

# Wskaźnik insulinowrażliwości M i wskaźnik IRI/G w ocenie insulinooporności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością

## Insulin sensitivity M ratio and IRI/G ratio in patients with hypertension and obesity

### Summary

**Background** Obesity and arterial hypertension are important public health problems. Their prevalence has been steadily increasing during recent years, especially in industrialised societies. In a view of experimental, clinical and epidemiological studies the existence of direct relationship between obesity and hypertension has been demonstrated. Insulin resistance plays a fundamental role in complex pathogenesis of obesity related hypertension. The aim of the study was to evaluate concentrations of insulin and value of insulin sensitivity in patients with obesity and hypertension. The relationship between fasting insulin/glucose (IRI/G) ratio and insulin sensitivity ratio M were also studied.

**Material and methods** 55 qualified patients. 45 patients with hypertension and obesity. As a control group 10 healthy lean volunteers were used. Patients with secondary hypertension or obesity, diabetes, heart failure, ischemic heart disease, renal failure were excluded from the study. Each subject underwent physical examination. Routine laboratory tests were performed. Insulin concentrations were determined by radioimmunoassay. Insulin sensitivity value (M) was calculated after euglycemic clamp and as a IRI/G ratio. All calculations and statistics were performed with Statistica 5.1 for Windows.

**Results** Serum levels of insulin and IRI/G ratio in studied group of patients was significantly higher and insulin sen-

sitivity M ratio significantly lower, compared with the control group.

In studied group negative correlation between insulin sensitivity M ratio and IRI/G ratio was found.

### Conclusions

1. Hypertension and obesity are associated with increased plasma insulin and insulin resistance.
2. Values IRI/G and M values in all studied groups of patients significantly differed from those observed in the control group.
3. Negative correlation between M ratio and IRI/G ratio was found and it indicates that we can use both methods in obese patients with hypertension.

**key words:** insulin resistance, euglycemic clamp, fasting insulin/glucose ratio (IRI/G)

*Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 2, pages 142–150.*

### Wstęp

Choroby układu krążenia są główną przyczyną chorobowości, inwalidztwa oraz przedwczesnej umieralności w krajach rozwiniętych. Pandemia tych schorzeń w coraz większym stopniu zaczyna dotyczyć także krajów rozwijających się. Według *World Health Organization* (WHO) w 2002 roku z powodu chorób układu krążenia na świecie zmarło 16,7 mln osób, przy czym w Europie odnotowano 4 mln zgonów, co stanowiło 55% wszystkich zgonów kobiet i 43% wszystkich zgonów mężczyzn. W Polsce w 2001 roku z powodu chorób układu krążenia zmarło 82 692 mężczyzn i 91 117 kobiet. Co 3. zgon męz-

Adres do korespondencji: dr n. med. Monika Szulińska  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych  
i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
tel.: (61) 854–93–78, faks: (61) 847–85–29  
e-mail: mszulinska1@wp.pl

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

czynny i co 10. zgon kobiety dotyczył osób młodszych i w średnim wieku (< 64. rż.) [1]. W badaniach epidemiologicznych, klinicznych i interwencyjnych udowodniono, że klasyczne czynniki ryzyka (m.in. nadciśnienie tętnicze i otyłość) powodują istotny wzrost ryzyka zachorowania i zgonu z powodu chorób układu krążenia. Oceny prowadzone w wielu krajach wskazują, że obniżenie poziomu czynników ryzyka w populacji daje większe efekty w redukcji umieralności sercowo-naczyniowej niż poprawa diagnostyki i terapii [2]. W związku z powyższym oczywiste staje się podjęcie działań interwencyjnych zmniejszających częstość występowania schorzeń będących czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

Badania mające na celu wyjaśnienie przyczyn powstawania oraz epidemiologicznego występowania zarówno otyłości, jak i nadciśnienia tętniczego (podstawowych składowych zespołu metabolicznego) podkreślają rolę czynników genetycznych i środowiskowych. Mechanizmy genetyczne działają przez całe życie, począwszy od okresu płodowego. Po urodzeniu dołączają się czynniki środowiskowe, takie jak: nadmierna podaż skoncentrowanych energetycznie i wysoko przetworzonych produktów żywnościowych, „bezczynność mięśniowa” połączona ze zmniejszeniem siły mięśni, obniżenie wydolności fizycznej [3, 4]. Z powyższych danych wynika, że ustalenie definicji zespołu metabolicznego opartej na czynnikach etiologicznych nie jest możliwe, należy zatem odnieść się do patogenez. Obserwacje kliniczne i epidemiologiczne spowodowały podjęcie wielu badań mających na celu ustalenie zależności między zespołem metabolicznym a miażdżycą. W wyniku takich badań przedstawiono hipotezę wspólnego źródła przyczynowego, jakim jest insulinooporność [5, 6]. Odnosi się to przede wszystkim do angiotoksycznych zaburzeń, które powoduje insulinooporność.

W 1999 roku, w raporcie WHO na temat rozpoznawania i klasyfikacji cukrzycy, podano roboczą definicję zespołu metabolicznego, która — co prawda — nie określała związków przyczynowo-skutkowych między insulinoopornością a pozostałymi składowymi zespołu, ale uwzględniała kluczową rolę insulinooporności w jego rozpoznaniu [7]. Również w 1999 roku Europejska Grupa Badań nad Insulinoopornością zaproponowała swoją definicję zespołu metabolicznego, w której jeszcze bardziej uwypuklono rolę insulinooporności [8]. W 2001 roku eksperci Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP, *National Cholesterol Education Panel*) podkreślili związek przyczynowy zespołu metabolicznego z insulinoopornością, ale nie umieścili jej w definicji NCEP. Jednym z argumentów zwolenników definicji są trudności w ocenie insulinooporności, zarówno w badaniach klinicznych, jak

i populacyjnych [9]. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie wskaźników insulinooporności, które mogłyby w praktyce zastąpić klamrę euglikemiczną („złoty standard” w ocenie insulinooporności). Metoda ta polega na pomiarze ilości glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w warunkach doświadczalnie uzyskanej hiperinsulinemii. Test obejmuje: zmienny wlew dożylny 20-procentowej glukozy, stały dożylny wlew insuliny, pomiar glikemii co 5 minut w arterializowanej krwi żyłnej, ocenę zmian w wielkości wlewu glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w stosunku do stałych ilości podawanej insuliny [10, 11].

W praktyce klinicznej można się posłużyć prostszymi, pośrednimi metodami oznaczania insulinemii lub oceny relacji insulinemii do glikemii. Są to: wartości insulinemii na czczo w surowicy krwi, określenie wartości wskaźnika IRI/G (*fasting insulin/glucose*) na podstawie wartości tych parametrów na czczo, określenie wartości pośrednich wskaźników insulinooporności na podstawie glikemii i insulinemii w teście polegającym na doustnym podaniu 75 g glukozy, metoda Bergmana (*minimal model method*), test tolerancji insuliny egzo- i endogennej, określenie wskaźnika HOMA (*homeostatic model assessment*) [12]. W związku z powyższym wielu badaczy zadaje sobie pytanie, czy oznaczanie insulinooporności techniką klamry euglikemicznej można zastąpić inną, prostszą metodą.

Najprostszą metodą oceny insulinooporności jest określenie wielkości ilorazu stężenia insuliny i glukozy w surowicy krwi na czczo. Iloraz stężenia insuliny (wyrażonego w  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) do stężenia glukozy we krwi (wyrażonego w  $\text{mg}/\text{dl}$ ) wyższy niż 0,3 przemawia za insulinoopornością. Badanie można wykonać w warunkach podstawowych lub godzinę po doustnym podaniu 75 g glukozy. Wyniki zastosowania tej metody w przybliżony sposób odzwierciedlają stopień insulinooporności pod warunkiem niezaburzonej sekrecji insuliny przez gruczoł trzustkowy [13, 14].

Celem pracy jest ocena insulinooporności, metodą euglikemicznej klamry metabolicznej i wskaźnika IRI/G, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością oraz próba porównania dwóch metod oceny insulinooporności poprzez określenie współczynnika IRI/G oraz współczynnika M ocenianego metodą klamry metabolicznej.

## Materiał i metody

Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Wszyscy pacjenci uzyskali pisemną informację o celu i zasadach badania.

Badaniem objęto chorych z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Naciśnienia Tętniczego oraz Przyklinicznej Poradni Naciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie na to pisemnej, świadomej zgody.

Pacjenci spełniali następujące kryteria: otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m<sup>2</sup>) ze zdiagnozowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym I lub II stopnia, definiowanym zgodnie z kryteriami VII raportu *Joint National Committee* (JNC) — ciśnienie rozkurczowe 90–109 mm Hg oraz skurczowe 140–179 mm Hg w co najmniej 3 pomiarach sfignomanometrem rtęciowym. Pacjenci nie stosowali leków hipotensyjnych — rekrutowano chorych nieprzyjmujących nigdy wcześniej leków. Wiek badanych wynosił 20–55 lat.

Z badania wykluczono pacjentów z wtórną postacią nadciśnienia tętniczego, cukrzycą lub zaburzoną tolerancją glukozy (rozpoznanie zgodnie z wytycznymi *American Diabetes Association* [ADA]), chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu, przewodzenia, stanem po implantacji stymulatora serca, zaburzoną funkcją nerek (stężenie kreatyniny > 115 μmol/l), zaburzoną funkcją wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm), nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy, chorobą nowotworową, ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym, chorobą psychiczną oraz innymi zaburzeniami, które mogłyby stanowić jakiegokolwiek ryzyko dla pacjenta podczas prowadzonego badania.

Do badania ostatecznie włączono 45 pacjentów i 10 zdrowych ochotników (tab. I). Liczebność grupy kontrolnej ograniczono ze względu na bardzo pracochłonną, długotrwałą (4 h), kosztowną procedurę badania.

**Tabela I.** Charakterystyka badanych grup  
**Table I.** Characteristic of the study groups

	Grupa kontrolna	Pacjenci z NT i otyłością
n	10	45
Wiek (lata)	34,2 ± 5,3	37,1 ± 10,2
Kobiety/mężczyźni	5/5	22/23
Czas trwania NT (lata)	–	3,4 ± 2,3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21,2 ± 2,6	37,2 ± 5,1*

\*p < 0,05 v. badana grupa  
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Badaną grupę stanowiło 45 pacjentów (22 kobiety i 23 mężczyzn) z nadciśnieniem tętniczym i otyłością prostą (wiek 37,1 ± 10,2 roku, średni czas trwania nadciśnienia 3,4 ± 2,3 roku, BMI 37,2 ± 5,1 kg/m<sup>2</sup>).

Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników (5 kobiet i 5 mężczyzn) porównywalnych z grupami badanymi pod względem płci i wieku (wiek 34,2 ± 5,3 roku, BMI 21,2 ± 2,6 kg/m<sup>2</sup>).

Po wstępnym zakwalifikowaniu chorego do badania, na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia, wykonywano u niego omówione poniżej czynności oraz badania:

- wykonywano kopię dotychczasowej i bieżącej dokumentacji klinicznej (karty poprzednich hospitalizacji, wyniki badań biochemicznych, badań dodatkowych, konsultacji specjalistycznych);
- pytano o objawy sugerujące nadciśnienie wtórne: napadowe wzrosty ciśnienia z towarzyszącą pobudliwością, blednięciem skóry i tachykardią; osłabienie mięśniowe; wielomocz; oddawanie moczu w godzinach nocnych;
- pytano o objawy lub rozpoznanie takich stanów, jak: choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, choroby nerek, choroby wątroby; kobiety pytano o choroby narządu rodowego oraz schorzenia, którym towarzyszy proces zapalny;
- analizowano przyjmowane przez pacjentów leki, zwracając uwagę na preparaty mogące powodować podwyższenie ciśnienia oraz wpływające na insulinowrażliwość tkanek, na przykład środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą;
- wykonywano pomiar obecnej masy ciała i wzrostu (w białym, bez obuwia, rano, na czczo). Pomiaru masy ciała dokonywano na wadze elektronicznej z dokładnością do 0,1 kg. Wzrost oraz obwód talii określano z dokładnością do 0,5 cm. Otrzymane wartości wykorzystano następnie do obliczenia wskaźników antropometrycznych. Za prawidłową masę ciała uznawano wartość BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>, jeśli wynosiła między 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> — rozpoznawano nadwagę, natomiast jako otyłych klasyfikowano chorych z BMI większym lub równym 30 kg/m<sup>2</sup> [15];
- pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano 3-krotnie w pozycji siedzącej za pomocą sfignomanometru rtęciowego. Przed pomiarem chorzy 5 minut odpoczywali, a przez 30 minut nie pili mocnej herbaty, kawy ani nie palili tytoniu. Zastosowano mankiety z poduszką gumową o szerokości 12 cm i długości 35 cm. W przypadku osób otyłych stosowano szerszy mankiety. Mankiety zakładano tak, aby jego dolny brzeg znajdował się 3 cm powyżej dołu łokciowego. Stetoskop przykładano w okolicy dołu łokciowego, w miejscu

maksymalnego tętnienia tętnicy ramiennej. Słupkę rtęci w manometrze obniżano z szybkością 2–3 mm Hg/s. Pojawienie się tonów Korotkowa (faza I) określało skurczowe ciśnienie tętnicze, ich zniknięcie (faza V) — ciśnienie rozkurczowe. Zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie mierzono z dokładnością do 2 mm Hg. Na podstawie średniej wartości ciśnień z 3 dni poprzedzających pobranie krwi (pomiaru wg kryteriów JNC VII) obliczano średnie ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe;

- w dniu pobrania krwi, około godziny 8. rano — 12 godzin po ostatnim posiłku i po oddaniu moczu, każdemu badanemu zakładano kaniulę do żyły przedramienia. Pacjent pozostawał w pozycji leżącej przez dalsze 30 minut. Dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego i czynności serca. Po stabilizacji ciśnienia i czynności serca pobierano próbki krwi;
- metodą enzymatyczną oznaczano parametry gospodarki lipidowej;
- w osoczu krwi żyłnej metodą enzymatyczną z użyciem oksydazy glukozowej (OG) i peroksydazy (P) oznaczano stężenie glukozy;
- zabezpieczano jednomililitrową próbkę surowicy, którą zamrażano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  do czasu wykonania oznaczenia stężenia insuliny. Oznaczania tego dokonywano metodą radioimmunometryczną (RIA, *radioimmunoassay method*). W trakcie tego pomiaru do badanych prób zawierających nieznakowaną substancję dodaje się znakowany antygen. Oba rodzaje antygenów konkurują o ograniczoną liczbę miejsc wiązania na cząsteczce przeciwciała. Im większe stężenie antygeny nieznakowanego, tym mniej antygeny znakowanego jodem wiąże się z przeciwciałem. Po przepłukaniu radioaktywność związana z próbką odzwierciedla stężenie badanego antygeny.

Wszystkie badania radioimmunometryczne wykonano w Pracowni Izotopowej Państwowego Samodzielnego Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu.

Stężenie insuliny oznaczano przy użyciu zestawu radioimmunometrycznego RIA-INS wyprodukowanego przez Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM w Świerku. Opłaszczony probówki oraz przeciwciała do jodowania pochodziły z firmy *Medgenix*. Jako podstawowe, fizjologiczne stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo przyjęto 5–15  $\mu\text{j./ml}$ .

Po wykonaniu badań wstępnych i przedstawionych wyżej procedur diagnostycznych u wszystkich badanych osób oznaczono insulinooporność techniką klamry euglikemicznej według De Fronzo i wsp. [16].

Badanie rozpoczynano o godzinie 7.00. Wszyscy poddani mu pacjenci nie spożywali pokarmów i płynów przez 12 godzin przed badaniem. Następnie do żyły łokciowej wprowadzano kaniulę przeznaczoną do infuzji roztworów glukozy i insuliny. Drugą kaniulę wprowadzano, w kierunku przeciwnym do prądu krwi, do jednej z żył grzbietu dłoni drugiej kończyny górnej. Potem na cały okres badania dłoń tę umieszczano, co najmniej 30 minut przed pobraniem pierwszej próbki krwi, we wnętrzu poduszki elektrycznej, w której za pomocą termostatu była utrzymywana stała temperatura 50–55°C. Zabieg ten miał umożliwić arterializację krwi pobieranej do oznaczenia stężeń glukozy. Kaniulę założoną do żyły dłoni po każdym pobraniu krwi przepłukiwano i wypełniano 0,9-procentowym roztworem chlorku sodu z heparyną (50 j. heparyny w 1 ml roztworu). Następnie pobierano próbki krwi do oznaczenia stężenia glukozy.

W czasie badania podawano dożylnie wlew insuliny ludzkiej — krótkodziałającej, przez pompę strzykawkową. Wlew był poprzedzony bolusem dożylnym, w czasie którego przez 8 minut, w kolejnych okresach 2-minutowych, podawano wlew insuliny z prędkością: 100, 90, 80 i 60  $\text{mJ./m}^2/\text{min}$ , a następnie aż do końca badania — ze stałą prędkością 50  $\text{mJ./m}^2/\text{min}$ . Po 4 minutach od rozpoczęcia podawania insuliny rozpoczynano dożylny wlew 20-procentowej glukozy przez pompę infuzyjną. Szybkość wlewu glukozy była zmienna, dostosowywana do stężeń glukozy we krwi oznaczanych co 5 minut, a w okresach wyrównania — co 10 minut. Celem zmian szybkości wlewu było utrzymanie wyjściowego stężenia glukozy we krwi (euglikemii). Jako maksymalne dopuszczalne odchylenia stężenia glukozy od poziomu wyjściowego przyjęto 10%. Krew do oznaczania stężenia glukozy pobierano co 5 minut w ilości 100  $\mu\text{l}$  i bezpośrednio potem odwirowywano w mikrowirówce. Stężenia glukozy oznaczano metodą spektrofotometryczną. Po zakończeniu 180-minutowego wlewu roztworu insuliny przez kolejne 30 minut kontynuowano podawanie dożylnie glukozy w celu uniknięcia hipoglikemii.

Dla każdego badania techniką klamry euglikemicznej wyliczono stałe stężenia glukozy i insuliny w postaci średnich wartości uzyskanych w ostatniej, 3. godzinie badania. Ilość egzogennej glukozy, potrzebnej do utrzymania euglikemii, wyliczono w 3. godzinie badania jako średnią z 3 kolejnych 20-minutowych okresów. Całkowite (tkankowe) zużycie glukozy w ustroju (tzw. wartość M) obliczono jako prędkość wlewu glukozy skorygowaną odpowiednio do wielkości zmian stężeń glukozy w czasie pomiaru w przestrzeni dystrybucyjnej równej 7,6  $\text{l/m}^2$  powierzchni ciała.

W dalszej części pracy, zgodnie z piśmiennictwem, autorzy posługują się tak zwaną wartością (wskaźnikiem) M, a nie I/M, co oznaczałoby oporność tkanek na insulinę, zaś wskaźnik M obrazuje insulinowrażliwość.

Insulinooporność oznaczono także inną metodą, jako wskaźnik IRI/G (stosunek stężenia insuliny na czczo wyrażonej w  $\mu\text{g}/\text{ml}$  do stężenia glukozy na czczo wyrażonej w  $\text{mg}/\text{dl}$ ). Wartość wskaźnika IRI/G ponad 0,3 świadczy o insulinoooporności.

Obliczenia statystyczne wykonywano, stosując program *Statistica 5.1 PL for Windows* firmy *Stat-Soft Inc.*

Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano z użyciem testu Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie w celu uzyskania rozkładów niewykazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Pozwoliło to na zastosowanie wartości średniej i odchylenia standardowego jako miar położenia i rozproszenia oraz wykorzystanie testów parametrycznych. W celu lepszego obrazowania wyników średnie z wartości transformowanych ( $\ln\text{INS}$ ,  $\ln\text{M}$ ,  $\ln\text{IRI}/\text{G}$ ,  $\ln\text{TG}$ ,  $\ln\text{HDL}$ ) dodatkowo przeliczono do skali oryginalnej i podano w tabelach.

Wartości zmiennych między grupami porównano, stosując odpowiednie testy parametryczne, czyli test *t*-Studenta lub jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) z testem *post hoc* Newmana-Keulsa. Do określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynniki korelacji liniowej Pearsona i Spermmana.

Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności  $p$  poniżej 0,05.

W celu oceny wrażliwości tkanek na insulinę pomiaru insulinoooporności dokonano dwiema metodami badawczymi (wskaźnik IRI/G i wskaźnik insulinowrażliwości M).

## Wyniki

Stężenia parametrów gospodarki lipidowej (cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL [*low-density lipoprotein*], triglicerydów) w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością były znamienne statystycznie wyższe, zaś cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) znamienne statystycznie niższe w stosunku do grupy kontrolnej. Stężenia glukozy na czczo były statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie stężenia kreatyniny (tab. II).

Zarówno stężenie insuliny, jak i wartość wskaźnika IRI/G w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością były znamienne statystycznie wyższe niż w grupie zdrowych ochotników. Ponadto wskaźnik M był znamienne niższy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (tab. III).

Porównywane grupy różniły się między sobą zarówno pod względem wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego [SBP, *systolic blood pressure*] i rozkurczowego [DBP, *diastolic blood pressure*]), jak i w zakresie parametrów antropometrycznych (BMI, wskaźnik talia–biodro [WHR, *waist to hip ratio*], obwód pasa, względna (procentowa) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [%FAT, *fat adipose tissue*]) (tab. IV).

Uzyskano istotne statystycznie korelacje między logarytmem insuliny a wybranymi parametrami (BMI, %FAT, SBP, WHR) w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością (tab. V).

Uzyskano istotne statystycznie korelacje między logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości M a wy-

**Tabela II.** Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem parametrów biochemicznych

**Table II.** Comparative study groups in terms of biochemical parameters

	Pacjenci z NT i otyłością	Grupa kontrolna
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,9 ± 0,5	4,3 ± 0,6*
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,6 ± 0,4	2,2 ± 0,7*
Cholesterol frakcji HDL <sup>#</sup> [mmol/l]	1,12	1,48
Triglicerydy <sup>#</sup> [mmol/l]	1,8	0,8
Kreatynina [ $\mu\text{mol}/\text{l}$ ]	80,9 ± 14,7	70,9 ± 11,7
Glukoza [mg/dl]	88,3 ± 5,2	67,6 ± 6,7*

\* $p < 0,05$  v. grupa badana; <sup>#</sup>po przeliczeniu do skali oryginalnej; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości

**Tabela III.** Charakterystyka badanych grup pod względem wartości stężeń insuliny, wskaźnika insulinowrażliwości M i wskaźnika insulinoooporności IRI/G

**Table III.** Characteristic of study groups in terms of the value of insulin concentration, ratio M and ratio IRI/G

	Grupa kontrolna	Pacjenci z NT i otyłością
#INS [j./l]	8,14	31,83
#M [mg/kg/min]	9,3	2,6
#IRI/G	0,09	0,34

\* $p < 0,05$  v. grupa badana; <sup>#</sup>po przeliczeniu do skali oryginalnej; INS — insulina; M — wskaźnik insulinowrażliwości tkanek; IRI/G — wskaźnik insulinoooporności tkanek

**Tabela IV.** Charakterystyka badanych grup pod względem wartości BMI, obwodu talii, WHR, %FAT, SBP, DBP**Table IV.** Characteristic of study groups in terms of BMI, waist circumference, WHR, %FAT, SBP, DBP

Parametr	Pacjenci z NT i otyłością	Grupa kontrolna
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	35,2 ± 5,3*	21,1 ± 1,7
Obwód talii (cm)	108,5 ± 7,2*	79,2 ± 9,8
WHR	1,08 ± 0,15*	0,78 ± 0,1
%FAT	44,7 ± 9,9*	20,8 ± 3,9
Średnie SBP [mm Hg]	160,6 ± 7,0*	114,0 ± 7,4
Średnie DBP [mm Hg]	92,6 ± 8,4*	73,5 ± 6,7

\*p < 0,05 v. grupa kontrolna; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist to hip ratio*) — wskaźnik talia-biodro; %FAT (*fat adipose tissue*) — względna (procentowa) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

**Tabela V.** Istotne statystycznie korelacje między logarytmem insuliny a wybranymi parametrami w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością**Table V.** Statistically significant correlation between the logarithm of insulin and selected parameters in the patient group, those with arterial hypertension and obesity

	Pacjenci z NT i otyłością	
	r Pearsona	Wartość p
lnINS v. BMI	0,74	0,002
lnINS v. %FAT	0,59	0,02
lnINS v. SBP	0,68	0,005
lnINS v. WHR	0,59	0,03

ln(INS) — logarytm stężenia insuliny; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; %FAT (*fat adipose tissue*) — względna (procentowa) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; WHR (*waist to hip ratio*) — wskaźnik talia-biodro

branymi parametrami (BMI, SBP) w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością (tab. VI).

Uzyskano znamienne istotną ujemną korelację między IRI/G a wskaźnikiem M u wszystkich badanych osób (ryc. 1).

## Dyskusja

Insulinooporność i hiperinsulinemia to podstawowe składowe zespołu metabolicznego. Reaven i wsp. [18] w 2005 roku podali, że u 30–50% szczupłych osób z nadciśnieniem i u wszystkich otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym, z prawidłowym stężeniem glukozy, stwierdza się zwiększone stężenie insuliny w surowicy krwi. W pracy własnej autorka stwierdziła, że stężenia insuliny oraz

**Tabela VI.** Istotne statystycznie korelacje między logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości M a wybranymi parametrami w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością**Table VI.** Statistically significant correlation between the logarithm of insulin-sensitivity and selected parameters in the patient group, those with arterial hypertension and obesity

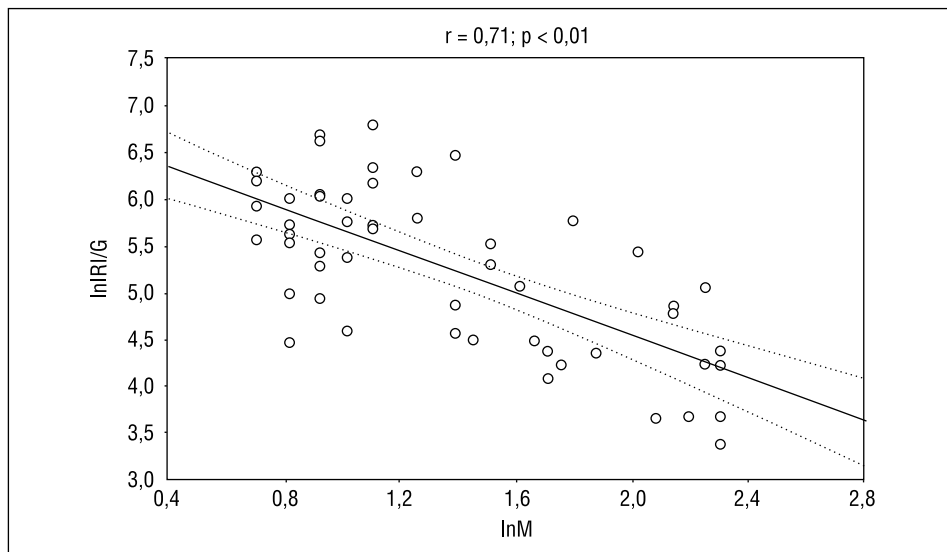
	Pacjenci z NT i otyłością	
	r Pearsona	Wartość p
lnM v. BMI	-0,64	0,01
lnM v. SBP	-0,60	0,01

lnM — logarytm wskaźnika insulinowrażliwości M; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

wskaźnik insulinooporności IRI/G były znacznie wyższe, zaś wskaźnik M insulinowrażliwości tkanek znamienne niższy w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością w porównaniu z grupą kontrolną (tab. III).

Otyłość wiąże się z występowaniem wielu zaburzeń, które powodują zwiększone ryzyko powikłań ze strony układu krążenia. Nadmierna masa ciała — bez względu na to, czy jest wynikiem hiperalimentacji czy wolnego tempa metabolizmu — prowadzi do rozwoju oporności tkanek na insulinę, która jest elementem centralnym zespołu metabolicznego. Warto zwrócić uwagę na ostatnie dane epidemiologiczne, które wskazują, że zespół metaboliczny w większym stopniu wiąże się z ryzykiem choroby wieńcowej niż sama cukrzyca. Dokładna analiza danych przeprowadzona przy okazji *National Health Survey* w Stanach Zjednoczonych dowodzi, że pacjenci, u których cukrzyca rozwinęła się bez wcześniejszych objawów zespołu metabolicznego, nie są obciążeni znaczącym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast występowanie cech zespołu metabolicznego wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej. Dlatego terapeutyczna eliminacja lub kontrola zaburzeń zależnych od insulinooporności powoduje zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, miażdżycy aorty i tętnic kończyn dolnych [18, 19].

W niniejszej pracy dokonano pomiaru insulinooporności tkanek dwiema metodami badawczymi. Podstawową metodą oceny wrażliwości tkanek na insulinę było określenie wskaźnika M po wykonaniu euglikemicznej klamry metabolicznej. Jest to metoda precyzyjna, określana jako „złoty standard” oceny insulinooporności tkanek. Ponadto obliczono wskaźnik IRI/G (stosunek insuliny na czczo do glukozy na czczo). Przydatność pośrednich wskaźników insulinooporności, na przykład wskaźnika IRI/G, ocenia się zwykle, porównując ich wartości z wartościami



**Rycina 1.** Znamienne istotna ujemna korelacja między IRI/G a wskaźnikiem M u wszystkich badanych osób; lnIRI/G — logarytm wskaźnika insulinooporności M; lnM — logarytm wskaźnika insulinowrażliwości M

**Figure 1.** Statistically significant negative correlation between IRI/G ratio and M ratio in all patients lnIRI/G logarithm of IRI/G ratio

mi uzyskanymi z zastosowaniem metody bezpośredniej, czyli kłamry metabolicznej [20]. Należy podkreślić, że powyższych wyników nie można porównywać bezwzględnie, ponieważ metodologia badań jest zupełnie inna, a wyniki są wyrażone w innych jednostkach miary. W pracy oceniono jedynie, czy wyniki mieszczą się w porównywalnych przedziałach, tj. insulinowrażliwość tkanek, insulinooporność tkanek dla każdej z metod.

Ocena insulinooporności poprzez określenie wskaźnika IRI/G to metoda tania i prosta w wykonaniu, a przede wszystkim mało obciążająca pacjenta. Wynik w przybliżony sposób odzwierciedla stopień insulinooporności pod warunkiem niezaburzonej sekrecji insuliny przez gruczoł trzustkowy. W cukrzycy, obok insuliny w surowicy krwi, stwierdza się znaczny odsetek proinsuliny. Oznaczenie insuliny obejmuje zarówno insulinę, jak i proinsulinę, co prowadzi do błędnego oszacowania stopnia insulinooporności.

Oznaczanie wrażliwości tkanek na insulinę po wykonaniu kłamry metabolicznej to badanie o wiele dokładniejsze. Przede wszystkim jest to badanie dynamiczne, odzwierciedlające w dużym stopniu metabolizm glukozy i udział w nim insuliny. Jednakże to metoda obciążająca chorego, długotrwała, pracochłonna i kosztowna. Wielu otyłych chorych ma dolegliwości bólowe kręgosłupa, powstałe na skutek nadwagi zmiany zwyrodnieniowe i skoliozy, które uniemożliwiają pozostanie w jednej pozycji przez 4 godziny, czego wymaga procedura badania.

W niniejszej pracy stwierdzono, że wskaźnik IRI/G był znamienne wyższy, a wskaźnik M znamienne niż-

szy w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną (tab. III). Ponadto wykazano istotną statystycznie ujemną korelację między IRI/G a wskaźnikiem insulinowrażliwości M w badanej grupie.

Korelacje między poszczególnymi wskaźnikami a wartościami bezpośrednio ocenianej insulinooporności oceniali nieliczni autorzy w konkretnych grupach badanych. Wydaje się, że najszerszej temat zbadał Szurkowska i wsp. [20]. Autorzy porównywali między sobą najczęściej stosowane wskaźniki insulinooporności, takie jak stężenie insuliny na czczo i wskaźnik HOMA oparte na pomiarze glikemii i insulinemii na czczo, oraz te rzadziej stosowane, jak QUICKI i wskaźnik Matsudy — jedyny obliczany na podstawie wartości glikemii i insulinemii uzyskanych w teście doustnego obciążenia glukozą. Badacze wykazali, że przedstawione wskaźniki insulinooporności mają podobną wartość predykcyjną w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego w grupie osób z prawidłową tolerancją glukozy, natomiast w grupach osób z nieprawidłową tolerancją glukozy najwyższą wartość ma wskaźnik Matsudy. W innej pracy Ferrara i wsp. [21] dowiedli, że wskaźnik HOMA w sposób znamieny statystycznie pozwala przewidzieć insulinooporność u mężczyzn w średnim i starszym wieku z prawidłową tolerancją glukozy, ale nie w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy.

Jednoczesne występowanie nadciśnienia tętniczego i otyłości niewątpliwie zwiększa ryzyko chorób układu krążenia. Obie te jednostki chorobowe są składowymi zespołu metabolicznego. Wśród czynników patogenetycznych zespołu największe zna-

czenie ma insulinooporność [22]. Dla uporządkowania działań prewencyjnych i klinicznych konieczne jest określenie wrażliwości tkankowej na insulinę. Referencyjną metodą oceny insulinooporności jest i zapewne pozostanie kłamra euglikemiczna. Wyniki tej pracy sugerują jednak, że do praktycznej oceny insulinooporności u osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością można wykorzystać wskaźnik IRI/G. Fakt ten jest istotny w kontekście braku możliwości wykonania kłamry metabolicznej u każdego pacjenta obciążonego czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Insulinooporność może na kilka lub nawet kilkadziesiąt lat wyprzedzać wystąpienie cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia, dlatego do pierwotnych działań prewencyjnych i leczniczych powinno należeć oznaczenie i leczenie insulinooporności.

## Wnioski

1. Nadciśnieniu tętniczemu i otyłości towarzyszą wyższe stężenia insuliny oraz zmniejszona insulinooporność. Określając insulinooporność poprzez współczynnik IRI/G oraz wskaźnik M oceniany metodą euglikemicznej kłamry metabolicznej, wykazano istnienie znamiennych statystycznie różnic między grupą badaną a grupą kontrolną.

2. Ujemna, istotna statystycznie korelacja między dwoma wskaźnikami insulinooporności (IRI/G i wskaźnik M) wskazuje, że najprawdopodobniej powyższe metody mogą być stosowane zamiennie u osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością.

kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników. W grupach tych przeprowadzono pełne badania podmiotowe i przedmiotowe. Wykonano podstawowe badania laboratoryjne. Stężenia insuliny oznaczono metodą radioimmunometryczną. Wskaźnik insulinooporności M obliczono po wykonaniu euglikemicznej kłamry metabolicznej. Wskaźnik IRI/G oznaczono jako iloraz stężenia insuliny i glukozy na czczo. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu *Statistica 5.1 PL for Windows*.

**Wyniki** W badanej grupie, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono znamienne wyższe stężenie insuliny i wartość wskaźnika IRI/G oraz znamienne niższe wartości wskaźnika M.

Wykazano istnienie ujemnej, istotnej statystycznie korelacji między dwoma wskaźnikami insulinooporności (IRI/G i wskaźnik M) w badanej grupie.

**Wnioski** Nadciśnieniu tętniczemu i otyłości towarzyszą wyższe stężenia insuliny oraz zmniejszona insulinooporność. Określając insulinooporność poprzez wskaźnik IRI/G oraz wskaźnik M oceniany metodą euglikemicznej kłamry metabolicznej, wykazano istnienie znamiennych statystycznie różnic między grupą badaną a grupą kontrolną. Ujemna, istotna statystycznie korelacja między dwoma wskaźnikami insulinooporności (IRI/G i wskaźnik M) wskazuje, że najprawdopodobniej powyższe metody mogą być stosowane zamiennie u osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością.

**słowa kluczowe:** insulinooporność, kłamra euglikemiczna, wskaźnik IRI/G

*Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 2, strony 142–150.*

## Streszczenie

**Wstęp** Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości w nowoczesnych społeczeństwach ma rozmiar epidemii. Silny związek otyłości i nadciśnienia potwierdzono w licznych badaniach eksperymentalnych, klinicznych i populacyjnych.

Bardzo istotną rolę w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością odgrywa zjawisko insulinooporności. Celem pracy była ocena stopnia insulinooporności u chorych z otyłością i nadciśnieniem tętniczym oraz próba porównania dwóch metod oceny insulinooporności poprzez określenie współczynnika IRI/G oraz współczynnika M, ocenianego metodą kłamry metabolicznej.

**Materiał i metody** Do badania zakwalifikowano 55 pacjentów. Grupę badaną stanowiło 45 chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Grupę kon-

## Piśmiennictwo

1. Broda G., Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności — projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Polska* 2005; 63 (supl. 4): 6.
2. Unal B., Critchley J.A., Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101–1117.
3. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
4. Kahn R., Buse J., Ferranini E. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association for the study of diabetes. *Diabetes* 2005; 48: 1684–1699.
5. Tatoń J., Czech A., Bernas M. Otyłość, zespół metaboliczny. Warszawa, PZWL 2006.
6. Mitka M. Does the metabolic syndrome really exist? Diabetes and heart disease groups spar over issue. *JAMA* 2005; 294: 2010–2013.
7. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation. WHO, Geneva 1999.
8. Balkau B., Charles M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.* 1999; 16: 442–443.



9. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
10. Feskens E.J., Loeber J.G., Kromhout D. Diet and physical activity on determinant of hiperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 350–360.
11. Shulman G.I., Rothman D.L., Jue T., Stein P., De Fronzo R.A., Shulman R.G. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects with non-insulin-dependent diabetes by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 223–228.
12. Ferranini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J. Hypertens.* 1998; 10: 895–906.
13. Ferranini E., Haffner S.M., Mitchell B.D., Stern M.P. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetology* 1991; 34: 416–422.
14. Berglund L., Lithell H. Prediction models for insulin resistance. *Blood Press.* 1996; 5: 274–277.
15. Report of a WHO consultation on obesity. Preventing and managing the global epidemic. Division of noncommunicable diseases. World Health Organization. Geneva 3–5 June 1997. WHO/NUT/NCD 1998.
16. De Fronzo R.A., Tobin J., Anders R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: E214–E223.
17. Ferranini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M., Oleggini M., Graziadei L. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 350–357.
18. Reaven G.M. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin. Chem.* 2005; 51: 930–933.
19. Gale E.A. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005; 48: 1679–1683.
20. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A., Szybiński Z., Huszno B. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przeegl. Epidemiol.* 2005; 59: 743–751.
21. Ferrara C., Goldberg A. Przewidywanie insulinooporności u mężczyzn w starszym wieku z nieprawidłową tolerancją glukozy — ograniczona wartość oceny modelu homeostazy. *Diabetol. Prakt.* 2001; 2: 299–305.
22. Lorenzo C., Hunt KJ., Williams K. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact cardiovascular disease incidence. *Diabetes Care* 2006; 29: 625–630.