

Monika Szulińska, Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański, Anna Miczke, Wiesław Bryl

Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu

Ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u pacjentów z otyłością prostą

Evaluation of insulin resistance with euglycemic clamp in obese patients

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 1, s. 5-11

STRESZCZENIE

WSTĘP. Rozpowszechnienie otyłości w nowoczesnych społeczeństwach przyjęło rozmiar epidemii. Istotną rolę w złożonej patogenie powikłań otyłości pełni zjawisko insulinooporności.

Celem niniejszej pracy była ocena stopnia insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u chorych z otyłością. Poszukiwano również związku między wskaźnikiem insulinooporności a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

MATERIAŁ I METODY. Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów z otyłością prostą. Do grupy kontrolnej należało 15 zdrowych ochotników. Grupa ta pod względem wieku i płci była porównywalna z grupą badaną. W obu grupach przeprowadzono pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe. Oceniono parametry antropometryczne: wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód pasa i bioder, wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist to hip ratio*). Metodą bioimpedancji elektrycznej oznaczono procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (%FAT). Ponadto wykonano podstawowe badania laboratoryjne. Stężenia insuliny oznaczono za pomocą metody radioimmunometrycznej. Wskaźnik insulinooporności

M obliczono po wykonaniu euglikemicznej klamry metabolicznej.

WYNIKI. W badanej grupie stwierdzono znamienne wyższe stężenia insuliny oraz znamienne niższe wartości wskaźnika insulinooporności M w porównaniu z grupą kontrolną.

U chorych z otyłością prostą wykazano:

- istnienie dodatnich korelacji między logarytmem insuliny (lnINS) a BMI, logarytmem triglicerydów (lnTG), %FAT, WHR;
- istnienie ujemnych korelacji między logarytmem wskaźnika insulinooporności (lnM) a BMI, obwodem pasa, logarytmem cholesterolu frakcji HDL (lnHDL), %FAT.

WNIOSKI:

1. Otyłości towarzyszą wyższe stężenia insuliny oraz zmniejszona insulinooporność.
2. Nasilenie insulinooporności jest zależne od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie i stopnia otyłości brzusznej.
3. Stwierdzenie korelacji między wskaźnikiem insulinooporności a lnHDL i lnTG wskazuje na istotny udział insulinooporności w patogenie powikłań lipidowych u chorych z otyłością.

Słowa kluczowe: otyłość, insulinooporność, insulina, dyslipidemia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Obesity is an important public health problem. Its prevalence has been steadily increasing during recent years, especially in industrialised societies. Insulin resistance plays a fundamental role in complex pathogenesis of obesity complications. The aim of the study was to evaluate concentrations of insulin and

Adres do korespondencji: dr med. Monika Szulińska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel/faks: (061) 847 85 29
e-mail: mszulinska1@wp.pl
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 10.02.2006 Przyjęto do druku: 21.03.2006

value of insulin sensitivity in patients with obesity. The relationship between insulin, insulin sensitivity ratio and selected biochemical and anthropometric parameters were also studied.

MATERIAL AND METHODS. 30 obese patients were qualified for the study. 15 healthy lean volunteers were used as a control group. Each subject underwent physical examination. Anthropometric parameters (body mass index — BMI, waist, hip circumference, waist to hip ratio — WHR) were measured. The percentage of fat content (%FAT) were assessed by bioimpedance method with Bodystat 1500 apparatus. Routine laboratory tests were performed too. Insulin concentrations were determined by radioimmunoassay. Insulin sensitivity value (M) was calculated after euglycemic clamp.

RESULTS. Serum level of insulin in the studied group was significantly higher and insulin sensitivity ratio M significantly lower in compared with the control group.

In obese patients the following correlations were found:

- positive correlations between logarithm of insulin (lnINS) and BMI, lnTG, %FAT, WHR;
- negative correlations between logarithm insulin sensitivity ratio M and BMI, waist, lnHDL, %FAT.

CONCLUSIONS:

1. Obesity is associated with increased plasma insulin and insulin resistance.
2. Insulin resistance level depends on fat content and waist circumference.
3. Correlations between insulin sensitivity ratio M and lnHDL and lnTG indicates insulin resistance role in pathogenesis of lipids complications in obese patients.

Key words: obesity, insulin sensitivity, insulin, dyslipidaemia

Wstęp

Według danych pochodzących z badania NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) aż 65,7% dorosłej populacji Stanów Zjednoczonych ma nadwagę, 30,5% — otyłość, a 5,1% — otyłość patologiczną, gdzie wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) przekracza 40 kg/m² [1]. W krajach Europy Zachodniej w ciągu ostatnich 10 lat także zaobserwowano gwałtowny wzrost występowania otyłości — o 10–40% w większości krajów. W Polsce prawie 70% dorosłej populacji to osoby z nadwagą lub otyłością. W badaniu Pol-MONICA Bis stwierdzono, że sama tylko otyłość dotyczy 26% mężczyzn i 24% kobiet [2].

Już 2000 lat temu zauważono, że ludzie otyli żyją krócej niż osoby szczupłe. Aktualne dane epidemiologiczne utwierdzają nas tylko w przekonaniu o słuszności poglądów starożytnych. Wśród 10 najważniejszych zagrożeń dla zdrowia ludzi, będących przyczyną 40% z 56 mln zgonów rocznie i 2/3 utraconych zdrowych lat życia, mocno podkreśla się rolę otyłości [3, 4]. Szacuje się, że tylko w Stanach Zjednoczonych liczba zgonów związanych z otyłością wynosi 280–325 tysięcy rocznie [5]. Według badaczy z tego kraju ponad połowę wszystkich zgonów wśród kobiet z BMI wyższym niż 29 kg/m² można bezpośrednio przypisać wpływowi otyłości [6]. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania poważnych powikłań medycznych związanych z otyłością, pod koniec XX wieku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała otyłość za chorobę [3]. Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. W opublikowanych w 2004 roku wynikach wielośrodkowego badania INTERHEART, przeprowadzonego w 52 państwach ze wszystkich kontynentów wykazano, że

6 niezależnych czynników ryzyka oraz 3 czynniki kardioprotekcyjne razem odpowiadają za ryzyko wystąpienia zawału serca u 90% mężczyzn i 94% kobiet [7]. Do głównych czynników ryzyka w badaniu należy otyłość brzuszna.

Dowody wskazujące jednoznacznie na negatywny wpływ nadmiernej masy ciała na zwiększoną chorobowość i umieralność leżą u podłoża wielu badań zmierzających do identyfikacji związków patogenetycznych między otyłością a chorobami od niej zależnymi, czyli cukrzycą typu 2, zaburzeniami lipidowymi oraz nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badań licznych autorów wskazują, iż istotne miejsce w rozwoju powikłań otyłości zajmuje zjawisko insulinooporności, która jako stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe, mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy, stała się centralnym zaburzeniem tak zwanego zespołu X, zaproponowanego przez Reavena [8]. Tę wybitnie proaterogenną konstelację „starych” i „nowych” czynników ryzyka określa się obecnie mianem zespołu metabolicznego lub zespołu insulinooporności [9].

Potwierdzenie roli insulinooporności w rozwoju powikłań związanych z otyłością stanowiło punkt wyjścia w poszukiwaniu molekularnych mechanizmów rozwoju insulinooporności. Prawdziwą rewolucję w rozumieniu złożonej patogenezy insulinooporności u osób z otyłością i nadwagą stanowi nowe podejście do znaczenia i funkcji tkanki tłuszczowej w organizmie. Do niedawna adipocyty uważano jedynie za komórki magazynujące energię w postaci tłuszczu. Obecnie już wiadomo, że adipocyty stanowią czynny endokrynnie organ [10]. Tkanka tłuszczowa jest miejscem produkcji hormonów, cytokin i czynników wzrostu [11]. Zwiększa się ilość dowodów wskazujących na udział co najmniej kilku produktów adipocytów w procesie rozwoju

insulinooporności. Wśród nich najczęściej wymienia się: czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), rezystynę i adiponektynę [12, 13].

Istotnym problemem, którego rozwiązanie było niezwykle istotne w celu oceny stopnia nasilenia insulinooporności w konkretnych sytuacjach klinicznych, było opracowanie powtarzalnej, obiektywnej i precyzyjnej metody. Prawdziwym przełomem w ocenie insulinooporności było zastosowanie tak zwanej euglikemicznej klamry metabolicznej, opracowanej przez Andresa i wsp., udoskonalonej przez De Fronzo i wsp. [14]. Stężenie insuliny jest utrzymywane na stałym poziomie, najczęściej w granicach fizjologicznych stężeń poposiłkowych, poprzez stały wlew roztworu insuliny, a stężenie glukozy jest kłamrowane na poziomie wyjściowym, przez wlew roztworu glukozy ze zmienną szybkością, tak aby utrzymać euglikemię w surowicy. Wielkość wychwytu glukozy przez komórki organizmu w jednostce czasu określa się jako wartość M (wyrażaną w mg/kg/min lub mmol/kg/min). Powtarzalność tej metody jest bardzo wysoka, a współczynnik zmienności wynosi 10%, a dla pozostałych metod waha się w granicach 25–35%.

Celem niniejszej pracy była ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u otyłych chorych oraz poszukiwanie jej zależności z wybranymi parametrami antropometrycznymi i parametrami gospodarki lipidowej.

Materiał i metody

Do badania włączono 30 pacjentów z otyłością prostą (14 kobiet i 16 mężczyzn). Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych ochotników (8 kobiet i 7 mężczyzn) w wieku porównywalnym z grupą badaną. Charakterystykę obu grup przedstawiono w tabeli 1.

Kryteria wykluczenia z badania stanowiły: wtórna postać otyłości, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zaburzona tolerancja glukozy (rozpoznanie zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego), choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, zaburzona funkcja nerek (kreatynina > 115 mmol/l), zaburzona funkcja wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm), nadczynność lub niedoczynność tarczycy, choroba nowotworowa, ostry lub przewlekły stan zapalny, choroba psychiczna, inne zaburzenia, które mogłyby stanowić jakiegokolwiek ryzyko dla pacjenta podczas przeprowadzania badania. Z badania wykluczono także osoby starsze z 2 podstawowych względów: po pierwsze dlatego, że wraz z wiekiem pogarsza się wrażliwość tkanek

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	Otyłość	Kontrola
n	30	15
Wiek (lata)	37,0 ± 8,8	34,1 ± 5,5
Kobiety/mężczyźni	14/16	8/7
BMI [kg/m ²]	36,4 ± 4,5*	21,1 ± 1,7
WHR	0,97 ± 0,14*	0,78 ± 0,11
Obwód talii (cm)	107,4 ± 9,7*	79,2 ± 9,8
%FAT	45,5 ± 5,4*	20,8 ± 4,0
Średnie SBP [mm Hg]	117,6 ± 16,0	114,0 ± 7,1
Średnie DBP [mm Hg]	78,3 ± 9,2	72,3 ± 6,7

*p < 0,05 vs. grupa kontrolna; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała, WHR (*waist to hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra; %FAT — procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, SBP (*systolic blood pressure*) — średnie ciśnienie skurczowe; DBP (*diastolic blood pressure*) — średnie ciśnienie rozkurczowe

na insulinę, po drugie otyłość często współistnieje z innymi chorobami, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba wieńcowa, niewydolność nerek, cukrzyca typu 2, co mogłoby wpłynąć na oceniane parametry.

Insulinooporność może być wywołana także przez czynniki hormonalne. Niestety, przy doborze grupy nie była możliwa (ze względów technicznych i ekonomicznych) analiza obejmująca pełen zakres potencjalnych elementów mających wpływ na insulinowrażliwość tkanek. Kobiety biorące udział w badaniu musiały ponadto dostarczyć wynik konsultacji ginekologicznej — wykuczano zespół policystycznych jajników.

Pacjentom zalecano, aby w okresie 7 dni poprzedzających badanie odżywiali się w miarę możliwości jednakowo (otrzymali konkretne zalecenia co do stosowanej diety). Masa ciała w badanych grupach w ciągu ostatnich 6 miesięcy była stabilna.

Zalecano także, aby w okresie 7 dni przed badaniem aktywność fizyczna była porównywalna u wszystkich chorych (codzienny półgodzinny spacer).

Niewątpliwie duży wpływ na insulinowrażliwość tkanek ma terapia farmakologiczna. Do badania włączono chorych dotychczas nie stosujących żadnej przewlekłej i systematycznej terapii farmakologicznej. Aby jak najbardziej zminimalizować ewentualny wpływ stosowanej terapii na badane parametry, z badania wykluczono chorych, którzy w ciągu ostatniego tygodnia żażywali jakiegokolwiek leki.

Ponadto z badania wykluczono osoby, u których można było się spodziewać podwyższonego stężenia cytokin zapalnych, na przykład palaczy tytoniu. Udowodniono, że adipocytokiny (w tym TNF- α) wpływają na rozwój insulinooporności tkanek.

Ze względu na małą liczebność grup nie przedstawiono analizy badanych parametrów osobno u kobiet i mężczyzn, co będzie tematem dalszych badań.

U każdego chorego wykonano pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe. Wskaźnik masy ciała (BMI) obliczono ze wzoru: $BMI = \text{waga [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$. Pomiaru obwodu talii i bioder dokonano zgodnie z przyjętymi zasadami, a następnie obliczono wskaźnik talia-biodra. U wszystkich badanych metodą bioimpedancji elektrycznej za pomocą aparatu Bodystat 1500 oznaczono procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (%FAT). Na podstawie średniej wartości ciśnień z 3 dni poprzedzających pobranie krwi (pomiar według JNC VII) obliczono średnie ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe. Dwanaście godzin po ostatnim posiłku pobrano krew w celu oznaczenia parametrów lipidowych (metodą enzymatyczną w testach komercyjnych) i węglowodanowych w surowicy (u każdego chorego wykonano test doustnego obciążenia glukozą). Insulinę oznaczono przy użyciu zestawu radioimmunometrycznego RIA-INS z Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku.

Po wykonaniu badań wstępnych i przedstawionych wyżej procedur diagnostycznych u wszystkich badanych osób oznaczono insulinooporność techniką klamry euglikemicznej według DeFronzo i wsp. [14, 15]. Dla każdego badania z użyciem techniki klamry euglikemicznej wyliczono stałe stężenia glukozy i insuliny w postaci średnich wartości uzyskanych w ostatniej, trzeciej 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, odpowiednio skorygowaną względem wielkości zmian stężeń glukozy w czasie pomiaru w przestrzeni dystrybucyjnej równej $7,6 \text{ l/m}^2$ powierzchni ciała.

Obliczenia statystyczne wykonano, stosując program *Statistica 5.1 PL for Windows* firmy Stat-Soft Inc. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą 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, co pozwoliło na zastosowanie wartości średniej i odchylenia standardowego jako miar położenia i rozproszenia oraz wykorzystanie testów parametrycznych. Wartości zmiennych między grupami porównano, stosując test *t*-Studenta. W celu określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji linio-

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

Wyniki

Charakterystykę porównawczą badanych grup pod względem parametrów biochemicznych przedstawiono w tabeli 2.

Stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz stężenie triglicerydów w grupie osób z otyłością prostą były znamienne statystycznie wyższe, natomiast cholesterolu frakcji HDL znamienne statystycznie niższe w stosunku do grupy kontrolnej.

Stężenia glukozy na czczo w badanej grupie chorych były statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.

Charakterystykę badanych grup pod względem wartości stężeń insuliny, wskaźnika insulino-wrażliwości M przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Charakterystyka badanych grup pod względem parametrów biochemicznych

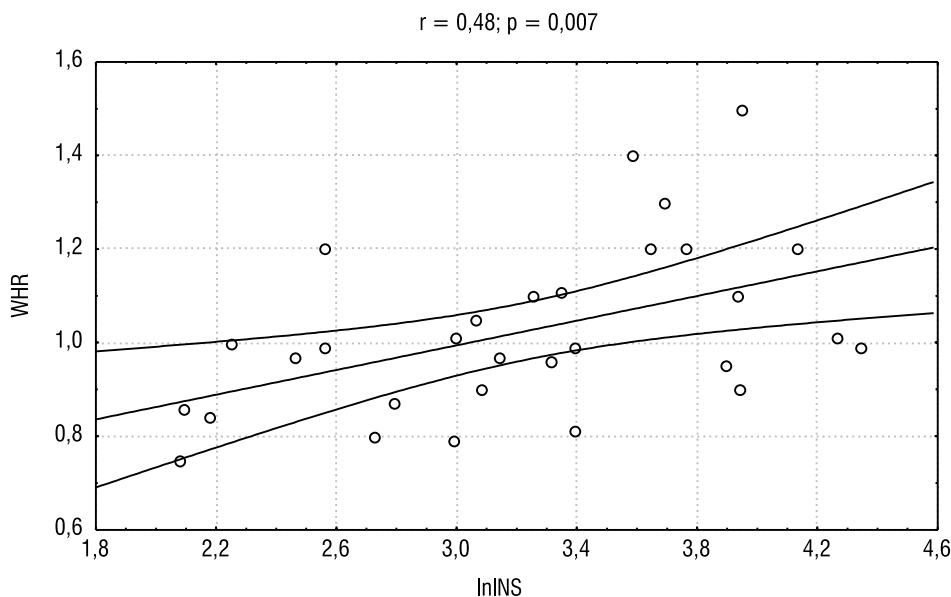
	Otyłość	Kontrola
TCH [mmol/l]	4,9 ± 0,7*	4,2 ± 0,6
LDL [mmol/l]	3,1 ± 0,6*	2,0 ± 0,7
HDL ^s [mmol/l]	1,1	1,4
lnHDL	0,08 ± 0,24*	0,37 ± 0,22
TG ^s [mmol/l]	1,4	0,7
lnTG	0,27 ± 0,22*	-0,33 ± 0,19
Glukoza [mg/dl]	89,7 ± 7,0*	67,3 ± 7,1

* $p < 0,05$ vs. grupa kontrolna, ^spo przeliczeniu do skali oryginalnej TCH (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; lnHDL — logarytm cholesterolu frakcji HDL, lnTG — logarytm triglicerydów

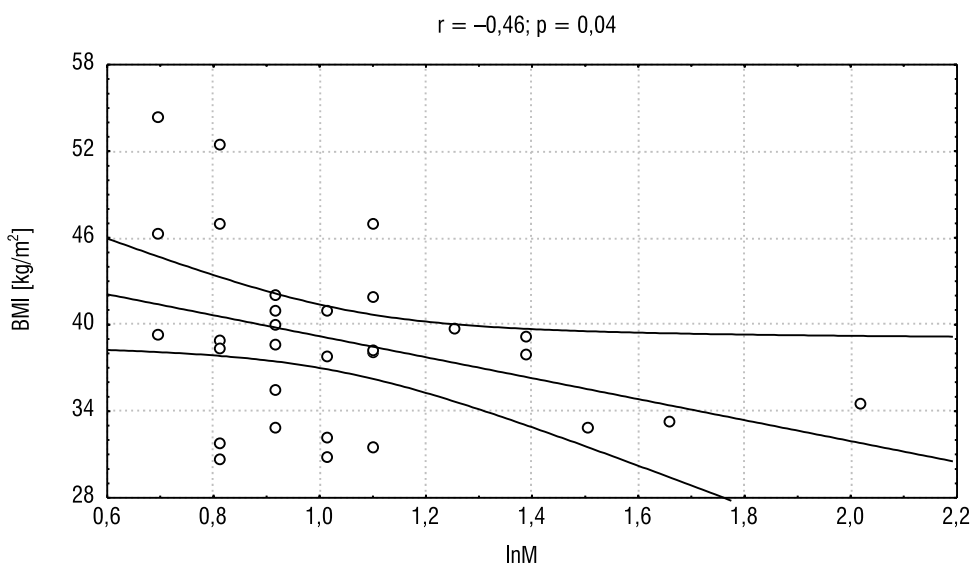
Tabela 3. Wartości stężeń insuliny i wskaźnika insulino-wrażliwości w obu grupach

	Otyłość	Kontrola
lnINS	3,19 ± 0,81*	1,93 ± 0,67
^s INS (U/L)	28,81	7,19
lnM	1,02 ± 0,31*	2,19 ± 0,57
^s M [mg/kg/min]	3,4	9,2

* $p < 0,05$ vs. grupa kontrolna, ^spo przeliczeniu do skali oryginalnej lnINS — logarytm insuliny; lnM — logarytm wskaźnika insulino-wrażliwości



Rycina 1. Znamienne statystycznie dodatnia korelacja między logarytmem insuliny a wskaźnikiem talia-biodra (WHR, *waist to hip ratio*)



Rycina 2. Znamienne statystycznie ujemna korelacja między logarytmem wskaźnika insulino-wrażliwości a wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*)

Stężenia insuliny w surowicy były znamienne wyższe w grupie otyłych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Wskaźnik insulino-wrażliwości M był znamienne niższy w grupie otyłych chorych w porównaniu z grupą kontrolną.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji liniowej między logarytmem insuliny (lnINS) i logarytmem wskaźnika insulino-wrażliwości (lnM) a poszczególnymi parametrami. Stwierdzono występowanie istotnych statystycznie korelacji, co przedstawiono na rycinach 1, 2 oraz w tabeli 4.

Dyskusja

Pierwsze obserwacje na temat występowania insulinooporności i hiperinsulinemii u otyłych chorych pochodzą z początku lat 60. Odkrycie receptora insulinowego w 1971 roku było przełomem w badaniach nad metabolizmem insuliny. W tym czasie opracowywano także metodę oceny insulinooporności, którą Elle Ferrannini nazwała euglikemiczną klamrą metaboliczną. Metoda ta, wielokrotnie modyfikowana, jest do dziś uznawana za „złoty standard” w ocenie wrażliwości tkanek na insulinę.

Tabela 4. Istotne statystycznie korelacje między logarytmem insuliny i logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości a poszczególnymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi w grupie osób z otyłością prostą

	r Pearsona	p
lnINS vs. BMI	0,51	= 0,04
lnINS vs. lnTG	0,66	= 0,007
lnINS vs. %FAT	0,70	= 0,004
lnINS vs. WHR	0,56	= 0,027
lnM vs. BMI	-0,46	= 0,04
lnM vs. obwód pasa	-0,53	= 0,04
lnM vs. lnHDL	-0,43	= 0,04
lnM vs. %FAT	-0,63	= 0,01

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają istnienie silnego związku między otyłością a stanem insulinoporności [4, 16]. Otyłych chorych charakteryzowały znamienne wyższe stężenia insuliny oraz znamienne niższe wartości wskaźnika insulinowrażliwości w stosunku do grupy kontrolnej (tab. 3). Wykazano również istotne dodatnie korelacje między lnINS (logarytm insuliny) a WHR (wskaźnik talia-biodra) (ryc. 1), BMI i %FAT (procentową zawartością tkanki tłuszczowej) (tab. 4). Analizując wpływ badanych parametrów na wartości wskaźnika insulinowrażliwości w badanej grupie, wykazano istotne ujemne korelacje między lnM (logarytm insulinowrażliwości) a BMI (ryc. 2) i obwodem pasa (tab. 4). Na silny związek między stopniem insulinoporności a ilością tłuszczu brzuszego wskazywali również inni badacze [17].

Wiele dowodów z ostatnich lat potwierdza wpływ nadmiernej masy ciała na zaburzenia lipidowe i wartości ciśnienia tętniczego. Zhu i wsp. [18], analizując dane z badania NHANES III, wykazali, że u kobiet i mężczyzn obwód pasa istotnie lepiej niż BMI koreluje ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL oraz wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W badaniu Han i wsp. wraz ze wzrostem obwodu pasa (< 94, 94–101, > 102 cm u mężczyzn, < 80, 80–87, > 88 cm u kobiet) obserwowano istotny wzrost wartości cholesterolu całkowitego i ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL [19, 20]. W populacji polskiej podobne rezultaty uzyskali Rywik i wsp. w badaniu POLMONICA Bis, którzy u kobiet wykazali zależność między wysokim obwodem talii a natężeniem metabolicznych czynników ryzyka (ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stężenia glukozy, triglicerydów oraz niskich wartości cholesterolu frakcji HDL), przy czym różnice te były istotne nawet wśród osób szczupłych [2].

W niniejszej pracy stwierdzono, że stężenia parametrów gospodarki lipidowej (cholesterol całkowity,

cholesterol frakcji LDL, triglicerydy) w badanej grupie chorych były znamienne statystycznie wyższe, a stężenie cholesterolu frakcji HDL znamienne statystycznie niższe w stosunku do grupy kontrolnej. Wykazano istnienie dodatniej korelacji między logarytmem insuliny (lnINS) a logarytmem triglicerydów (lnTG) oraz ujemnej korelacji między logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości (lnM) a logarytmem cholesterolu frakcji HDL (lnHDL) w grupie osób z otyłością prostą (tab. 4).

Z powyższych badań wynika, że insulinoporność to zjawisko mogące przynieść wiele niekorzystnych następstw, w dużym stopniu zwiększających ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Nadmierna masa ciała natomiast, 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 [21]. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na ostatnie dane epidemiologiczne, które wskazują, że zespół metaboliczny w większym stopniu może się wiązać 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.

Identyfikacja molekularnych mechanizmów prowadzących do rozwoju insulinoporności u chorych z otyłością prostą stanowi podstawę poszukiwania nowoczesnych metod, które zapobiegałyby dalszemu rozwojowi tego niekorzystnego zjawiska. Weryfikacja skuteczności określonej strategii postępowania wymaga zastosowania wiarygodnych i powtarzalnych metod, do których bez wątpienia należy euglikemiczna kłamra metaboliczna. Z praktycznego punktu widzenia ciekawe byłoby również odniesienie innych metod oceny insulinoporności do wyników uzyskanych metodą uznaną za „złoty standard”.

Wnioski

1. Otyłości towarzyszą wyższe stężenia insuliny oraz zmniejszona insulinowrażliwość.
2. Nasilenie insulinoporności zależy od zawartości tkanki tłuszczowej i stopnia otyłości brzusznej.
3. Stwierdzenie korelacji między wskaźnikiem insulinowrażliwości a cholesterolem frakcji HDL i stężeniem triglicerydów wskazuje na istotny udział insulinoporności w patogenezie powikłań lipidowych u chorych z otyłością.

Piśmiennictwo

- Hedley A., Ogden C., Johnson C., Carroll M., Curtin L., Flegal K.: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291 (23): 2847–2850.
- Rywik S., Broda G., Piotrowski W. i wsp.: Epidemiologia chorób układu krążenia. Program Pol-Monica Warszawa. *Kardiologia Polska* 1996; 44 (II): 7–35.
- Report of a WHO. Consultation on Obesity. *Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases. WHO. Geneva* 3–5 June 1997.
- The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Health Life. Geneva 2002.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO. Consultation on Obesity. Geneva, 3–5 June 1997.
- Manson J., Willett W., Stampfer M. i wsp.: Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 677–685.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpu S. i wsp.: INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control — study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–952.
- Reaven G.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- Tavare J., Siddle K.: Mutational analysis of insulin receptor function: consensus and controversy. *Biochim. Biophys. Acta* 1993; 1178: 21–39.
- Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Jose Muruzabal F., Burrell M.: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280 (6): 827–847.
- Serrero G., Lepak N.: Endocrine and paracrine negative regulators of adipose differentiation. *Int. J. Obes.* 1996; 20 (3): 58–64.
- Bogdański P., Pupek-Musialik D., Łuczak M. i wsp.: Czynniki martwicy nowotworów w procesie indukcji insulinooporności u osób z otyłością prostą. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2002; 2: 449–454.
- Miczke A., Bryl W., Pupek-Musialik D.: Adiponektyna — nowy element w patogenezie insulinooporności i miażdżycy. *Nadciśnienie Tętnnicze* 2002; 6 (3): 229–234.
- DeFronzo R., Tobin J., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: E214–E223.
- Ferrannini E., Mari A.: How to measure insulin sensitivity. *J. Hypertens.* 1998; 16: 895–906.
- Haag M., Dippenaar N.: Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11 (12): RA359–RA367.
- Krief S., Lonqvist F., Raimbault S. i wsp.: Tissue distribution of beta 3 adrenergic receptor mRNA in man. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 344–349.
- Zhu S., Wang Z.M., Heshka S. i wsp.: Waist circumference and obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey; clinical action thresholds. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 76: 743–748.
- Han T.S., van Leer M.S., Seidell J.C., Lean M.E.: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401–1405.
- Schmitz-Peiffer C.: Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular Signaling* 2000; 12: 583–594.
- Robertson M., Bickerton A., Dennis A., Vidal H., Frayn K.: Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (3): 559–567.