IR, Matsuda Index and ISSI-2 values were calculated.

**Results:** The value of HOMA1-IR was significant higher in patients with metabolic syndrome while lower values of Matsuda and ISSI-2 were observed in participants with the MS as well as with glucose concentration in 120-minute of OGTT higher than under fasting condition.

**Conclusions:** MS is associated with an increase in hepatic insulin resistance. Both MS and retardation of glucose returning to fasting values during OGTT are related to peripheral insulin resistance and reduction of pancreatic beta cell ability to insulin secretion.

**Słowa kluczowe:** insulinooporność, insulinooporność, komórki beta trzustki, zespół metaboliczny, doustny test tolerancji glukozy, ludzie młodzi

**Key words:** insulin resistance, insulin sensitivity, pancreatic beta cells, metabolic syndrome, oral glucose tolerance test, young people

## Wstęp

Zmiany cywilizacyjne zachodzące na przestrzeni ostatnich kilku dekad powodują coraz częstsze występowanie różnorodnych zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza w zakresie gospodarki węglowodanowej. Są one uznawane za czynniki ryzyka rozwoju chorób o dużych kosztach społecznych, takich jak cukrzyca czy choroby sercowo-naczyniowe. Obserwowana częstość zaburzeń metabolicznych ma już status światowej epidemii, co jest niepokojące, gdyż dotyczy coraz młodsze osoby, szczególnie w wieku produkcyjnym [1, 2, 3, 4, 5]. Obecnie liczba osób chorujących na cukrzycę w Polsce wynosi około 2 230 000, a 90 % wszystkich przypadków stanowi cukrzyca typu 2 (T2DM), jednocześnie szacuje się, że blisko 850 000 kolejnych osób nie jest świadomych swojej choroby [6]. Rozwój cukrzycy typu 2 jest długoterminowy i w początkowej fazie bezobjawowy, a w patogenezie choroby uczestniczą liczne i wciąż nie do końca zdefiniowane czynniki genetyczne i środowiskowe. Najważniejszymi z nich są insulinooporność oraz zmniejszenie zdolności wydzielniczych komórek  $\beta$  trzustki. Mimo, że oba te zjawiska współistnieją ze sobą na każdym z etapów rozwoju cukrzycy typu 2, w początkowej fazie zdecydowanie dominuje obniżenie wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny [7].

W praktyce klinicznej, insulinooporność jest identyfikowana różnymi metodami, wśród których metaboliczna klamra euglikemiczno-hiperinsulinowa pozostaje nadal „złotym standardem”. Jednakże, badanie to w znacznym stopniu jest obciążające dla pacjenta i możliwe do wykonania tylko w warunkach szpitalnych. Z tego powodu w codziennej praktyce, zarówno glikemia na czczo, jak i w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG) są rutynowo wykorzystywane do identyfikacji osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 [8]. Jednak lepszymi predyktorami wczesnych zaburzeń węglowodanowych mogą okazać się wskaźniki oceniające insulinooporność w stanie podstawowym np. Homeostasis Model Assessment1 – Insulin Resistance (HOMA1-IR), insulinooporność w stanie czynnościowym np. wskaźnik Matsudy oraz wydolność komórek  $\beta$  trzustki w stanie czynnościowym, np. Insulin Secretion-Sensitivity Index-2 (ISSI-2) [9]. Wskaźnik HOMA1-IR określa insulinooporność w stanie poresorbcyjnym (na czczo), która jest warunkowana wzajemną zależnością między wątrobową produkcją glukozy a zdolnością komórek  $\beta$  trzustki do wydzielania insuliny, adekwatnie do aktualnej glikemii i jest określana jako insulinooporność centralna. Z kolei wartość wskaźnika Matsudy jest miarą zarówno insulinooporności w stanie poresorbcyjnym jak i czynnościowym, czyli po posiłku. Uwzględnia on zdolność organizmu do utrzymania normoglikemii i normoinsulinemii wynikającą ze sprzężenia

zwrotnego „wątroba – komórki  $\beta$  trzustki” oraz zdolność wychwytu glukozy przez komórki obwodowe, głównie komórki mięśniowe. Wartość tego wskaźnika jest interpretowana jako miara insulinooporności obwodowej. Natomiast wskaźnik ISSI-2 charakteryzuje zdolność komórek  $\beta$  trzustki do wydzielania insuliny w warunkach obciążenia glukozą, czyli w stanie czynnościowym. Do obliczenia dwóch ostatnich wskaźników konieczne jest wykonanie rozszerzonego doustnego testu tolerancji glukozy, który nie jest rutynowo stosowanym badaniem diagnostycznym mimo, iż wymaga jedynie pobrania dodatkowej próbki krwi w 60 minucie DTTG. Dostarcza natomiast ważnych informacji o stanie metabolicznym badanych osób, zwłaszcza bez jawnych zaburzeń węglowodanowych [10]. Oznaczanie kilku różnych wskaźników jest podyktowane zwiększającą się liczbą doniesień naukowych na temat znaczenia rozróżnienia insulinooporności centralnej i obwodowej oraz upośledzenia wydolności wydzielniczej komórek  $\beta$  trzustki, która może występować już w okresie hiperinsulinemii [11]. Wczesna identyfikacja zaburzeń utylizacji glukozy i wydzielania insuliny jest bardzo użyteczna z klinicznego punktu widzenia [12].

Wciąż narastająca w społeczeństwach uprzemysłowionych tendencja do gromadzenia nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, szczególnie w obszarze trzewnym, jest czynnikiem potęgującym insulinooporność tkanek obwodowych [13]. Jednakże nie jest ona jednoznacznie determinowana nadmiarem tkanki tłuszczowej, gdyż opisywane jest również zjawisko tkankowej oporności na insulinę, współistniejące z prawidłową masą ciała, a także prawidłową ilością i rozkładem tkanki tłuszczowej w organizmie [14, 15]. W ostatnich latach zespół cech związanych z insulinoopornością, nieprawidłową gospodarką węglowodanową i lipidową, podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz nadmiarem tkanki tłuszczowej, określany jest mianem zespołu metabolicznego (ZM) i uznawany za główny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych (CVD) [16, 17]. To powiązanie jest potwierdzone w populacji osób starszych [18]. Natomiast niewiele danych dotyczy występowania insulinooporności, bez jawnych cech zaburzeń węglowodanowych u osób młodych.

W oparciu o powyższe przytoczone dane, celem niniejszej pracy była ocena związku wskaźników insulinooporności (HOMA1-IR), insulinooporności (wskaźnik Matsudy) i wydolności komórek  $\beta$  trzustki (ISSI-2), z cechami rozpoznania zespołu metabolicznego i przebiegiem rozszerzonego doustnego testu tolerancji glukozy u młodych, potencjalnie zdrowych osób.

## Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 152 ochotników (108 kobiet i 44 mężczyzn) w wieku 19-28 lat, głównie studentów wrocławskich uczelni

wyższych. Udział w badaniu był dobrowolny i anonimowy, a na jego przeprowadzenie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (nr KB – 194/2009). Przed wykonaniem badań laboratoryjnych każdy uczestnik wypełniał autorską ankietę, dotyczącą stylu życia, przebytych chorób, rodzinnego obciążenia chorobami przewlekłymi oraz przyjmowanych leków. Następnie mierzono wzrost, masę ciała, obwód pasa i bioder, wyliczono indeks masy ciała (BMI; *Body Mass Index*) oraz mierzono ciśnienie tętnicze krwi, po co najmniej 15 minutowym odpoczynku. U każdego uczestnika badania wykonano rozszerzony doustny test tolerancji glukozy, w którym próbki krwi pobierano na czczo, w 60 i w 120 min. po doustnym obciążeniu roztworem 75 g glukozy. Przed rozpoczęciem DTTG u każdego uczestnika badania mierzono stężenie glukozy we krwi włośniczkowej z wykorzystaniem glukometru Accu-Chek Active, firmy Roche. Wartości  $\geq 126$  mg/dl były przeciwwskazaniem do wykonania doustnego testu tolerancji glukozy [19]. Ponadto, kryteriami wykluczenia z badania były również: wcześniej stwierdzona hiperglikemia na czczo i po obciążeniu glukozą, nietolerancja glukozy lub cukrzyca, wcześniej zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze lub leczenie hipotensyjne, wcześniej stwierdzona hipercholesterolemia lub leczenie hipolipemizujące, niewydolność wątroby lub nerek, przebyte choroby nowotworowe, a także przyjmowanie leków przeciwalergiczych (3 miesiące przed badaniem) lub przebycie ostrych infekcji (2 tygodnie przed badaniem). W próbkach osocza krwi pobranej na czczo oznaczano stężenie glukozy (metoda GOD/POD), a w surowicy stężenie insuliny (metoda ELISA) oraz parametrów gospodarki lipidowej: cholesterolu całkowitego (metoda z esterazą i oksydazą cholesterolową), cholesterolu frakcji HDL (metoda AB-Waco), triglicerydów (metoda z oksydazą fosfoglicerolu i peroksydazą). W kolejnych punktach DTTG, mierzono stężenie glukozy w osoczu i insuliny w surowicy. Parametry gospodarki węglowodanowo-lipidowej oznaczono rutynowymi metodami laboratoryjnymi z wykorzystaniem analizatora biochemicznego Konelab 20i firmy ThermoScientific (USA), natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano z wzoru Friedewalda [20]. Stężenie insuliny oznaczono pośrednią metodą immunoenzymatyczną z przeciwciałami związanymi z fazą stałą, zestawem odczynnikowym firmy DRG Diagnostics (Niemcy). W celu identyfikacji cech ZM zastosowano kryteria przyjęte we wspólnym stanowisku europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych: International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity z 2009r. (IDF 2009) [17] przedstawione w tabeli I.

Powszechnie dostępne kalkulatory internetowe zostały wykorzystane do obliczenia wartości wskaźników insulinooporności – HOMA1-IR (<http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>) oraz insulino-wrażliwości – wskaźnik Matsudy (<http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/english.html>) [21, 22]. Natomiast wartość wskaźnika ISSI-2, wyliczona została z wykorzystaniem pola powierzchni pod krzywymi glikemii i insulinemii ob-

liczonymi metodą trapezoidalną, na podstawie wzoru zaproponowanego przez Retnakaran i wsp. [23].

Uzyskane wyniki wskaźników insulinooporności i insulino-wrażliwości oraz wydolności komórek  $\beta$  trzustki, przeanalizowano w dwóch aspektach, oceniając związek ich wartości z: i) liczbą cech zespołu metabolicznego zidentyfikowanych u poszczególnych osób oraz ii) czasem powrotu glikemii w DTTG do wartości obserwowanych na czczo.

W oparciu o przedstawione w tabeli I kryteria, uczestników badania zakwalifikowano do 3 grup z różną liczbą cech zespołu metabolicznego:

- grupę 1 stanowiło 67 osób (50 kobiet, 17 mężczyzn), u których nie stwierdzono, żadnej z cech spełniająca kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego,
- grupę 2 stanowiło 61 osób (49 kobiet, 12 mężczyzn), u których stwierdzono 1 lub 2 cechy ZM,
- grupę 3 stanowiły 24 osoby (9 kobiet, 15 mężczyzn), u których stwierdzono występowanie 3 i więcej cech zespołu metabolicznego.

Stosując kryterium drugie, na podstawie przebiegu krzywej glikemicznej w rozszerzonym doustnym teście tolerancji glukozy, wśród uczestników badania wyodrębniono 3 grupy:

- grupa I to 60 osób (44 kobiety, 16 mężczyzn), u których czas powrotu glikemii do wartości na czczo wynosił mniej niż 60 min.,
- grupa II to 36 osób (21 kobiet, 15 mężczyzn), u których czas powrotu glikemii do wartości na czczo mieścił się między 60 a 120 min.,
- grupa III to 56 osób (43 kobiety, 13 mężczyzn), u których czas powrotu do wartości na czczo był dłuższy niż 120 min.

Do analizy statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano aplikację Statistica 12, PL (StatSoft, Polska). Zmierzone wartości parametrów laboratoryjnych zostały przedstawione jako mediany z 25-75% zakresem obserwowanych wartości (dolny i górny kwartył). W wyodrębnionych w trakcie badania grupach, do analizy porównawczej zmiennych, wykorzystano test U Manna-Whitneya dla porównań dwóch grup oraz ANOVA Kruskala-Wallisa dla porównań trzech grup zmiennych niezależnych. Dla obserwowanych różnic jako statystycznie istotny przyjęto poziom prawdopodobieństwa  $< 0,05$ .

Tabela I. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg IDF 2009 [16].

Parametr	Wartość odcięcia
Obwód pasa*	kobiety: $\geq 80$ cm mężczyźni: $\geq 94$ cm
Stężenie triglicerydów lub stosowanie leków obniżających stężenie triglicerydów	$\geq 1,7$ mmol/L
Stężenie cholesterolu frakcji HDL lub stosowanie leków zwiększających stężenie HDL	kobiety: $< 1,3$ mmol/L mężczyźni: $< 1,0$ mmol/L
Ciśnienie krwi tętniczej lub stosowanie leków hipotensyjnych lub nadciśnienie w wywiadzie	SBP $\geq 130$ mm Hg i/lub DBP $\geq 85$ mm Hg
Stężenie glukozy na czczo lub leczenie hipoglikemizujące	$\geq 5,6$ mmol/L

\* wartości są odmiennie dla różnych populacji i krajów, a podane w tabeli odnoszą się do populacji europejskiej

Tabela II. Parametry antropometryczne, kliniczne i biochemiczne u wszystkich uczestników badania wraz z uwzględnieniem płci i analizą statystyczną.

Parametr	Wszyscy n=152	Kobiety n=108	Mężczyźni n=44	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (19,9-24,4)	21,0 (19,9-23,3)	24,5 (22,6-27,0)	<0,001
obwód pasa (cm)	78,0 (71,0-87,0)	75,0 (70,5-82,0)	88,5 (79,2-97,0)	<0,001
obwód bioder (cm)	99,0 (93,0-103,0)	96,0 (92,0-102,0)	102,5 (100,0-105,0)	< 0,01
SBP (mmHg)	112 (108-120)	110 (107-120)	120 (110-130)	<0,001
DBP (mmHg)	75 (70-80)	74 (70-80)	80 (75-85)	<0,001
TC (mmol/L)	4,3 (3,8-4,8)	4,3 (3,9-4,8)	4,1 (3,6-6,2)	0,719
HDL (mmol/L)	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,3-1,7)	1,2 (1,0-1,3)	<0,001
LDL (mmol/L)	2,4 (2,0-2,8)	2,4 (2,0-2,7)	2,4 (2,0-3,3)	0,321
TG (mmol/L)	0,9 (0,6-1,3)	0,9 (0,6-1,2)	1,0 (0,8-1,3)	0,016
glukoza na czczo (mg/dl)	5,1 (4,8-5,4)	5,0 (4,6-5,3)	5,4 (5,1-5,6)	<0,001
glukoza w 60 min. DTTG (mg/dl)	5,4 (4,5-6,7)	5,3 (4,1-6,6)	5,9 (5,0-7,3)	0,023
glukoza w 120 min. DTTG (mg/dl)	5,0 (4,3-5,9)	5,0 (4,2-6,0)	4,9 (4,3-5,8)	0,613
insulina na czczo (μU/ml)	11,6 (9,4-14,2)	11,4 (9,4-14,1)	11,7 (9,0-17,5)	0,535
insulina w 60 min. DTTG (μU/ml)	55,9 (37,7-84,4)	56,6 (37,7-83,8)	52,8 (38,8-87,4)	0,995
insulina w 120 min. DTTG (μU/ml)	43,1 (26,6-64,2)	45,1 (26,6-66,4)	35,9 (26,8-61,0)	0,441
HOMA1-IR	2,5 (2,1-3,3)	2,5 (2,1-3,2)	2,7 (2,2-4,3)	0,143
Wskaźnik Matsudy	4,7 (3,5-6,7)	4,8 (3,6-7,0)	4,7 (3,1-6,1)	0,225
ISSI-2	279 (226-333)	289 (243-358)	236 (192-297)	0,001

## Wyniki

Analizę wartości parametrów antropometrycznych, klinicznych i biochemicznych w całej przebadanej grupie osób młodych, wraz z uwzględnieniem płci badanych, przedstawiono w tabeli II.

Analiza parametrów antropometrycznych wykazała istotne różnice

wartości w grupach kobiet i mężczyzn. U mężczyzn obserwowano fizjologicznie wyższe wartości obwodu pasa, a także bioder oraz wskaźnika BMI. Również w zakresie ciśnienia tętniczego krwi, mężczyźni wykazywali istotnie wyższe wartości w odniesieniu do kobiet. Dla parametrów gospodarki węglowodanowo-lipidowej, oprócz fizjologicznie niższego stężenia cholesterolu HDL, u mężczyzn stwierdzono istotnie wyższe stężenie triglicerydów oraz glukozy na czczo i w 60 min. DTTG. Wartości wskaźników HOMA1-IR, były wyższe, a Matsudy niższe u mężczyzn, ale nieistotnie statystycznie, natomiast ISSI-2 był wyższy u kobiet i różnił się istotnie między płciami.

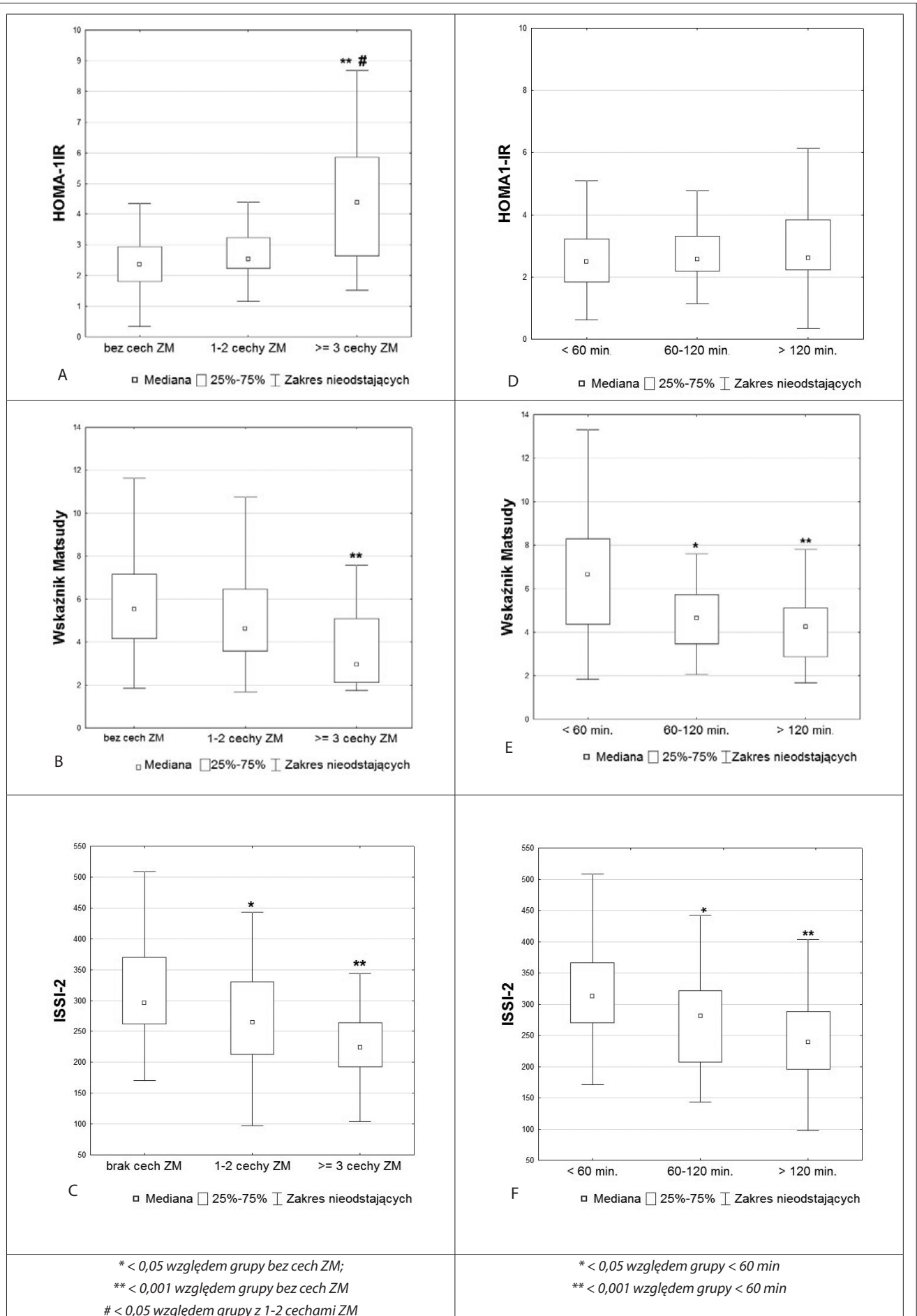
Oceniono powiązanie liczby cech determinujących rozpoznanie zespołu metabolicznego oraz czasu powrotu glikemii do wartości na czczo z wartościami wskaźników opisujących insulinoporność, insulinowrażliwość i wydolność komórek β trzustki, analizując wartości tych wskaźników w grupach, scharakteryzowanych w rozdziale Materiały i Metody. Uzyskane wyniki wraz z analizą statystyczną przedstawiono w tabelach III i IV oraz na rycinie 1. Wzrost insulinoporności mierzonej wartością wskaźnika HOMA1-IR oraz spadek insulinowrażliwości opisywanej wskaźnikiem Matsudy był obserwowany wraz ze wzrostem liczby cech zespołu metabolicznego. Wartości HOMA1-IR w grupie osób z ZM były istotnie wyższe w porównaniu do dwóch pozostałych grup. Dla wskaźnika Matsudy zaobserwowano różnice statystycznie istotne u osób z ZM jedynie w porównaniu do osób bez cech ZM. Wskaźnik opisujący zdolność wydzielniczą komórek β trzustki (ISSI-2) wykazywał tendencję malejącą wraz ze wzrostem liczby cech zespołu metabolicznego w poszczególnych grupach, a wartości obserwowane w grupie 2 i 3 były znamienne niższe w porównaniu do grupy 1, bez cech ZM.

W analizie uwzględniającej szybkość powrotu glikemii do wartości obserwowanych na czczo w DTTG, nie wykazano związku kształtu krzywej z wartościami wskaźnika HOMA1-IR w wyodrębnionych grupach. Natomiast dla wskaźników obliczanych w warunkach obciążenia glukozą, zaobserwowano wydłużanie się czasu potrzebnego do osiągnięcia wartości glike-

Tabela III. Porównanie wartości wskaźników HOMA1-IR, Matsudy i ISSI-2 w zależności od liczby obserwowanych cech zespołu metabolicznego.

Wskaźnik	Grupa 1 Brak cech ZM	Grupa 2 1-2 cechy ZM	Grupa 3 ≥ 3 cechy ZM	P
HOMA1-IR	2,4 (1,8-2,9)	2,5 (2,2-3,2)	4,4 ** # (2,6-5,8)	<0,001
Wskaźnik Matsudy	5,5 (4,2-7,52)	4,6 (3,6-6,5)	3,0 ** (2,1-5,1)	<0,001
ISSI-2	297 (262-371)	265* (213-330)	224** (193-264)	<0,001

p – wartość prawdopodobieństwa istotności różnic między grupami; \* p < 0,05 dla porównania względem grupy 1; \*\* p < 0,001 dla porównania względem grupy 1; # p < 0,05 dla porównania względem grupy 2;



Rycina 1. Wartości wskaźników insulinoooporności, insulinowrażliwości i wydolności komórek  $\beta$  trzustki w zależności od liczby obserwowanych cech ZM (A, B, C) oraz czasu powrotu glikemii do wartości obserwowanych na czczo w DTTG (D, E, F).



Tabela IV. Porównanie wartości wskaźników insulinooporności, insulino-wrażliwości i wydolności komórek  $\beta$  trzustki w zależności od czasu powrotu glikemii do wartości obserwowanych na czczo w DTTG.

Wskaźnik	Grupa I < 60 min.	Grupa II 60-120 min.	Grupa III >120 min.	P
HOMA1-IR	2,5 (1,8-3,2)	2,6 (2,2-3,3)	2,6 (2,2-3,8)	0,293
Wskaźnik Matsudy	6,7 (4,4-8,3)	4,7* (3,5-5,7)	4,2** (2,9-5,1)	<0,001
ISSI-2	312 (270-367)	281* (207-322)	239** (195-287)	<0,001

p – wartość prawdopodobieństwa istotności różnic między grupami; \* p < 0,05 dla porównania względem grupy I; \*\* p < 0,001 dla porównania względem grupy I;

mii na czczo wraz ze zmniejszaniem się insulino-wrażliwości oraz zdolności wydzielniczych komórek  $\beta$  trzustki. Wartości wskaźnika Matsudy oraz ISSI-2 były najwyższe w grupie I (< 60 min.), i różniły się istotnie od tych obserwowanych w grupach II (60-120 min.) i III (> 120 min.).

## Dyskusja

Określanie wartości wskaźników insulinooporności, insulino-wrażliwości i wydolności komórek  $\beta$  trzustki, mimo iż nie jest rutynowym badaniem diagnostycznym, ani też nie stanowi obecnie obligatoryjnego kryterium dla rozpoznania zespołu metabolicznego, to jednak jest bezpośrednio związane z oceną ryzyka rozwoju złożonych zaburzeń metabolicznych [24]. Wskaźniki te dostarczają informacji o charakterze i nasileniu insulinooporności. Liczba doniesień dotycząca wzrostu odsetka osób ze złożonymi zaburzeniami w zakresie gospodarki węglowodanowo-lipidowej, ze względu na związane z nimi koszty społeczne, zdrowotne i ekonomiczne jest wysoce niepokojąca. Szczególnie znamienne jest ujawnianie się tych zaburzeń u osób w coraz młodszym wieku, na co również wskazują wyniki naszych wcześniejszych prac [25]. W tym aspekcie podjęte przez nas badania zmian wartości wskaźników insulinooporności, insulino-wrażliwości i wydolności komórek  $\beta$  trzustki w odniesieniu do liczby cech zespołu metabolicznego i przebiegu doustnego testu tolerancji glukozy u ludzi młodych jest interesująca.

Przez ostatnie dekady zespół metaboliczny określany był zarówno różnymi nazwami, jak i jego rozpoznanie opierano na odmiennych kryteriach, w których kładziono nacisk na bezpośredni pomiar insulinooporności lub pośredni jej wykładnik, jakim jest otyłość trzewna. Pomimo tego, nadal w niewielkiej liczbie prac zwraca się uwagę na powiązanie insulinooporności z liczbą identyfikowanych cech, warunkujących rozpoznanie zespołu metabolicznego. W naszych badaniach, opierając się na kryteriach ZM wg definicji IDF 2009 r., zaobserwowaliśmy pogorszenie się wskaźników insulinooporności, insulino-wrażliwości i wydolności komórek  $\beta$  trzustki wraz ze wzrostem liczby cech ZM. Największe różnicowanie tych wskaźników w grupach wyodrębnionych ze względu na liczbę cech ZM ujawniono dla HOMA1-IR i ISSI-2. Wskazuje to, iż u tych osób insulinooporność związana jest z funkcją wątroby oraz wydzielaniem insuliny w stanie poposiłkowego wzrostu

glikemii. Te obserwacje potwierdzają, że definicja zespołu metabolicznego oparta na kryteriach IDF 2009, pozwala na identyfikację insulinooporności. Uzyskane w naszym badaniu wyniki są zbliżone z prezentowanymi w dostępnym piśmiennictwie dla populacji osób starszych. Klein i wsp. [26] w dużym prospektywnym badaniu przeprowadzonym wśród Amerykanów w wieku 43-84 lata, wykazali wyraźny wzrost częstości występowania zarówno incydentów sercowo-naczyniowych, jak i cukrzycy typu 2 wraz ze wzrostem liczby zaburzeń metabolicznych obserwowanych na wstępie badania. Ilość szans rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wynosił 5,7 u osób, u których stwierdzano cztery i więcej zaburzeń jednocześnie, a dla wystąpienia

cukrzycy drastycznie wzrastał do 33,7. W innym prospektywnym badaniu populacji amerykańskiej obejmującej osoby w wieku 30-75 lat wykazano, że występowanie tylko 1 lub 2 cech zespołu metabolicznego, definiowanego zgodnie z kryteriami NCEP ATP – III, jest już związane ze zwiększeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, które dodatkowo wzrasta, jeśli u pacjenta jednocześnie występuje cukrzyca [27]. Wyniki uzyskane w naszym badaniu jednoznacznie potwierdzają powiązanie występowania cech zespołu metabolicznego u ludzi młodych, potencjalnie zdrowych, z narastającą insulinoopornością oraz hiperinsulinemią na czczo i po obciążeniu. Jednocześnie u takich osób dochodzi do obniżenia wydolności komórek  $\beta$  trzustki, co jest wyrazem zmniejszenia ich zdolności kompensacyjnych w stosunku do narastającej insulinooporności obwodowej. Poczynione przez nas obserwacje potwierdzają potrzebę oceny insulinooporności w tej grupie wiekowej, co w przyszłości może obniżyć ryzyko wystąpienia chorób cywilizacyjnych.

Szybkość powrotu glikemii w trakcie DTTG do wartości obserwowanych na czczo jest uzależniona głównie od wielkości sekrecji insuliny w fazie późnej jej wydzielania oraz stopnia nasilenia insulinooporności mięśniowej (obwodowej). Te dwa czynniki warunkują nie tylko całkowitą wielkość zmiany glikemii po obciążeniu glukozą, ale również kształt krzywej glikemicznej oraz czas, w którym obserwowane są najniższe i najwyższe stężenia glukozy [9]. Innymi czynnikami warunkującymi glikemię w stanie resorbcyjnym są szybkość pasażu treści pokarmowej z żołądka do dwunastnicy oraz supresja wydzielania glukagonu w czasie DTTG [28]. W naszych badaniach zaobserwowaliśmy brak istotnych zmian insulinooporności wątrobowej, mierzonej wskaźnikiem HOMA1-IR, w grupach wyodrębnionych na podstawie szybkości powrotu glikemii w rozszerzonym DTTG do wartości na czczo. Jest to zrozumiałe biorąc pod uwagę fakt, że wskaźnik ten jest obliczany na podstawie glikemii i insulinemii na czczo. Natomiast kształt krzywej glikemii w największym stopniu był powiązany ze zmianami wskaźników czynnościowych, tj. wskaźnika Matsudy i ISSI-2. Potwierdza to konieczność całościowej oceny insulinooporności i poznania jej charakteru, w oparciu o pomiar wartości glikemii i insulinemii w warunkach obciążenia. Zawłaszcza jest to istotne w ocenie zaburzeń metabolicznych u osób młodych u których identyfikacja takich zaburzeń nie jest wykonywana ru-

tynowo. Wyniki naszych badań są zbliżone do obserwacji innych autorów poczynionych dla zdecydowanie starszych populacji. Abdul-Ghani i wsp. [29] w grupie uczestników San Antonio Heart Study, którzy charakteryzowali się prawidłową i/lub upośledzoną tolerancją glukozy, oceniali użyteczność wartości glikemii mierzonych na czczo i po obciążeniu jako predyktora rozwoju cukrzycy w przyszłości. Wydłużanie się czasu wymaganego do osiągnięcia wartości glikemii równej lub niższej od obserwowanej na czczo, było związane ze zmianą wartości wskaźników opisujących insulinoporność (HOMA1-IR, Matsudy), a także upośledzeniem wczesnej fazy wydzielania insuliny. Wyniki tego badania pokazały ponadto, że wśród osób z prawidłową glikemią na czczo i prawidłowym wynikiem testu tolerancji glukozy, brak powrotu wartości glikemii w trakcie DTTG do tych obserwowanych na czczo, związany jest ze zwiększeniem ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, które wzrastało 2,33-krotnie. Ci sami autorzy wykazali, że wartość glikemii w 60 minucie DTTG koreluje lepiej z pośrednimi wskaźnikami insulinoporności, insulinowrażliwości oraz wydolności komórek  $\beta$  niż glikemia na czczo lub w 120 minucie testu. Przyjęta przez Abdul-Ghani i wsp. wartość odcięcia dla glikemii w 60 min. DTTG wynosząca 155 mg/dl pozwalała na stratyfikację osób do grup o dużym lub małym ryzyku rozwoju cukrzycy w przyszłości, bez względu na ich wyjściowy status glikemiczny [31, 32]. Analiza kształtu krzywej glikemicznej może być wykorzystana do oceny ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, również u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy. Wyniki prospektywnego badania Botonia Study, przeprowadzonego w grupie bez cukrzycy dowiodły, że u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy, występowanie w 60 minucie DTTG glikemii niższej niż w 120 minucie jest związane z mniejszą insulinopornością i większą wydolnością komórek  $\beta$  trzustki w porównaniu z osobami, u których glikemia w 60 minucie była wyższa niż w 120. Wiązało się to ponadto z dwukrotnie niższym ryzykiem rozwoju cukrzycy u tych osób [32].

Analiza wskaźników insulinoporności, insulinowrażliwości oraz wydolności komórek  $\beta$  trzustki potwierdza ich związek z cechami zespołu metabolicznego i kształtem krzywej glikemicznej u młodych, potencjalnie zdrowych osób. Poczynione obserwacje wskazują, iż sama ocena glikemii i insulinemii na czczo jest niewystarczająca do wykrycia i jednoznacznego określenia charakteru insulinoporności, a analiza kształtu krzywej glikemicznej w rozszerzonym DTTG dostarcza dodatkowych informacji w aspekcie wystąpienia zaburzeń w insulinowrażliwości czy insulinoporności. DTTG mimo stosunkowo małej powtarzalności i utrudnionej standaryzacji jest zalecany przez PTD 2017 do diagnozowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej [8]. Przeprowadzenie rozszerzonego DTTG wraz z oznaczeniami insulinemii, jest niezbędne do wyliczenia wskaźników stanu czynnościowego i określenia charakteru insulinoporności oraz wydolności komórek beta. Badania wskaźników HOMA1-IR, wskaźnika Matsudy czy ISSI-2 wydają się uzasadnione w aspekcie wzrastającej tendencji do występowania zaburzeń metabolicznych i pozwalają na wcześniejszą identyfikację osób młodych, ze zwiększonym ryzykiem chorób metabolicznych. Jest to szczególnie istotne, ponieważ w tej grupie wiekowej ryzyko rozwoju chorób cywilizacyjnych jest niedosza-

cowane ze względu na brak zaleceń do badań profilaktycznych. Jednocześnie, fakt identyfikacji zespołu metabolicznego u młodych osób powinien być powiązany z oceną insulinoporności oraz określeniem jej charakteru. Ponadto analiza kształtu krzywej glikemicznej w połączeniu z analizą wartości wskaźników insulinoporności i insulinowrażliwości także wskazują na ich przydatność w ocenie potencjalnego zagrożenia rozwojem zespołu metabolicznego. Jednak najmniej przydatnym w tym kontekście okazał się wskaźnik HOMA1-IR, najczęściej określany w badaniach rutynowych. W oparciu o możliwość wczesnej identyfikacji zaburzeń insulinoporności u młodych osób, odpowiednio wczesne wprowadzenie zmian behawioralnych lub nawet postępowania farmakologicznego może przynieść ogromne korzyści zdrowotne, społeczne i ekonomiczne.

### Piśmiennictwo

1. Bahillo-Curienes MP, Hermoso-Lopez F, Martinez-Sopena MJ, et al. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine* 2012; 41: 289-295.
2. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427-2432.
3. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One* 2013; 8: e60673.
4. Żyła ZG, Grzeszczak W. Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u młodych osób. *Diabetol Dośw Klin* 2005; 5: 121-126.
5. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854: 1-452.
6. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 2015: 1-527. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>
7. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-795.
8. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland *Clin Diabetol* 2017; 3 (Supplement A): A5-A6. DOI: 10.5603/DK.2017.0001.
9. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Plasma glucose concentration and prediction of future risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S194-S198.
10. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
11. Ahren B, Pacini G. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 97-104.
12. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1901-1907.
13. Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 177-185.
14. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1020-1025.
15. Bednarek-Tupikowska G, Stachowska B, Miazgowski T, et al. Evaluation of the prevalence of metabolic obesity and normal weight among the Polish population. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 447-455.
16. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part I: definitions and diagnostic criteria for its identification. *Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk. Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 530-542.
17. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood

- Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; And International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
18. Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D i wsp. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z objawami zespołu metabolicznego. *Pol Merkuriusz Lek* 2016; 41: 275-278.
  19. Kokot I, Pawlik-Sobecka L, Placzkowska S i wsp. Diagnostyczna wartość glukometrów w praktyce. *Fam Med Prim Care Rev* 2013; 15: 119-120.
  20. Ciach E, Bobilewicz D, Kmin E. Porównanie stężeń cholesterolu frakcji LDL wyliczonych z równania Friedewalda i oznaczonych metodą bezpośrednią. *Diagn Lab* 2011; 47: 419-423.
  21. HOMA Calculator. <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>. Data dostępu 23.01.2016r.
  22. Matsuda Index. <http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/english.html>. Data dostępu 04.04.2016r.
  23. Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, et al. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 2009; 26: 1198-1203.
  24. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-2647.
  25. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I i wsp. Częstość występowania złożonych zaburzeń metabolicznych wśród osób młodych – badanie wstępne. *Pol Merkuriusz Lek* 2014; 37: 269-273.
  26. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-1794.
  27. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-1250.
  28. Tschritter O, Fritsche A, Shirkavand F, et al. Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2003; 26: 1026-1033.
  29. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1613-1618.
  30. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30: 1544-1548.
  31. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Jani R, et al. The relationship between fasting hyperglycemia and insulin secretion in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E401-E406.
  32. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 281-286.

#### **Autor do korespondencji:**

dr Sylwia Placzkowska

Diagnostyczne Laboratorium Naukowo-Dydaktyczne  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
50-355 Wrocław, ul. Borowska 211A  
tel. +48 71 784 01 67  
e-mail: sylwia.placzkowska@umed.wroc.pl

Otrzymano: 08.06.2017

Akceptacja do druku: 03.08.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono