ПЛАЗМЕНИ НИВА НА ИНСУЛИН И ГЛЮКОЗА ПРИ ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Р. Михайлов, Д. Стоева и Б. Пенчева
СМДЛ „РАМУС”

Резюме. Инсулиновата резистентност (IR) се среща все по-често, особено в икономически развитите страни. Тя е важен патогенетичен механизъм в развитието на захарен диабет тип 2 и често се наблюдава години преди появата му, в контекста на метаболитния синдром. За доказване на инсулинова резистентност е необходимо определяне на концентрацията на плазмената глюкоза и инсулин на гладно, орален глюкозен толеранс, както и изчисление на различни индекси като HOMA-IR, HOMA 1, QUICKI и др. Неразделна част от точната диагностика на инсулиновата резистентност е познаването на референтните стойности на инсулин, глюкоза и HbA1c.

***Ключови думи**: инсулин, глюкоза, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, HOMA, орален глюкозен толеранс*

PLASMA LEVELS OF INSULIN AND GLUCOSE IN CASES OF INSULIN RESISTANCE

R. Mihailov, D. Stoeva and B. Pencheva
Medical Laboratory Ramus

Summary. The insulin resistance (IR) is increased in the developed world. IR represents an important pathogenetic mechanism in the development of type 2 diabetes mellitus and it is often observed years before its occurrence in the context of the metabolic syndrome. The diagnostics of the insulin resistance is carried out by determining the concentration of plasma glucose and insulin in fasting conditions and with oral glucose tolerance test (OGTT), hyperinsulinemic-euglycemic clamp, as well as by calculation of various indices such as HOMA-IR, HOMA 1, QUICKI, etc. An integral part of the diagnostics of insulin resistance, which is considered as pre-diabetes, is the knowledge of the reference values of insulin, glucose and HbA1c.

***Key words**: insulin, glucose, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, HOMA, oral glucose tolerance test*

Инсулиновата резистентност (ИР) е известна още като инсулинов резистентен синдром (ИРС, IRS) или синдром X. ИР е основна черта на метаболитния синдром, без да са синоними съгласно повечето данни. ИР увеличава риска от преддиабет и диабет тип 2, коронарна болест на сърцето и други. ИР е патоло-

гично състояние, свързано с важни кардиометаболитни рискови фактори, включително възраст, затлъстяване, артериална хипертония, хиперинсулинемия, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс и други [1, 2, 19, 25]. Една от функциите на инсулина е да регулира доставката на глюкоза в клетките чрез инсулиновите рецептори, за да се осигури енергия на клетките – особено на мозъчните и мускулните. При ИР тялото произвежда инсулин, но клетките в организма са резистентни към него и не го използват ефективно. Това води до повишен синтез на инсулин с хиперинсулинемия, което се смята за компенсаторен отговор поради намалена чувствителност към него. При ИР глюкозата се натрупва в кръвта, вместо да се абсорбира от клетките, което води до преддиабет и диабет тип 2 [4, 13, 17]. Черният дроб помага за регулиране на нивото на хипергликемията чрез намаляване на отделянето на глюкоза от гликоген. Това нормално намаляване на производството на глюкоза в черния дроб не може да се появи при хора с ИР. Предварителен диагностичен критерий за ИР са високите нива на плазмен инсулин по отношение на нивата на глюкозата. На по-късен етап бета-клетките не секретират достатъчно инсулин, което води до диабет тип 2 [2, 18, 22]. Бързата глобализация, урбанизацията и индустриализацията водят до епидемия от затлъстяване, липсата на физическа активност, диетичен дисбаланс и заедно с латентни, предразполагащи генетични фактори – до появата на ИР. В световен мащаб оценките за разпространението на ИР при възрастното население варират доста: от 8% в Индия до 24,2% в САЩ при мъжете и от 7% във Франция до 46,5% в Индия при жените. В Европа и някои азиатски страни ИР е по-висока при мъжете, отколкото при жените [2, 4]. В седем страни в Европа ИР варира между 7% и 36% за мъжете от 40 до 55 години и за жени на същата възраст между 5% и 22%. У нас липсват подробни данни за честотата на ИР. Инсулиновата резистентност е силно променлива – някои хора са шест пъти почувствителни към инсулин, отколкото други. Повечето хора с ИР не знаят, че имат това състояние в продължение на много години, докато постепенно развиват диабет 2. Причините за инсулинова резистентност продължават да се уточняват, но учените смятат, че основни са генетичните мутации, наднорменото тегло и липсата на физическа активност [4, 6, 14, 18]. ИР е важен патогенетичен механизъм при развитието на захарен диабет тип 2 и често се наблюдава години преди проявата на диабета в контекста на метаболитния синдром и всички последващи от него усложнения.

Оценяването на инсулиновата резистентност е подходящо при: пациенти с хипертония, наднормено тегло с абдоминално затлъстяване, хипергликемия на гладно при уточняване на риска от развитие на захарен диабет тип 2, дислипидемия, включваща увеличени триглицериди и намален HDL холестерол, пациентки със съмнение за поликистозен овариален синдром, нарушен менструален цикъл и стерилитет. Понижената чувствителност на тъканите към инсулин е относително често срещано явление в наши дни. Развитието му до голяма степен се обяснява с наследствени фактори, тъй като децата на родители, страдащи от захарен диабет тип 2, са с висока инсулинова резистентност. При хора са идентифицирани над 60 гена, свързани с ИР и диабет тип 2. Въпреки това, тези гени обясняват само една малка част от наследствеността, средно около 22% [2, 6, 20, 21]. Предишни изследвания на инсулинова резистентност са насочени почти изключително към протеини и клетъчни функции на или близо до повърхността на клетките, където се свързва инсулин. Най-нови епидемиологични и молекулярни данни показват, че събитията, довели до инсулинова резистентност, се развиват изцяло в ядрото на клетката чрез регулиране на експресията на основните целеви гени. Непрекъснато увеличаващата се честота на ИР обаче е свързана в най-голяма степен с неконтролируемия ръст на затлъстяването в световен мащаб [4, 24]. Почти 50% от българите са със затлъстяване, като между 40 и 49 години този процент е 57% и над 50 години е 65%. Броят на диабетиците у нас е над 420 000, а тези с ИР вероятно са над 100 000. При 1 болен от родителите, вероятността да се наследи диабет тип 1 е 10%, а тип 2 – 80%. При наследствената предразположеност някои рискови фактори могат да изиграят роля на пусков механизъм. Рисковите фактори са много: наднормено тегло, рак на панкреаса, панкреатит, силни нервни стресове, вирусни инфекции, рубеола, вариола, хепатити и други. Диабет от тип 2 се развива бавно и при правилен режим на живот и лечение може да се постигне дълъг активен живот. Преддиабет е състояние, при което глюкозата в кръвта и HbA1c нивото са по-високи от нормалното, но не са достатъчно високи за диагностициране на диабет [2, 4, 24, 25]. Преддиабет обикновено се появява при хора, които вече имат инсулинова резистентност. При преддиабет бета-клетките вече не могат да произвеждат достатъчно инсулин, за да се преодолее ИР, което води до нива на глюкозата над референтните граници. Инсулиновата резистентност невинаги причинява диабет тип 2, но е основен рис-

ков фактор. Инсулинът понижава нивата на кръвната глюкоза и чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб. При нарушено разпознаване на инсулина от клетъчните рецептори се достига до задържане на по-високи концентрации на глюкоза в кръвта, до увеличен синтез на инсулин поради повишена необходимост за метаболизиране на глюкозата и ИР. Характерни симптоми при инсулинова резистеност са: повишени нива на инсулин в кръвта; повишена глюкоза; задържане на течности; хипертония; лесна психическа и физическа уморяемост; депресия; сънливост; увеличаване на телесно тегло и други [3,10, 20].

Диагностика на инсулиновата резистентност

Съществуват различни методи за диагностициране на ИР и преддиабет. Оценяването на инсулиновата резистентност е подходящо при: пациенти с хипертония, наднормено тегло и абдоминално затлъстяване, хипергликемия на гладно при уточняване на риска от развитие на захарен диабет тип 2, дислипидемия, включваща увеличени триглицериди и намален HDL холестерол, пациентки със съмнение за поликистозен овариален синдром, нарушен ментструален цикъл и стерилитет. През последните 20 г. се предлагат различни методи за оценка на ИР. Ето някои от тях [3, 5, 8, 12,14, 21]:

1. На гладно – това са тестове, при които концентрацията на глюкозата и инсулина се определят след 8-12-часово гладуване:

а) **Хомеостатичен модел за оценка на инсулинова резистентност (HOMA-IR,** Homeostatic model assessment for insulin resistance) и бета-клетъчната функция [5]. Първото описание на HOMA-IR е направено през 1985 г. от Matthews et al. [17]. Това е прост индекс за определяне чувствителността на тялото към инсулин, базиран на стойностите на глюкозата и на инсулина на гладно. Индексът се изчислява по следната формула: HOMA = (Глюкоза x Инсулин)/22.5, където глюкозата и инсулинът са на гладно в кръвната плазма, а 22.5 е постоянна величина. HOMA-IR варира в широки граници. *Стойности на индекса около 2-2.5 показват висока инсулинова чувствителност и добър гликемичен контрол*. Освен HOMA-IR се предлагат модифицираните HOMA1-IR (норма 63 – 2.68), HOMA2 (норма 0.40 – 1.80).

б) **Количествен инсулинов индекс за проверка на чувствителността (QUICKI,** quantitative insulin sensitivity check index) [9, 21]. Той се различава от HOMA-IR по това, че се използва лога-

ритмична трансформация на измерените стойности на глюкозата и инсулина. QUICKI е получен чрез изчисляване на обратната стойност на сумата от логаритмично изразяване на стойностите на гладно на инсулин и глюкоза: QUICKI = 1/[log(I0) + log(G0)], където I0 е инсулин на гладно (microunits per milliliter) и G0 е глюкоза на гладно (milligrams per deciliter) [9, 10]*. Измерва се инсулиновата чувствителност, която е обратна на инсулинова резистентност. Стойност, по-малка от 0,339, показва резистентност към инсулин.* И двете са математическо уравнение, описващо регулиране на нивото на глюкозата по типа на обратната връзка. Това са най-широко използваните прости индекси за оценка на инсулиновата резистентност в клиничните изследвания и практика.

В) **Имунореактивен инсулин (ИРИ)** [2] – при този тест се измерва ниво на ИРИ на гладно. Тестът е лесен, бърз и най-удобен за клинично използване. Концентрация на плазмен инсулин, по-висока от обичайната за поддържане на еугликемични стойности, показва инсулинова резистентност.

2. Обременяване с глюкоза. Това е най-разпространеният метод за определяне на глюкозна толерантност, инсулинова чувствителност и за диагностициране на захарен диабет тип 2. Обременяването е познато като:

а) **ОГТТ** (орален глюкозотолерантен тест) [15, 16, 21, 23]. Изследването се провежда рано сутрин, след 8-12-часово гладуване и 72 h без прием на алкохол и лекарства (орални контрацептивни средства, антихипертонични средства (тиазидни диуретаци, алфаметилдопа), слабителни средства, транквилизатори, барбитурати, салицилати, фенилбутазон, кортикостероиди). След първоначално измерване на глюкозата на гладно, пациентът изпива 75 g глюкоза, разтворена във вода, и глюкозата се проследява на 30, 60 и 120 min или на 0, 30, 60, 90 и 120 min. Заедно с глюкозата може се определя и концентрацията на инсулина през същите интервали [1, 3].

б) **Хиперинсулинемичен еугликемичен клампа** – това е най-точният метод, т.нар**. златен стандарт** за определяне на инсулиновата чувствителност в момента. Венозно се влива екзогенен инсулин (10-120 MU на m^2 на минута) и се измерва глюкозата (на всеки 5, 10 min) за време, необходимо за компенсиране на повишено ниво на инсулин, без да причинява хипогликемия. За да се поддържа еугликемия (глюкоза от 5 до 5.5 mmol/l), венозно се вкарва 20% разтвор на глюкоза. Ако се изисква вливане на повече глюкоза, пациентът е инсулин-чувствителен, а по-малката необходимост от глюкоза по-

казва, че тялото е устойчиво на действието на инсулина. Процедурата отнема около два часа или повече [2, 9, 10, 13]. Скоростта на инфузия на глюкоза се определя чрез проверка на нивата на глюкозата на всеки пет до десет минути. Количеството глюкоза, използвано за компенсиране на понижените кръвнозахарни нива, определя тъканната чувствителност към инсулин. Най-често представяните референтни стойности са: глюкоза на гладно 3,67 mmol/l, инсулин на гладно 27.8 pM и максимум инсулин 482 pM.

За отбелязване е разнообразието от методи за оценяване на инсулиновата чувствителност/резистентност. Те варират от комплексни, отнемащи време, трудоемки, инвазивни процедури до прости тестове, включващи една кръвна проба. Сега е много важно да се разработят и използват валидни, надеждни и рентабилни методи за оценка на инсулиновата чувствителност/резистентност [2, 10, 12, 17].

Напоследък се предлагат и други маркери за инсулиновата резистентност и се изчисляват различни индекси. За целта се включват наднормено тегло, BMI, концентрация на триглицериди (TG), съотношение TG:HDL-C, TG:LDL-C и други.

Диагностика на преддиабет

Биомаркерите за диагноза на преддиабет са: [2,3,24]:

а) концентрация на гликиран хемоглобин (**HbA1c)**. Тази концентрация е над горната референтна граница и под тази на диабет (5,6% или 5,7% до 6.5%);

б) концентрация на плазмената глюкоза на гладно (**FPG**). Нивото на плазмената глюкоза на гладно след 8-12-часово гладуване е над горната референтна граница и под приетата за диабет (5,6 или 6,1 до 6,9 mmol/l);

в) нарушен глюкозен толеранс (**IGT)**. Отчита се концентрацията на глюкозата на 120 min при ОГТТ, след прием на 75 g глюкоза. Концентрацията на глюкозата отново е над горната референтна граница и под тази за диабет (7,8 до 11 mmol/l).

Референтни стойности на глюкозата и инсулина

Референтните стойности за глюкоза и инсулин на гладно и след ОГТТ се различават леко в зависимост от използваните методи и приетите cut off стойности. Ето някои от по-често цитираните стойности [1, 3, 10, 11, 21, 22]:

ПАРАМЕТЪР	РЕФЕРЕНТНИ ГРАНИЦИ	ПРЕДДИАБЕТ	ДИАБЕТ	ЛИТ. ДАННИ
Глюкоза mmol/l	< 5.55	5.6 – 7.0	> 7.1	по 1, 2,14
Инсулин mU/l	< 10			
Индекс HOMA	2,00 – 2,50	2,51 – 5,00	> 5,10	
Индекс HOMA1	0,63 – 2,68			
Индекс HOMA2	0,40 – 1,80			

ОГТТ референтни стойности

ПАРАМЕТЪР	РЕФЕРЕНТНИ ГРАНИЦИ [по 10,14,20]	РЕФЕРЕНТНИ ГРАНИЦИ [по 2, 15]	РЕФЕРЕНТНИ ГРАНИЦИ [по 13, 21]
Глюкоза mmol/l 0	4,2-6,6	3,7-6,1	3.2-5.4
Глюкоза mmol/l 60	< 7,80	< 7,90	4.4-9.8
Глюкоза mmol /l 120'	< 7,80	< 7,80	3.4-7.2
Инсулин pmol/l 0'	< 174		
Инсулин pmol/l 60'	125-1917		
Инсулин pmol/l 120'	111-1153		
Инсулин mU/ 0'	< 25		
Инсулин mU/l 60'	18-276		
Инсулин mU/l 120'	16-166		
Индекс HOMA 0'	2,00-2,50		
Индекс HOMA 60'	2,51-5,00		
Индекс HOMA 120'	> 5,01		

Референтни стойности съгласно СЗО [по 20]

Норма

плазмена глюкоза на гладно < 6.1 mmol/l
плазмена глюкоза на 120 min след ОГТТ < 7.8 mmol/l
HbA1c < 5.6%

Преддиабет

плазмена глюкоза на гладно 6.2 – < 7.0 mmol/l
плазмена глюкоза на 120 min след ОГТТ 7.8 – <11.0 mmol/l
HbA1c 5.7-6.4%

Диабет	> 7.1 mmol/l
плазмена глюкоза на 120 min след ОГТТ	> 11.1 mmol/l
HbA1c	> 6.5%

Референтни стойности съгласно Американската асоциация за диабет от 2015 г. [по 2]

Норма	
плазмена глюкоза на гладно	< 5.55 mmol/l
плазмена глюкоза на 120 min след ОГТТ	< 7.7 mmol/l
HbA1c	< 5.7%
Преддиабет	
плазмена глюкоза на гладно	5.6 – 6.9 mmol/l
плазмена глюкоза на 120 min след ОГТТ	7.8 – 11.0 mmol/l
HbA1c	5.7-6.4%
Диабет	
плазмена глюкоза на гладно	> 7.0 mmol/l
плазмена глюкоза на 120 min след ОГТТ	> 11.1 mmol/l
HbA1c	> 6.5%

Референтни граници на инсулина [по 7]

на гладно	25 mIU/L	< 174 pmol/L
30 min след ОГТТГ	0-230 mIU/L	208-1597 pmol/L
1 h след ОГТТ	18-276 mIU/L	125-1917 pmol/L
2 h след ОГТТ	16-166 mIU/L	111-1153 pmol/L
≥ 3 h след ОГТТ	< 25 mIU/L	< 174 pmol/L

Референтни граници за диабет, нарушен глюкозен толеранс и нарушена плазмена глюкоза [по 24]

Диабет	
плазмена глюкоза на гладно	≥ 7.0 mmol/l или
на 2-рия час след ОГТТ	≥ 11.1 mmol/l
Нарушен глюкозен толеранс(НГТ, IGT)	
плазмена глюкоза на гладно	< 7.0 mmol/l
на 2-рия час след ОГТТ	≥ 7.8 I < 11.1mmol/l
Нарушена плазмена глюкоза (НПГ, IPG)	
плазмена глюкоза на гладно	6.1 до 6.9 mmol/l
на 2-рия час след ОГТТ	< 7.8 mmol/l

В заключение, инсулиновата резистентност/чувствителност се увеличава непрекъснато поради затлъстяване, липса на физи-

ческа активност, диетичен дисбаланс и наследствено предразположение. Определянето на глюкозата, гликирания хемоглобин и инсулина в кръвната плазма на гладно и след обременяване с глюкоза са важни биомаркери за установяване на клинично асимптомната инсулинова резистентност, за да се забави или предотврати развитието на преддиабет и диабет тип 2.

Библиография

1. A e k p l a k o rn, W, Tantayotai V, Numsangkul S. Detecting Prediabetes and Diabetes: Agreement between Fasting Plasma Glucose and Oral Glucose Tolerance Test in Adults. J Diabetes Res, 2015, 396-403.
2. A m e r i c a n Diabetes Association. Standards of care in diabetes. Diabetes Care 34, 2011, (Suppl 1):S11, and Diagnosing Diabetes and Learning About Prediabetes, ADA, Jun 9, 2015.
3. A v i g n o n, A, Boegner C, Mariano-Goulart D. et al. Monnier L Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. Int J Obes Relat Metab Disord. 23, 1999, N 3,512-517.
4. B a l k a u, B, Charle AM, Drivsholm T. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetes & Metabolism, 28, 2002, N 5, 364-376.
5. B e l f i o r e , F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. Mol Genet Metab. 63, 1998, N 1,134–141.
6. B o d e n G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am, 30, 2001, N 6, 801-815.
7. B u p p a j a r n t h a m , S, Staros B. Insulin – Reference Range IN: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier (eds.) Saunders; 2011, p. 311.
8. C e d e r h o l m J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. Diabetes Res Clin Pract. 10,1990, N 1,167-75.
9. C h e n H, Sullivan S and Michael J. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model. Diabetes, 54, 2005, N 7, 1914-1925.
10. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 237, 1979, E214-223.
11. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120): Comparison with other measures. Diabetes Res Clin Pract,47, 2000, N 1, 177-184.
12. K i m JK. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. Methods Mol Biol. 560, 2009, N 1, 221-238.
13. L i a n g J, Fu J. TriGlycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. BMC Pediatr. 15, 2015, N 1, 138-143.

14. G u t c h M, C Kumar, CM Razi et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian J Endocrinol Metab. 19, 2015, N 1, 160-164.
15. M a r i A, G Pacini, E Murphy et al. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. Diabetes Care. 24, 2001, N 4, 539-548.
16. M a t s u d a M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care. 22, 1999, № 7, 1462-1470.
17. M a t t h e w s DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 28, 1985, N 7, 12-419.
18. M c A u l e y KA, Williams SM, Mann JI et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care. 24, 2001, N 3, 460-464.
19. M e i g s J. Metabolic Syndrome(Insulin Resistance or Syndrome X). UpToDate, Mar 16, 2015.
20. M e r g e n t h a l e r P, Lindauer U, Dienel G. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. Trends Neurosci, 36, 2013, N 10, 587-597.
21. M u n i y a p p a , R, Lee, S, Chen, H, Quon, MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab, 294, 2008, N 1, E15–E26.
22. S o l i m a n A, DeSanctis V, Yassen M, et al. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. Indian J Endocrinol Metab. 18, 2014, N 3, 274-282.
23. W a i t h a k a SK, Njagi E, Ngeranwa J et al. Quantitative Reference Ranges for Fasting Profiles and Oral Glucose Tolerance Test for Healthy Adults. Int J Health Res 3, 2011, N 1, 215-221.
24. W H O Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
25. W i l c o x, G. Insulin and Insulin Resistance. Clin Biochem Rev. 26, 2005, N 1, 19-39.