

Cynthia M. Ferrara, Adrew P. Goldberg

# Przewidywanie insulinooporności u mężczyzn w starszym wieku z nieprawidłową tolerancją glukozy — ograniczona wartość oceny modelu homeostazy

Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** U osób w podeszłym wieku insulinooporność stanowi czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Bezpośredniego pomiaru insulinooporności dokonuje się za pomocą klamry metabolicznej, natomiast pomiar insulinooporności metodą oceny homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*), określanej jako HOMA-IR, opiera się na wartościach glukozy i insuliny na czczo. Jest to metoda mniej inwazyjna i pracochłonna. Jej wartość u osób starszych wymaga oceny.

**MATERIAŁ I METODY.** Wartość HOMA-IR określano jako współczynnik insulinooporności poprzez porównanie go z szybkością wlewu glukozy (GIR, *glucose infusion rates*) mierzoną metodą klamry ( $600 \text{ pmol} \times \text{m}^{-2} \times \text{min}^{-1}$ ) u 45 otyłych mężczyzn (średni wiek  $61 \pm 8$  lat) z prawidłową tolerancją glukozy ( $n = 21$ ) i upośledzoną tolerancją glukozy ( $n = 24$ ). Określono również zależności między budową ciała, aktywnością fizyczną a insulinoopornością.

**WYNIKI.** U osób z prawidłową tolerancją glukozy były niższe: wskaźniki masy ciała (BMI) ( $28 \pm 3$  vs.  $31 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ), obwód talii ( $97 \pm 9$  vs.  $105 \pm 9 \text{ cm}$ ), wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*) ( $0,93 \pm 0,06$  vs.  $0,97 \pm 0,05$ ) oraz stopień otluszczenia ciała ( $25 \pm 6$  vs.  $30 \pm 6\%$ ). U badanych z prawidłową tolerancją glukozy stwierdzano także mniejszy wzrost stężenia glukozy ( $274 \pm 95$  vs.  $419 \pm 124 \text{ mmol} \times \text{min/l}$ ) oraz insuliny ( $38\,142 \pm 18\,206$  vs.  $58\,383 \pm 34\,408 \text{ pmol} \times \text{min/l}$ ) w porównaniu z wartościami wyjściowymi w 2-godzinnym, doustnym teście obciążenia glukozą, a także niższe wartości HOMA-IR ( $2,2 \pm 0,8$  vs.  $4,2 \pm 2,6$ ) niż u badanych z upośledzoną tolerancją glukozy. Szybkość wlewu glukozy (GIR) ( $\mu\text{mol} \times \text{kg}^{-1} \text{ FFM} \times \text{min}^{-1}$ ) była większa u osób z prawidłową niż u osób z upośledzoną tolerancją glukozy ( $53 \pm 11$  vs.  $43 \pm 14$ ). Wykazano zależność HOMA-IR i GIR u osób z prawidłową tolerancją glukozy ( $r = -0,59$ ), natomiast nie zaobserwowano takiej zależności u osób z upośledzoną tolerancją glukozy ( $r = -0,13$ ). Szybkość wlewu glukozy (GIR) korelowała z  $\text{VO}_{2\text{max}}$  zarówno u osób z prawidłową, jak i z nieprawidłową tolerancją glukozy (odpowiednio:  $r = 0,58$ ;  $r = 0,42$ ), natomiast z WHR tylko u osób z prawidłową tolerancją glukozy ( $r = -0,53$ ). HOMA-IR korelował z  $\text{VO}_{2\text{max}}$  ( $r = -0,57$ ) i obwodem talii ( $r = 0,54$ ) u osób z prawidłową tolerancją glukozy, a u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy z odsetkiem otluszczenia ciała ( $r = 0,54$ ).

**WNIOSKI.** Powyższe wyniki wskazują, że HOMA-IR nie

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 2, 245–249  
Copyright © 2001 by *American Diabetes Association*, Inc.  
*American Diabetes Association* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 4, 299–305  
Tłumaczenie: dr med. Marek Przeździecki  
Wydanie polskie: Via Medica

powinno się stosować jako wskaźnika insulinooporności u osób w podeszłym wieku z ryzykiem nieprawidłowej tolerancji glukozy. Poza tym zmiany stylu życia, prowadzące do zwiększenia  $VO_{2\max}$  i zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej, mogą zmniejszyć insulinooporność u tych osób.

**Słowa kluczowe:** ocena modelu homeostazy, nieprawidłowa tolerancja glukozy, insulinooporność

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Insulin resistance (IR) in older individuals is associated with risk factors for coronary artery disease. The glucose clamp measures IR directly, but the homeostasis model assessment (HOMA) of IR, referred to here as HOMA-IR, is based on fasting glucose and insulin and is less invasive and labor intensive. This method requires validation in the elderly.

**MATERIAL AND METHODS.** We assessed the validity of HOMA-IR as an index of IR by comparing it to glucose infusion rates (GIRs) measured by a glucose clamp ( $600\text{ pmol} \times \text{m}^{-2} \times \text{min}^{-1}$ ) in 45 obese men ( $61 \pm 8$  years of age, mean  $\pm$  SD) with normal glucose tolerance (NGT) ( $n = 21$ ) or impaired glucose tolerance (IGT) ( $n = 24$ ). We also evaluated relationships between body composition, exercise capacity, and IR. **RESULTS.** Subjects with NGT had lower BMI ( $28 \pm 3$  vs.  $31 \pm 3\text{ kg/m}^2$ ), waist circumference ( $97 \pm 9$  vs.  $105 \pm 9\text{ cm}$ ), waist-to-hip ratio (WHR) ( $0.93 \pm 0.06$  vs.  $0.97 \pm 0.05$ ), and percent body fat ( $25 \pm 6$  vs.  $30 \pm 6$ ) than subjects with IGT. Subjects with NGT also had lower areas above basal during the 2-h oral glucose tolerance test for glucose ( $274 \pm 95$  vs.  $419 \pm 124\text{ mmol} \times \text{min/l}$ ) and insulin ( $38.142 \pm 18.206$  vs.  $58.383 \pm 34.408\text{ pmol} \times \text{min/l}$ ) and lower HOMA-IR values ( $2.2 \pm 0.8$  vs.  $4.2 \pm 2.6$ ) than subjects with IGT. GIR ( $\mu\text{mol} \times \text{kg}^{-1}\text{ FFM} \times \text{min}^{-1}$ ) was higher in subjects with NGT than in subjects with IGT ( $53 \pm 11$  vs.  $43 \pm 14$ ). HOMA-IR correlated with GIR in subjects with NGT ( $r = -0.59$ ), but not in subjects with IGT ( $r = -0.13$ ). GIR correlated with  $VO_{2\max}$  in subjects with NGT ( $r = 0.58$ ) and IGT ( $r = 0.42$ ), but with WHR only in subjects with NGT ( $r = -0.53$ ). HOMA-IR correlated with  $VO_{2\max}$  ( $r = -0.57$ ) and waist circumference ( $r = 0.54$ ) in subjects with NGT, but with percent body fat in subjects with IGT ( $r = 0.54$ ).

**CONCLUSIONS.** These findings indicate that HOMA-IR should not be used as an index of IR in older individuals who may be at risk for IGT, and suggest that lifestyle changes that increase  $VO_{2\max}$  and decrease body fat may reduce IR in older people.

**Key words:** homeostasis model assessment, impaired glucose tolerance, insulin resistance

Proces starzenia często wiąże się z występowaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej, co zwiększa insulinooporność i ryzyko choroby niedokrwiennej serca oraz cukrzycy typu 2 [1–3]. Rozpoznanie insulinooporności u osób starszych ma duże znaczenie, ponieważ efektywne leczenie przez redukcję masy ciała i regularne ćwiczenia fizyczne może zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych związanych z zespołem metabolicznym. Chociaż hiperinsulinowo-euglikemiczna klamra metaboliczna jest standardową metodą bezpośredniego pomiaru insulinooporności [4], to ocena modelu homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) wymaga jedynie określenia stężenia glukozy i insuliny na czczo [5, 6]. Ten model matematyczny opiera się na teorii pętli zwrotnej między wątrobą a komórkami  $\beta$ , regulującej stężenie glukozy i insuliny i może być zastosowany zarówno do oceny funkcji komórek  $\beta$  trzustki, jak i stopnia insulinooporności. HOMA może więc być wygodnym badaniem nieinwazyjnym, ułatwiającym rozpoznawanie insulinooporności u osób w starszym wieku.

Metoda HOMA-IR w znacznym stopniu koreluje z ogólnym działaniem insuliny zarówno u osób bez cukrzycy, jak u chorych na cukrzycę typu 2 [6, 7]. Okazuje się jednak, że przewidywania insulinooporności metodą HOMA-IR u części pacjentów nie są dostatecznie dokładne. W kilku badaniach nie zaobserwowano dużej, ani nawet znamiennej korelacji z działaniem insuliny, szczególnie u osób z upośledzoną tolerancją glukozy [8–10]. Badania te oceniały zależności między HOMA-IR a bezpośrednim pomiarem działania insuliny przy użyciu metody klamry u osób starszych z nieprawidłową tolerancją glukozy. Ma to duże znaczenie, ponieważ u 20% osób powyżej 50 roku życia tolerancja glukozy jest nieprawidłowa, a 10% jest chorych na cukrzycę typu 2 [11]. Obecne badanie ma wyjaśnić, w jakim stopniu HOMA-IR pozwala przewidzieć insulinooporność u osób w wieku średnim i starszym zarówno z prawidłową, jak i z upośledzoną tolerancją glukozy. Ponadto, drugim celem badania jest określenie zależności między wskaźnikami insulinooporności, budową ciała a wysiłkiem fizycznym.

## MATERIAŁ I METODY

### Badani

Do badania zakwalifikowano 45 zdrowych mężczyzn rasy białej, niepalących, prowadzących siedzący

tryb życia, z otyłością ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ), w wieku 47–74 lat, mieszkających w okolicy. Wszyscy świadomie podpisali zgodę na udział w badaniu, zgodnie z wytycznymi komisji etycznych Szpitala Johna Hopkinsa w Bayview i Wydziału Medycznego Uniwersytetu Maryland w Baltimore. Wszystkie zakwalifikowane osoby przeszły szczegółowe badania, obejmujące między innymi wywiad medyczny, badanie przedmiotowe, profil biochemiczny na czczo oraz próbę wysiłkową. Wszystkie wyniki badań klawrowych przedstawiono we wcześniejszych publikacjach [12–14].

### Budowa ciała

Wskaźnik BMI obliczono jako iloraz masy ciała i wzrostu w metrach do kwadratu ( $\text{kg/m}^2$ ). Gęstość ciała określano przez ważenie hydrostatyczne i wyliczono odsetek tłuszczu [15] po uwzględnieniu pojemności płuc. Masę beztłuszczową (FFM, *fat-free mass*) wyliczano z różnicy między masą całkowitą a masą tkanki tłuszczowej. Wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*), określający sposób dystrybucji tkanki tłuszczowej, wyliczano z ilorazu obwodu w talii (minimalny obwód brzucha) i obwodu bioder na wysokości pośladków.

### Pomiar $VO_{2 \max}$

U każdego badanego wykonywano pomiar  $VO_{2 \max}$  przynajmniej 2-krotnie w różnych dniach, co opisano wcześniej [12]. Rzeczywistą wartość  $VO_{2 \max}$  określano, jeśli zostały spełnione dwa z trzech następujących kryteriów:

1. Szybkość wymiany oddechowej przy maksymalnym wysiłku wynosiła  $> 1,10$ ;
2. Maksymalne tętno wynosiło  $> 90\%$  określonego dla danego wieku maksimum ( $220 - \text{wiek}$ );
3. Plateau  $VO_2$  było  $< 200 \text{ ml/min}$  zmiany  $VO_2$  w końcowych etapach wysiłku.

Zwykle rzeczywistą wartość  $VO_{2 \max}$  uzyskiwano w czasie drugiego testu, ale jeśli wyniki obu testów różniły się ponad  $200 \text{ ml/min}$ , wykonywano kolejny test, aby zostały spełnione powyższe kryteria.

### Badania metabolizmu

Przez 3 dni poprzedzające oraz w trakcie badań metabolizmu stosowano dietę utrzymującą wagę fazy 1 według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [16]. Jeśli masa ciała wahała się powyżej  $0,25 \text{ kg}$  podczas kolejnych okresów badania, oznaczenia wstrzymywano na 48 godzin do uzyskania stabilnej masy ciała. Wszystkie badania metabolizmu wykonywano rano, 12 godzin po ostatnim posiłku.

### Doustny test tolerancji glukozy

Krew do oznaczenia stężenia glukozy i insuliny w osoczu pobierano przed, a następnie co 30 minut przez 2 godziny po spożyciu glukozy w ilości  $40\text{g/m}^2$  powierzchni ciała [17]. Przy użyciu modelu trapezoidalnego wyliczano pole pod krzywymi dla glukozy i insuliny w czasie 2-godzinnej próby obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

### Hiperinsulinowo-euglikemiczna klamra glukozowa

Całkowite działanie insuliny określano za pomocą techniki jednostopniowej, hiperinsulinowej, euglikemicznej klamry glukozowej [4]. Jedną kaniulę umieszczano w żyłę przedramienia do wlewu insuliny i glukozy, natomiast drugą — do pobierania krwi w żyłę na grzbiecie dłoni. Chory umieszczał rękę w pojemniku podgrzewanym termostatem utrzymującym temperaturę  $70^\circ\text{C}$  w celu arterializacji krwi i pozostawał tak przez 30 minut do uzyskania stanu równowagi przed oznaczeniem wartości wyjściowych glukozy i insuliny. Po podaniu wstępnej dawki insuliny rozpoczynano wlew Humuliny (Eli Lilly, Indianapolis, IN) ze stałą szybkością  $600 \text{ pmol} \times \text{m}^{-2} \times \text{min}^{-1}$ . Stężenie glukozy w osoczu mierzono w 5-minutowych odstępach przy użyciu metody oksydacyjnej (Beckman Instruments, Fullerton, CA) i utrzymywano stężenie podstawowe za pomocą wlewu 20-procentowej glukozy, z szybkością dostosowaną na podstawie obliczonego algorytmu. W celu pomiaru stężenia insuliny w osoczu metodą radioimmunologiczną pobierano próbki co 10 minut podczas klamry [18].

### Obliczenia

Średnią szybkość wlewu glukozy (GIR, *glucose infusion rates*), normalizowaną względem masy beztłuszczowej (FFM) ( $\mu\text{mol} \times \text{kg}^{-1}\text{FFM} \times \text{min}^{-1}$ ) obliczano co 10 minut i uśredniano w okresie ostatnich 30 minut klamry. Stężenie insuliny w osoczu uśredniano w tym samym okresie. Wartość HOMA-IR obliczano w sposób opisany wcześniej [19]:  $\{[\text{insulina na czczo} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glukoza na czczo} (\text{mmol/l})]/22,5\}$ .

### Analiza statystyczna

Dane analizowano przy użyciu standardowego oprogramowania komputerowego [20]. Stężenie insuliny w osoczu i wartości HOMA-IR przekształcono logarytmicznie w celu uzyskania normalnego rozkładu przed obliczeniami. Różnice pomiędzy grupami określano za pomocą testów *t*. Dla wybranych zmiennych oraz GIR i HOMA-IR obliczano współczynniki korelacji Pearsona. W przypadku gdy zmienne

niezależne korelowały z GIR i HOMA-IR, a zależności osiągały znamienność statystyczną, włączano takie zmienne do analizy regresji wieloczynnikowej w celu wybrania cech najlepiej przewidujących wartość GIR i HOMA-IR. Wartości  $p < 0,05$  uznano za znamienne statystycznie. Wszystkie dane przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

## WYNIKI

### Charakterystyka badanych

Badane osoby ( $n = 45$ ) pogrupowano w zależności od stopnia tolerancji glukozy określanego na podstawie OGTT [21]. Porównując 21 mężczyzn z prawidłową tolerancją glukozy z 24 mężczyznami z upośledzoną tolerancją glukozy, nie stwierdzono różnic pod względem wieku, masy ciała czy  $VO_{2\max}$  (tab. 1). W grupie z prawidłową tolerancją glukozy zaobserwowano znamienne niższy odsetek zawartości tłuszczu, mniejszy obwód talii, WHR i BMI (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka badanych osób

	Prawidłowa tolerancja glukozy	Upośledzona tolerancja glukozy
N	21	24
Wiek (lata)	61,9 $\pm$ 8,5	60,9 $\pm$ 8,0
Masa ciała [kg]	84,3 $\pm$ 13,1	91,5 $\pm$ 14,2
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,8 $\pm$ 2,6*	30,9 $\pm$ 2,8
Odsetek zawartości tłuszczu	25,2 $\pm$ 6,4*	30,0 $\pm$ 5,8
Obwód talii [cm]	97,1 $\pm$ 9,5*	104,6 $\pm$ 9,2
WHR	0,93 $\pm$ 0,06*	0,97 $\pm$ 0,05
$VO_{2\max}$ [ml $\times$ kg <sup>-1</sup> $\times$ min <sup>-1</sup> ]	31,2 $\pm$ 7,2	28,5 $\pm$ 6,4

Dane przedstawiono jak średnie  $\pm$  SD; \*różnica znamienna z IGT;  $p < 0,05$

Pomiędzy obiema grupami występowały także różnice metaboliczne. W grupie z prawidłową tolerancją glukozy stężenie glukozy i insuliny na czczo i w 2-godzinym teście obciążeniowym było znamienne niższe niż w grupie z nieprawidłową tolerancją glukozy (tab. 2). Podczas hiperinsulinowej klamry euglikemicznej w grupie z prawidłową tolerancją glukozy szybkość wlewu glukozy (GIR) była znamienne wyższa niż w grupie z upośledzoną tolerancją glukozy, pomimo braku różnicy w stężeniu insuliny w czasie wlewu 600 pmol  $\times$  m<sup>-2</sup>  $\times$  min<sup>-1</sup> insuliny (tab. 2). Wartość HOMA-IR była znamienne niższa w grupie z prawidłową tolerancją glukozy (tab. 2).

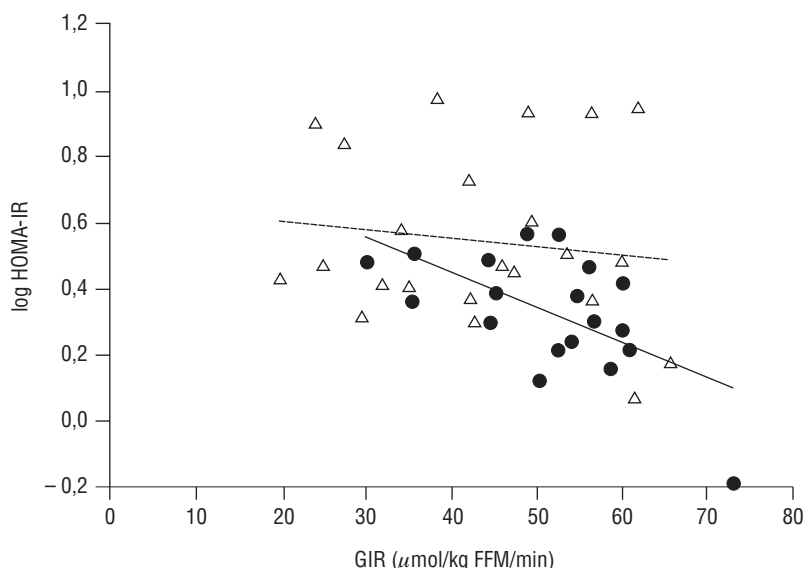
### Zależność między wskaźnikami insulinooporności, charakterystyka badanych i tolerancja glukozy

Obserwowano znamiennej zależność między HOMA-IR a GIR przy analizie obu grup łącznie ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ; ryc. 1). Gdy analizowano każdą z grup osobno, znamiennej zależność HOMA-IR i GIR występowała jedynie w grupie z prawidłową tolerancją glukozy ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,01$ ; ryc. 1), a nie w grupie z nieprawidłową tolerancją glukozy ( $r = -0,13$ ), co wskazuje, że znamienność powyższej zależności u wszystkich badanych wiązała się z grupą z prawidłową tolerancją glukozy. Jedna z osób z prawidłową tolerancją glukozy miała wysoki GIR (72,7  $\mu$ mol  $\times$  kg<sup>-1</sup> FFM  $\times$  min<sup>-1</sup>) i niski HOMA-IR (0,64, wartość logarytmiczna -0,19), co wskazuje na wysoką wrażliwość na insulinę. Na rycinie 1 wyniki tej osoby pojawiają się na zewnątrz, z ujemną wartością po transformacji logarytmicznej HOMA-IR (-0,19). Kiedy ten wynik usunięto z analizy, zależność HOMA-IR i GIR w całej populacji wynosiła ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ), a dla grupy z prawidłową tolerancją glukozy ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) pozostała znamiennej statystycznie.

Tabela 2. Pole powierzchni dla insuliny i glukozy podczas doustnego testu obciążenia glukozą, GIR podczas klamry oraz wartości HOMA-IR

	Prawidłowa tolerancja glukozy	Upośledzona tolerancja glukozy
Insulina na czczo [pmol/l]	58,5 $\pm$ 4,5*	94,8 $\pm$ 10,9
Glukoza na czczo [mmol/l]	5,1 $\pm$ 0,3*	5,8 $\pm$ 0,6
Pole insuliny w 2-godzinym teście obciążenia glukozą [pmol/min/l]	38 142 $\pm$ 18 206*	58 383 $\pm$ 34 408
Pole glukozy w 2-godzinym teście obciążenia glukozą [mmol/min/l]	274 $\pm$ 95*	419 $\pm$ 124
GIR [ $\mu$ mol $\times$ kg <sup>-1</sup> FFM $\times$ min <sup>-1</sup> ]	52,5 $\pm$ 10,8*	43,4 $\pm$ 13,7
Insulina podczas klamry [pmol/l]	1 835 $\pm$ 83	1 999 $\pm$ 104
HOMA-IR	2,2 $\pm$ 0,8*	4,2 $\pm$ 2,6

Dane przedstawiono jako średnie  $\pm$  SD; \*różnica znamienna z IGT;  $p < 0,05$



**Rycina 1.** Zależność HOMA-IR i GIR u osób z prawidłową tolerancją glukozy (● i linia ciągła;  $r = -0,59$ ;  $p < 0,01$ ) i u osób z upośledzoną tolerancją glukozy (△ i linia przerywana;  $r = -0,13$ )

Zależność między GIR a  $VO_{2\max}$  była znamienna statystycznie w obu badanych grupach, podczas gdy zależność między GIR a WHR była znamienna tylko w grupie z prawidłową tolerancją glukozy (tab. 3). Nie zaobserwowano istotnej zależności między GIR a odsetkiem zawartości tłuszczu, BMI czy obwodem talii w obu grupach. W analizie wielokrotnej regresji w obu grupach łącznie jedynie  $VO_{2\max}$  przewidywało wartość GIR ( $r^2 = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ).

Stwierdzono znamienną zależność między HOMA-IR, obwodem talii a  $VO_{2\max}$  jedynie w grupie z prawidłową tolerancją glukozy (tab. 3). Zależność między HOMA-IR a odsetkiem zawartości tłuszczu była znamienna w grupie z upośledzoną tolerancją glukozy i osiągnęła prawie znamienność statystyczną

w grupie z prawidłową tolerancją glukozy (tab. 3,  $p = 0,09$ ). Nie występowała istotna zależność między HOMA-IR a BMI czy WHR w żadnej z grup. W analizie wieloczynnikowej regresji w obu grupach łącznie wartość HOMA-IR była przewidywana jedynie przez odsetek zawartości tłuszczu ( $r^2 = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). W grupie z prawidłową tolerancją glukozy osobno, zarówno  $VO_{2\max}$  ( $r^2 = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), jak i obwód talii ( $r^2 = 0,12$ ;  $p < 0,05$ ) przewidywały wartość HOMA-IR ( $r^2$  całkowite =  $0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

Zależność między polem wartości insuliny w 2-godzinnym teście obciążenia glukozą a GIR była znamienna w obu grupach. Zależność między polem wartości insuliny w teście obciążeniowym a HOMA-IR była znamienna jedynie w grupie z upośledzoną

**Tabela 3.** Zależności między GIR, HOMA-IR a charakterystyką badanych osób

	HOMA-IR		GIR	
	Prawidłowa tolerancja glukozy	Upośledzona tolerancja glukozy	Prawidłowa tolerancja glukozy	Upośledzona tolerancja glukozy
$VO_{2\max}$ [ $ml \times kg^{-1} \times min^{-1}$ ]	-0,57*	-0,37	0,58**	0,42**
Obwód talii	0,54**	0,13	-0,36	0,02
WHR	0,26	0,01	-0,53**	-0,02
BMI	0,28	0,07	0,15	-0,12
Odsetek zawartości tłuszczu	0,36	0,54**	-0,17	-0,17
Pole insuliny w 2-godzinnym teście obciążenia glukozą	0,42	0,54*	-0,46**	0,44**

\*Znamienność statystyczna;  $p < 0,01$ ; \*\*znamienność statystyczna;  $p < 0,05$

tolerancją glukozy i prawie osiągnęła znamienność w grupie z prawidłową tolerancją glukozy ( $p = 0,06$ ). W analizie wieloczynnikowej regresji pole insuliny w 2-godzinny teście obciążenia glukozą można było przewidzieć zarówno na podstawie HOMA-IR ( $r^2 = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), jak i GIR ( $r^2 = 0,09$ ;  $p < 0,05$ ).

## Wnioski

Jak wykazują wyniki badania autorów, HOMA-IR w sposób znamienny statystycznie pozwala przewidzieć insulinooporność u mężczyzn w średnim i w starszym wieku z prawidłową tolerancją glukozy, ale nie w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy. Mimo że model HOMA-IR jest stosunkowo nieinwazyjną i prostą metodą oceny insulinooporności, jego zastosowanie i wartość w przypadku osób starszych są ograniczone, ponieważ z wiekiem częstość występowania upośledzonej tolerancji glukozy wzrasta. Z drugiej strony wykazano zależność między odpowiedzią insulinową na doustny test obciążenia glukozą a insulinoopornością określoną metodą klamry, jak również zależność z HOMA-IR u osób z obu grup. Z tego względu oceny modelu homeostazy nie powinno się stosować jako wskaźnika insulinooporności u osób starszych, otyłych lub u osób z wysokim ryzykiem nieprawidłowej tolerancji glukozy. Lepszym wskaźnikiem insulinooporności jest odpowiedź insulinowa w czasie testu obciążenia glukozą, jeśli nie ma możliwości wywołania bezpośredniego działania insuliny metodą klamry.

Brak zależności między HOMA-IR a GIR u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy w tym badaniu jest zgodny z wynikami uzyskanymi przez Andersona i wsp. [8], natomiast Matsuda i DeFronzo [7] uzyskali inne wyniki. Ponieważ w obu badaniach brały udział osoby o przeciętnej wieku — 40 lat, wyników tych nie można odnieść do osób starszych. Brak zależności u osób z upośledzoną tolerancją glukozy w badaniu wynika z braku liniowej zależności między HOMA-IR a GIR, szczególnie w górnym zakresie wartości HOMA-IR, które prawdopodobnie częściej występują u osób w starszym wieku z upośledzoną tolerancją glukozy. W jednej z ostatnich publikacji [22] dokonano przeglądu nieprawidłowych założeń, które mogą ograniczać możliwość dokładnej oceny insulinooporności. Dotyczy to faktu, że HOMA-IR opiera się na wartościach stężenia glukozy i insuliny na czczo, które odzwierciedlają wrażliwość na insulinę w warunkach podstawowych, podczas gdy większość wychwyty glukozy zachodzi w tkankach insulinoniewrażliwych. W związku z tym metoda ta nie może stanowić miary działania insuliny w tkankach wrażliwych na insulinę, takich jak mięśnie, w okresie

poposiłkowym. Poza tym stan przedposiłkowy nie reprezentuje w pełni obu składników — wątrobowego i obwodowego — co ogranicza możliwość oceny insulinooporności. Jedno z założeń HOMA jest następujące — stężenie glukozy i insuliny rano na czczo odzwierciedlają prawidłową odpowiedź wydzielniczą po bodźcu glukozowym. To twierdzenie nie jest do końca prawdziwe, szczególnie u osób z upośledzoną tolerancją glukozy. Poza tym HOMA zakłada, że stężenie insuliny na czczo odpowiada całkowitej insulinooporności. Ponieważ niewiele było badań dotyczących działania insuliny w małych stężeniach, trudno o ekstrapolację wartości w warunkach podstawowych z badań klamrowych prawidłowo wykonywanych przy fizjologicznych stężeniach insuliny. Zjawisko insulinooporności pojawia się najwcześniej w okresie poposiłkowym, a więc nie oddaje go w pełni model przedposiłkowy, jakim jest HOMA-IR [22]. Wyniki autorów potwierdzają wniosek, że HOMA-IR nie jest prawdziwym wskaźnikiem insulinooporności u osób starszych z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz sugerują, że odpowiedź insulinowa na doustny test obciążenia glukozą jest lepszą, pośrednią miarą. Do podobnych wniosków doszli Yeni-Komshian i wsp. [10], którzy wykazali, że w przybliżeniu 2/3 zmienności działania insuliny wynika z całkowitej powierzchni pod krzywą insulinową w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy.

Autorzy w swojej pracy stwierdzili znamiennej zależności pomiędzy GIR a  $VO_{2\max}$  u badanych zarówno z prawidłową, jak i z upośledzoną tolerancją glukozy, oraz zależności między GIR a WHR w grupie z prawidłową tolerancją glukozy. Te wyniki są podobne do innych uzyskanych w laboratoriach autorów, jak również do uzyskanych w pracach innych [23–25]. W obecnym badaniu stwierdzono znamiennej zależności HOMA-IR z obwodem talii i  $VO_{2\max}$  u osób z prawidłową tolerancją glukozy oraz HOMA-IR z odsetkiem zawartości tłuszczu u osób z upośledzoną tolerancją glukozy. Ponieważ badania te wykonywano u osób w średnim i starszym wieku, zależność ta mogła się wiązać z otyłością i WHR, ponieważ z wiekiem zwiększa się tendencja do centralnego odkładania tkanki tłuszczowej. Potwierdza to twierdzenie, że niska wartość  $VO_{2\max}$  i otyłość centralna wiążą się z insulinoopornością u osób starszych, a także metody leczenia prowadzące do zwiększenia  $VO_{2\max}$  i zmniejszenia zawartości tkanki tłuszczowej mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju insulinooporności u zdrowych, otyłych, starszych mężczyzn. Ostatnie doniesienia autorów wskazują, że intensywny trening aerobowy i redukcja masy ciała zwiększają wrażliwość na insulinę u otyłych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami meta-

bolicznymi typowymi dla zespołu insulinooporności [14]. W innych badaniach obserwowano również wzrost wrażliwości na insulinę u osób starszych pod wpływem programu regularnego treningu tlenowego [26, 27].

W związku z tym, iż obecne badanie jest jednym z pierwszych oceniających zależności między działaniem insuliny, mierzonym metodą klamry i oceny homeostazy, a pomiarami zawartości tłuszczu i aktywności fizycznej w grupie osób w średnim i starszym wieku, wzięli w nim udział tylko mężczyźni rasy białej, z których żaden nie był chory na cukrzycę typu 2. Stąd wyniki te nie dotyczą starszych kobiet, osób starszych chorych na cukrzycę typu 2 lub osób starszych z innych grup etnicznych. Ponadto wykazano, że  $VO_2 \text{ max}$  oraz odsetek zawartości tkanki tłuszczowej są najlepszymi, niezależnymi czynnikami przewidującymi GIR i HOMA-IR. Wyniki te sugerują, że zmiany stylu życia, powodujące zwiększenie  $VO_2 \text{ max}$ , zmniejszające otyłość centralną, mogą zapobiegać insulinooporności i zmniejszać ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, a także rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych typowych dla zespołu insulinooporności u starszych mężczyzn.

## PIŚMIENNICTWO

- Andres R.: Aging and diabetes. *Med. Clin. North. Am.* 1971; 55: 835–846.
- DeFronzo R.A.: Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28: 1095–1101.
- Reaven G.M.: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 473–486.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: The glucose clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to glucose and tissue insensitivity to insulin. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: E214–E223.
- Turner R.C., Holman R.R., Matthews D., Hockaday T.D.R., Peto J.: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979; 28: 1086–1096.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
- Matsuda M., DeFronzo R.A.: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–1470.
- Anderson R.L., Hamman R.F., Savage P.J., Saad M.F., Laws A., Kades W.W., Sands R.E., Cefalu W.: Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 724–732.
- Saad M.F., Anderson R.L., Laws A., Watanabe R.M., Kades W.W., Chen Y.D., Sands R.E., Pei D., Savage P.J., Bergman R.N.: A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 1994; 43: 1114–1121.
- Yeni-Komshian H., Carantoni M., Abbasi F., Reaven G.M.: Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23: 171–175.
- American Diabetes Association: Screening for type 2 diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 1): 520–523.
- Pratley R.E., Hagberg J.M., Rogus E.M., Goldberg A.P.: Enhanced insulin sensitivity and lower waist-to-hip ratio in master athletes. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (Endocrinol. Metab. 31): E484–E490.
- Pratley R.E., Coon P.J., Muller D.C., Rogus E.M., Goldberg A.P.: The effects of single and sequential insulin infusions on glucose disposal in older men. *Exp. Gerontol.* 1993; 28: 381–391.
- Dengel D.R., Hagberg J.M., Pratley R.E., Rogus E.M., Goldberg A.P.: Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. *Metabolism* 1998; 47: 1075–1082.
- Siri W.E.: Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. W: *Techniques for Measuring Body Composition*. Washington, DC, Natl. Acad. Sci. Natl. Res. Council; 1961: 223–244.
- American Heart Association Steering Committee: Dietary guidelines for healthy American adults. *Circulation* 1988; 77: 721–724.
- Coon P.J., Bleecker E.R., Drinkwater D.T., Meyers D.A., Goldberg A.P.: Effects of body composition and exercise capacity on glucose tolerance, insulin, and lipoprotein lipids in healthy, older men: a cross-sectional and longitudinal study. *Metabolism* 1989; 38: 1201–1209.
- Zaharko D.S., Beck L.V.: Studies of a simplified plasma insulin immunoassay using cellulose powder. *Diabetes* 1968; 17: 444–447.
- Haffner S.M., Miettinen H., Stern M.P.: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1087–1092.
- SAS Institute: *Statview Reference Manual*. Cary, NC, SAS Institute; 1998.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 1): 55–519.
- Matsuda M., DeFronzo R.A.: In vivo measurement of insulin sensitivity in humans. W: *Clinical Research in Diabetes and Obesity*. Tom 1. Draznin B., Rizza R. (red.). Totowa, NJ, Humana Press; 1997: 235.
- Rosenthal M., Haskell W.L., Solomon R., Widstrom A., Reaven G.M.: Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 1983; 32: 408–411.
- Coon P.J., Rogus E.M., Drinkwater D., Muller D.C., Goldberg A.P.: Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 1125–1132.
- Kohrt W.M., Kirwan J.P., Staten M.A., Bourey R.E., King D.S., Holloszy J.O.: Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993; 42: 273–281.
- Dengel D.R., Pratley R.E., Hagberg J.M., Rogus E.M., Goldberg A.P.: Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 318–325.
- Ivy J.L.: Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and NIDDM. *Sports Med.* 1997; 24: 321–336.