

Dijagnoza metaboličke inzulinske rezistencije

Diagnosis of the Metabolic Insulin Resistance

Diana Muačević-Katanec

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma

"Vuk Vrhovac" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Dugi dol 4a

Sažetak Termin metabolička inzulinska rezistencija upućuje na nesposobnost inzulina da proizvede svoj uobičajeni biološki učinak u koncentraciji koja je učinkovita u tzv. zdravih pojedinaca. Metabolička inzulinska rezistencija može se razviti vezano uza sve aspekte djelovanja inzulina. Na prisutnost metaboličke inzulinske rezistencije moramo posumnjati u osoba s obiteljskom anamnezom pozitivnom na šećernu bolest u bliskih rođaka, bolesnica s gestacijskom šećernom bolešću ili sindromom policističnih jajnika te u osoba s oštećenom tolerancijom glukoze, arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, povišenim vrijednostima jetrenih enzima te u debelih osoba, poglavito onih s abdominalnim tipom pretilosti. S obzirom na to da se inzulinska rezistencija često javlja značajno prije nego što se pojavi ili ustanovi neko od gore spomenutih stanja, identificiranje i liječenje inzulinske rezistencije u općoj populaciji ima određeno preventivno značenje. U radu je opisano nekoliko metoda za praćenje prisutnosti i stupnja inzulinske rezistencije: clamp tehnika, FSIVGTT (Frequently sampled intravenous glucose tolerance test), CIGMA (Continuous infusion of glucose with model assessment) te HOMA (homeostasis model assessment). Danas najčešće rabljena metoda HOMA jednostavna je za procjenu funkcije beta-stanica i stupnja inzulinske rezistencije iz bazalnih vrijednosti glukoze i koncentracije inzulina, odnosno C-peptida.

Ključne riječi: metabolička inzulinska rezistencija, clamp tehnika, FSIVGTT (Frequently sampled intravenous glucose tolerance test), CIGMA (Continuous infusion of glucose with model assessment), HOMA (homeostasis model assessment)

Summary Insulin resistance is the inability of insulin to produce its common biological effects at concentrations efficient in healthy individuals. It can be related to all aspects of insulin action. Insulin resistance should be suspected in patients with a history of diabetes mellitus among the closest relatives; patients with gestational diabetes or polycystic ovary syndrome; patients with impaired glucose tolerance, arterial hypertension, dyslipidaemia and elevated liver enzymes, as well as in obese patients, and particularly those with abdominal obesity. As insulin resistance frequently occurs prior to the development or diagnosis of different clinical states, its identification and treatment in the general population have a certain preventive significance. Several methods are used to determine the presence and degree of insulin resistance, e.g. clamp technique, frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), and homeostasis model assessment (HOMA), which are described in this article. The most frequently used method today is HOMA, a simple method for the evaluation of the function of beta cells and the degree of insulin resistance from basal (fasting) glucose values and insulin concentrations.

Key words: metabolic insulin resistance, clamp technique, frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), HOMA (homeostasis model assessment)

Različita istraživanja metaboličke inzulinske rezistencije potaknuta su činjenicom da je do danas uočen veći broj kliničkih entiteta povezanih s njom. Postoji sve više dokaza da u vrijeme kada se javlja oštećena tolerancija glukoze, odnosno povišene vrijednosti glukoze natašte, postoji već veći broj oštećenih beta-stanica gušterače, a da se ona javlja i prije pojave nekih drugih kliničkih

stanja, npr. arterijske hipertenzije, dislipidemije itd. (1). Upravo zbog toga, najjednostavniji test za određivanje metaboličke inzulinske rezistencije u općoj populaciji bio bi vrijedan u smislu eventualne prevencije i pravodobnog liječenja određenih poremećaja koji mogu značajno utjecati na ubrzani razvoj ateroskleroze.

Metode određivanja prisutnosti i stupnja inzulinske rezistencije

Do sada je proučavano više metoda za određivanje stupnja inzulinske rezistencije (IR) *in vivo*.

Clamp tehnika

Clamp tehnika se tretira kao referentna tehnika za određivanje osjetljivosti na inzulin u ljudi, jer se njome direktno mjeri metabolički učinak inzulina u točno zadanim uvjetima. Može se provoditi u euglikemijskim, izoglikemijskim i hiperglikemijskim uvjetima. Međutim, *clamp* tehnika je ujedno i najkompliciranija jer zahtijeva simultanu primjenu glukoze i inzulina, višekratno uzimanje uzoraka krvi te iskusnog operatera (liječnika ili tehničara) tijekom 3, odnosno 6 sati.

U kliničkoj dijabetologiji ova tehnika rabi se:

1. u *clamp* testovima za procjenu periferne inzulinske rezistencije,
2. za procjenu odnosa intenziteta receptorske/postreceptorske pogreške u tipu 2 šećerne bolesti.

Princip provođenja euglikemijskoga hiperinzulinemij-skog *clamp* testa:

Osoba na testu je natašte, test se uobičajeno provodi u jutarnjim – priepodnevnim satima. Priprema ujutro počinje pripremom bolesnika koji od početka testa najmanje 2 sata leži u krevetu, ujedno se radi priprema i kalibriranje biostatora. Uzorci se dobivaju tako da se bolesnicima postavi intravenska kanila za administraciju inzulina i glukoze te na dorzalnom dijelu šake radi skupljanja uzoraka arterijske krvi.

Procedura testa počinje kontinuiranom infuzijom inzulina: $40 \mu\text{J}/\text{m}^2/\text{min}$. Biostator na temelju kontinuiranog mjerenja glikemije određuje koliko će pumpa infundirati glukoze da bi se glikemija bolesnika održala stalnom na razini $5,5 \text{ mmol/L}$. Da bi se postigla 80-95%-tna supresija lučenja vlastitog inzulina, potrebno je postići inzulinemiju od 50 do $60 \mu\text{J}/\text{mL}$ u krvi bolesnika. S navedenom infuzijom u *clamp* testu postiže se stabilna inzulinemija od 80 do $100 \mu\text{J}/\text{mL}$. Ravnoteža između stabilne inzulinemije i fiksirane glikemije na $5,5 \text{ mmol/L}$, postiže se nakon 90 minuta. Između 90-120 min je stabilno razdoblje testa kada potrebna količina infundirane glukoze predstavlja kvantitativni izraz koliko periferno tkivo u uvjetima hiperinzulinemije može prihvatiti i iskoristiti glukoze. Količina metabolizirane glukoze (M) mjerilo je postojanja normalnog stanja ($M=10-12 \text{ mg/kg/min}$) ili različitog stupnja periferne inzulinske rezistencije, kada je M 2-3 puta manji od stanja u normalnih osoba (2-6).

FSIVGTT (Frequently sampled intravenous glucose tolerance test)

Ova metoda nešto je jednostavnija od *clamp* tehnike, ali također zahtijeva intravensku primjenu glukoze i inzulina, uz višestruko uzimanje uzoraka krvi tijekom 3 sata, po metodi koju su prvi primijenili Bergman i suradnici (7). Ovaj test se rabi kako bi se izbjegle individualne razlike u intestinalnoj resorpciji glukoze.

Test se provodi tako da se intravenske kanile postave u kubitalne vene obih ruku radi administracije glukoze, odnosno inzulina ili tolbutamida, ako se primjenjuje skraćena, modificirana varijanta testa te radi skupljanja uzoraka krvi s ciljem određivanja koncentracije inzulina i glukoze. Glukoza u dozi od 300 mg/kg injicira se tijekom 1 minute na početku testa, dok se inzulin ili tolbutamid s ciljem povećanja osjetljivosti testa, u bolusu apliciraju nakon 20 minuta. Uzorci krvi (3 mL) skupljaju se u 0., 2., 4., 8., 19., 22., 30., 40., 50., 70., 90. i 180. minuti. Originalni test zahtijeva ukupno 30 uzoraka krvi tijekom 3 sata, ali ako se radi o modificiranome testu uz primjenu tolbutamida ili inzulina, smatra se da 12 uzoraka krvi, kako je gore navedeno, daje preciznu informaciju o inzulinskoj osjetljivosti. Metabolička inzulinska rezistencija, odnosno osjetljivost na inzulin može se izračunati uz pomoć modela minimalnih promjena na osnovi koncentracije inzulina i glukoze u plazmi nakon intravenski primijenjenog bolusa glukoze. Dva osnovna parametra koja se mogu izračunati iz modela minimalnih promjena jesu osjetljivost na inzulin (S_I) i „učinkovitost glukoze“, odnosno sposobnost glukoze da utječe na vlastitu eliminaciju iz krvi (S_G).

Jednadžba 1. opisuje brzinu kojom se glukoza iz plazme pohranjuje u stanice i kojom njezina koncentracija pada na referentne vrijednosti nakon intravenske primjene glukoze.

Jednadžba 2. uključuje čimbenike koji utječu na tkivnu koncentraciju inzulina.

$$1. dG(t)/dt = -[S_{G+} X(t)] G + C$$

$$C = S_G G_b \quad (8)$$

$$2. dX(t)/dt = K_a I(t) - K_b X(t)$$

G = koncentracija glukoze u plazmi

I = koncentracija inzulina u plazmi

X = učinak inzulina

G_b = bazalna vrijednost glukoze

Podaci dobiveni iz koncentracija glukoze i razine inzulina u različitim vremenima omogućuju izračunavanje K_a i K_b , dok se S_I računa s pomoću formule K_a/K_b (9). Test ima dobru reproducibilnost i može se primijeniti i u osoba bez šećerne bolesti kao i u dijabetičnih

bolesnika. Osjetljivost se značajno popravlja povišenjem razine inzulina u plazmi putem intravenske primjene tolbutamida (100-300 mg) ili infuzijom brzodjelujućeg inzulina u dozi od 4 do 8 mU/kg/min tijekom 5 minuta (10). Tolbutamid i inzulin primjenjuju se 20 minuta nakon bolusa glukoze. Danas se ovaj test izvodi vrlo rijetko i tada se primjenjuju modificirani protokoli radi točnije interpretacije. Modifikacija s pomoću inzulina i tolbutamida dokazano daje rezultate slične inzulinskoj osjetljivosti u osoba sa i bez šećerne bolesti (11).

CIGMA (Continuous infusion of glucose with model assessment)

CIGMA je metoda za procjenu tolerancije glukoze, inzulinske rezistencije i funkcije beta-stanica gušterače. Test se provodi nakon određivanja bazalnih (natašte) vrijednosti glukoze i inzulina, infuzijom 5 mg glukoze na kilogram idealne tjelesne težine tijekom 60 minuta. Razine glukoze i inzulina u plazmi ponovno se određuju u tri navrata tijekom posljednjih 10 minuta testa, a srednja vrijednost tih koncentracija uzima se kao tzv. "steady state". Dobivene vrijednosti odražavaju dinamički interakciju izlučenog inzulina i njegovoga učinka na razinu glukoze u krvi (12). Stupanj inzulinske rezistencije određuje se s pomoću kompjutorskog modela, a izračunava se na osnovi dobivene aktualne vrijednosti inzulina u plazmi i standardnih vrijednosti dobivenih mjerenjima u tzv. zdravoj populaciji. Ova metoda može se rabiti i u određivanju veličine sekrecije beta-stanica gušterače prema formuli koja se u istu svrhu rabi kod izračunavanja ovog parametra uz pomoć HOMA indeksa (9).

HOMA (Homeostasis model assessment)

HOMA je jednostavna metoda za procjenu funkcije beta-stanica gušterače i stupnja metaboličke inzulinske rezistencije iz bazalnih (fasting; natašte) vrijednosti glukoze i koncentracije inzulina, odnosno C-peptida. HOMA indeks prvi put je opisan 1985. godine (13). Do danas je postao široko upotrebljavani model u kliničkim i epidemiološkim studijama, a kada se adekvatno rabi, može nam dati vrlo vrijedne podatke o IR i funkciji beta-stanica. HOMA je uspoređivan s drugim testovima kojima se određuje stupanj inzulinske rezistencije. Iako se euglikemijski i hiperglikemijski *clamp* referiraju kao „zlatni standardi“, studije su pokazale odličnu korelaciju između HOMA-e i euglikemijskog *clampa*.

HOMA 1 – originalni HOMA model (Mathews i sur.) koristi se vrijednostima glukoze i inzulina natašte za izračunavanje ev. prisutnosti i stupnja inzulinske rezistencije te za određivanje stupnja funkcionalnosti beta-stanica gušterače.

Ovi paramateri mogu se izračunati s pomoću sljedećih formula:

$$\text{HOMA - IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

FPI – razina inzulina natašte

FPG – razina glukoze natašte

$$\text{HOMA-IR} - \%B = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3.5)$$

$$\%B = \text{HOMA-IR} - (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3.5)$$

$\%B$ = % funkcionalnih beta-stanica gušterače (9, 14)

HOMA se pokazao kao odlična metoda u prospektivnim studijama. Tako je npr. tom metodom praćen učinak sulfonilureje i metformina na metaboličku inzulinsku rezistenciju i funkciju beta-stanica, u usporedbi s grupom bolesnika koji su bili samo na dijeti. Studijom koja je trajala 6 godina ustanovilo se da je u bolesnika liječenih sulfonilurejom došlo do poboljšanja funkcije beta-stanica (s 46% na 78%) tijekom prve godine liječenja, dok je ona postepeno slabjela do 54% tijekom sljedećih 5 godina. U osoba koje su bile samo na dijeti funkcionalna sposobnost beta-stanica slabjela je za otprilike 4% na godinu. Osjetljivost na inzulin povećala se samo u bolesnika liječenih metforminom s 51% na 62% tijekom prve godine liječenja i takva je ostala do kraja studije (14).

HOMA-B% je mjera aktivnosti beta-stanica, a ne parametar koji govori o zdravlju ili bolesti tih stanica. Ovaj parametar može se stoga iskoristiti u bolesnika liječenih sekretagogima inzulina, ali se mora pažljivo interpretirati.

Svrha primjene HOMA indeksa u zdravoj populaciji

Upotreba HOMA indeksa u zdravoj populaciji može biti korisna iz nekoliko razloga:

1. radi formiranja kontrolne skupine za uporedbu s funkcijom beta-stanica i osjetljivosti na inzulin u usporedbi s bolesnicima u kojih je nađena abnormalna tolerancija glukoze
2. radi skupljanja longitudinalnih podataka osoba u kojih će se razviti abnormalna tolerancija glukoze.

Određivanje stupnja osjetljivosti na inzulin (HOMA-S%), uz mogućnost određivanja funkcionalnosti beta-stanica, može dati odgovor o predominaciji jednog od ova dva poremećaja. Unatoč jednostavnosti primjene HOMA indeksa, nekoliko grupa autora je osim njega pokušalo usporediti neke druge, jednostavnije parametre u smislu dijagnoze i procjene stupnja inzulinske rezistencije. Tako su s rezultatima dobivenim *clamp* tehnikom uspoređivali inzulin natašte te omjer inzulina i glukoze natašte, Benettov indeks, te kombinaciju razine inzulina, indeksa tjelesne mase i triglicerida natašte. Smatra se da svaki od ovih parametara može sam upućivati na moguću prisutnost metaboličke inzulinske rezistencije (1).

Zaključak

Različita istraživanja inzulinske rezistencije potaknuta su činjenicom da je do danas uočen veći broj kliničkih entiteta povezanih s njom. Postoji npr. sve više dokaza da u vrijeme kada se javlja oštećena tolerancija glukoze, odnosno povišene vrijednosti glukoze natašte, postoji već veći broj oštećenih beta-stanica. Isto tako

prisutnost metaboličke inzulinske rezistencije često prethodi razvoju dislipidemije, arterijske hipertenzije i nekih drugih stanja. Upravo zbog toga, najjednostavniji test za određivanje inzulinske rezistencije u općoj populaciji bio bi vrijedan u smislu eventualne prevencije i pravodobnog liječenja određenih poremećaja koji mogu značajno utjecati na ubrzani razvoj ateroskleroze.

Literatura

1. MCAULEY KA, WILLIAMS SM, MANN JI, WALKER RJ, LEWIS-BARNED NJ, TEMPLE LA i sur. Diagnosing insulin Resistance in General Population. *Diabetes Care* 2001;24:460-4.
2. MUAČEVIĆ-KATANEC D, PROFOZIĆ V, METELKO Ž. The importance of determining the presence and degree of insulin resistance in the general population and in some clinical states. *Diabetol Croat* 2005; 43:3-12.
3. BABIĆ D. Euglikemijski hiperinzulinemijski clamp u procjeni periferne inzulinske rezistencije u bolesnika s inzulin-neovisnim oblikom šećerne bolesti. Zagreb: Medicinski fakultet; 1990. Magistarski rad
4. GAMBHIR KK, ARCHER JA, CARTER L. Insulin radioreceptor assay for human erythrocytes. *Clin Chem* 1997;23:1590.
5. DE FRONZO RA, TOBIN J, ANDRES R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:214-23.
6. LINDL L, POLLARE T, BERNE C, LITHELL H. Long term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994; 128(6pt1):1177-83.
7. BERGMAN RN. Lilly Lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-27.
8. CAUMO A, COBELLI C. Minimal model estimate of glucose effectiveness: role of the minimal model volume and of the second hidden compartment. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 1998;274:573-6.
9. PINKNEY J. Clinical research methods in diabetes. U: Pickup JC, Williams G, (ur.) 3. izd. Masden, Mass: Blackwell Science; 2003. str. 35.1-20.
10. FINEGOOD DT, HRANIĆ IM, DUPRE J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with minimal glucose kinetics in patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1538-49.
11. 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;42:678-87.
12. HOSKER JP, MATTHEWS DR, RUDENSKI AS i sur. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia* 1985;28:401-11.
13. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS i sur. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
14. WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.