

Analiza przydatności wskaźników nieklasycznych w ocenie insulinooporności obwodowej wśród osób chorych na cukrzycę typu 2 leczonych statynami

The analysis of usefulness of novel indexes in estimation of peripheral insulin resistance among obese type 2 diabetic patients treated with statins

Agnieszka Stelmaszyk, Hanna Winiarska, Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Insulinooporność (IR) stanowi element patogenezы cukrzycы typu 2 (ct2), a także jest związana z umiernalnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Monitorowanie jej nasilenia jest przydatne w ocenie kontroli ct2, szczególnie wśród chorych leczonych statynami ze względu na liczne doniesienia o wpływie tych leków na nasilenie IR. **Materiały i metody.** Badanie przeprowadzono w grupie 62 chorych na ct2, spośród których 31 otrzymywało statyny; grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe nieotrzymujące leków (23 osoby). U każdej osoby oceniono wykładniki gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz zbadano stężenie insuliny, peptydu C i adiponektyny na czczo. Wyznaczono pośrednie wskaźniki IR. **Wyniki.** Największe nasilenie IR stwierdzono w grupie chorych na ct2 leczonych statynami. Była to różnica zależna od zastosowanego leczenia hipolipemizującego (ANCOVA). Zbadane nieklasyczne wskaźniki IR, opierające się na modelach matematycznych (HOMA-AD, Ohkura) szeregują grupy chorych pod względem insulinooporności tak samo, jak modele klasyczne (IRI/G, HOMA-IR), przy czym największą czułością charakteryzuje się wskaźnik HOMA-AD. HOMA-AD i wskaźnik Ohkura są silnie i znamienne skorelowane ze wskaźnikiem HOMA-IR, ale nie z IRI/G. Stężenie insuliny, peptydu C oraz adiponektyny szereguje grupy pod względem IR odmiennie niż klasyczne i nieklasyczne modele matematyczne. **Wnioski.** Wskaźnik HOMA-AD stanowi najbardziej użyteczne i precyzyjne narzędzie oceny IR u chorych na ct2 leczonych statynami. Pod tym względem, oznaczenie stężenia adiponektyny w surowicy na czczo lub wyznaczenie wskaźnika Ohkura nie jest wystarczające dla oceny IR. Stężenie IL-12 nie jest wykładnikiem nasilenia IR w tej grupie. (*Farm Współ* 2014; 7: 105-116)

Słowa kluczowe: insulinooporność, wskaźniki nieklasyczne, cukrzyca typu 2, simwastatyna

Summary

Background. Insulin resistance (IR) is important pathogenetic factor in type 2 diabetes (t2D) and is associated with poor cardiovascular outcomes in this group. IR monitoring is widely used for assessing the metabolic control of t2D especially in the groups treated with statins because of multiple recent reports of their influence on IR severity. **Material and methods.** The study was performed on 62 t2D patients of whom 31 were treated with statins; the control group were 23 healthy subjects not treated with any drugs. Fasting blood samples were collected to determine the levels of lipoproteins, triglycerides, 1,5-anhydroglucitol, glucose, HbA_{1c}, insulin, C-peptide and adiponectin. IR indexes were calculated. **Results.** Studied groups vary in IR and statin therapy is mainly or solely responsible for observed differences (ANCOVA). Results obtained from novel mathematical models (HOMA-AD, Ohkura's index) differ among the group in the same manner as results from classic models do (HOMA-IR, IRI/G). HOMA-AD is the most sensitive index. HOMA-AD and Ohkura's index strongly and significantly correlate with HOMA-IR, but not with IRI/G. Fasting insulin, C-peptide and adiponectin concentration differ among the groups

in a different manner, than the results from any classic or novel mathematical model of IR. **Conclusions.** Among patients with t2D treated with statins the most useful and precise index for assessing IR is HOMA-AD. In this respect, neither fasting plasma adiponectin level nor Ohkura's index is sufficient for the assessment of IR. IL-12 plasma concentration does not correlate with IR in this group of patients. (*Farm Współ 2014; 7: 105-116*)

Keywords: insulin resistance, novel indexes, type 2 Diabetes Mellitus, simvastatin

Wstęp

Insulinooporność (Insulin Resistance, IR), zjawisko polegające na zmniejszeniu wrażliwości komórek docelowych na działanie insuliny [1] występuje przede wszystkim u osób chorych na cukrzycę typu 2 (ct2) [2]. IR może być także konsekwencją otyłości [3-5] i związanego z nią zaburzenia poziomu adipokin. W wielu pracach wskazano na związek pomiędzy IR, a stężeniem we krwi co najmniej trzech adipokin, tj. leptyny, adiponektyny i rezystyny [6-8].

Większość chorych na ct2 to osoby otyłe, u których obserwuje się zaburzenia nie tylko gospodarki węglowodanowej, ale także lipidowej, wymagające farmakoterapii, przede wszystkim lekami z grupy inhibitorów HMG-CoA (statynami) [9-11]. Od kilku lat przedmiotem dyskusji jest udział statyn w indukowaniu cukrzycy w populacjach o zwiększonym ryzyku jej wystąpienia [12-13], jak również wpływ tych leków na nasilenie IR w grupie chorych z już rozpoznaną ct2 [14].

Za złoty standard badania IR uznaje się metodę euglikemicznej klamry metabolicznej (Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp) [15] przede wszystkim ze względu na jej dużą dokładność. Jest to jednak metoda inwazyjna, czasochłonna i kosztowna, możliwa do wykonania wyłącznie w warunkach szpitalnych, z uwagi na ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Z tych też względów opracowano matematyczne modele oceny IR, które można kwalifikować jako wskaźniki (modele) klasyczne i nieklasyczne.

Wskaźniki klasyczne oparte są na jednorazowych pomiarach stężeń glukozy w osoczu i insuliny w surowicy krwi na czczo. Najpowszechniej stosowanym wskaźnikiem z tej grupy jest model oceny homeostazy (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) [16]. Często stosuje się także prostszy wskaźnik oparty na wzajemnym stosunku stężeń insuliny i glukozy (wskaźnik insulinemia/glikemia, Insulin Resistance Insulinemia/Glycemia, IRI/G).

Natomiast w nieklasycznych modelach oceny IR uwzględnia się inne jej wykładniki, np. stężenie peptydu C bądź stężenie adipokin. Przykłady wskaźników

nieklasycznych to HOMA-AD (Homeostasis Model Assessment-Adiponectin) [17], wskaźnik Okhura [18] oraz wskaźnik oparty na wzajemnym stosunku stężeń leptyny i adiponektyny [19]. Stosunkowo nowym sposobem oceny nasilenia IR jest badanie stężenia IL-12 – prozapalnej cytokiny, której poziom koreluje dodatkowo z wartościami wskaźnika HOMA-IR w grupie chorych na ct2 [20-21].

Należy jednak zaznaczyć, że każdy z wyżej wymienionych wskaźników pozostaje tylko modelem matematycznym, a ich zastosowanie jest ograniczone. Dlatego też przydatność wskaźników insulinooporności należy oceniać indywidualnie dla badanej grupy chorych.

Niniejsza praca ma na celu porównanie przydatności wybranych wskaźników nasilenia IR w grupie chorych na ct2 leczonych metforminą oraz simwastatiną lub atorwastatiną.

Materiał i metody

Do badania włączono 87 osób i przydzielono do jednej z następujących grup:

1. Grupa 1 (n = 31) – chorzy na ct2 leczeni statynami. 15 kobiet i 16 mężczyzn (41-75 lat). Czas trwania cukrzycy od 0,5 roku do 20 lat. Leczeni metforminą (1000-2500 mg/24 h) oraz atorwastatiną (20 mg/24 h – 3 osoby) lub simwastatiną (20 mg/24 h – 27 osób; 40 mg/24 h – 1 osoba).
2. Grupa 2 (n = 31) – chorzy na ct2 nieleczeni statynami. 21 kobiet i 10 mężczyzn (37-80 lat). Czas trwania cukrzycy od 1 roku do 21 lat. Leczeni metforminą (850-1700 mg/24 h).
3. Grupa kontrolna (n = 23) – 10 kobiet i 13 mężczyzn (33-78 lat).

Cukrzycę rozpoznawano w oparciu o aktualne standardy i zalecenia PTD - Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [22]. Kryterium rozpoznania cukrzycy było dwukrotne oznaczenie glikemii na czczo, w którym stężenie glukozy było równe lub większe niż 126 mg/dl, lub oznaczenie glikemii przygodnej lub glikemii w 120. minucie doustnego testu tolerancji

glukozy, w którym stężenie glukozy było równe lub większe niż 200 mg/dl.

Z badań wykluczono osoby z niewydolnością serca, wątroby lub nerek, niedokrwistością, z aktywnymi bądź przewlekłymi stanami zapalnymi, czynną chorobą nowotworową, przechodzącą ostrą infekcję.

Osoby biorące udział w badaniach zostały poinformowane o ich celu i wyraziły na nie pisemną zgodę. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Krew do badań pobierano na czczo, przed podaniem porannej dawki leków. W surowicy krwi oznaczono wykładniki gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz insuliny, peptydu C i adiponektyny.

Matematyczne wskaźniki IR obliczono ze wzorów:

$$\text{IRI/G} = \text{stężenie insuliny } [\mu\text{U/ml}] / \text{stężenie glukozy } [\text{mg/dl}] \text{ [23].}$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{stężenie insuliny } [\text{mU/l}] \times \text{stężenie glukozy } [\text{mg/dl}] / 405 \text{ [16].}$$

$$\text{HOMA-AD} = \text{stężenie insuliny } [\text{mU/l}] \times \text{stężenie glukozy } [\text{mg/dl}] / \text{stężenie adiponektyny } [\mu\text{U/ml}] \text{ [17].}$$

$$\text{Wskaźnik Ohkura} = 20 / (\text{stężenie peptydu C } [\text{nmol/l}] \times \text{stężenie glukozy } [\text{mmol/l}]) \text{ [18].}$$

Przyjęto, że o insulinooporności świadczy wskaźnik IRI/G > 0,3 [23] lub HOMA-IR > 2,77 [24]. Brak natomiast zakresów referencyjnych dla wskaźników HOMA-AD i Ohkura. Wartości wskaźników: IRI/G, HOMA-IR oraz HOMA-AD są wprost proporcjonalne do nasilenia IR, natomiast wartości wskaźnika Ohkura – odwrotnie proporcjonalne.

Stężenie cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów w surowicy krwi oraz glukozy w osoczu oznaczono metodami enzymatycznymi z użyciem testów komercyjnych.

Stężenie HbA_{1c} w krwi pełnej oznaczono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Stężenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) w osoczu na czczo oznaczono metodą enzymatyczną [25,26]. Stężenie insuliny, peptydu C i adiponektyny w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną z użyciem testów komercyjnych.

Obliczenia przeprowadzono w programie STATISTICA v. 10 firmy STATSOFT.INC na licencji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.

Wyniki

Charakterystykę badanych grup zamieszczono w tabeli I. Obie grupy chorych na ct2 nie różniły

Tabela I. Porównanie wskaźników/parametrów antropometrycznych i biochemicznych pomiędzy badanymi grupami
Table I. The comparison of antropometric and biochemical indices/parameters among studied groups

Wskaźnik/parametr	Cukrzyca typu 2 + statyny	Cukrzyca typu 2 bez statyn	Grupa kontrolna
Wiek [lata]	60,6 ± 7,1 (60,0)	62,9 ± 10,1 (65,0)	57,3 ± 10,9 (54,0)
BMI [kg/m ²]	30,7 ± 4,9 (29,7)	30,8 ± 4,6 (30,8)	29,4 ± 6,0 (29,8)
Obwód talii [cm]	104,3 ± 11,1 (103,0)*	101,2 ± 13,3 (104,0)*	91,1 ± 11,4 (88,0)
Czas trwania cukrzycy [lata]	4,6 ± 4,8 (4,0)	5,2 ± 4,7 (3,0)	-
Glikemia na czczo [mg/dl]	130,4 ± 25,3 (128,0)*	130,2 ± 25,8 (124,0)*	90,3 ± 7,6 (92,0)
HbA _{1c} [%]	6,7 ± 1,0 (6,3)*	6,8 ± 1,2 (6,9)*	5,6 ± 0,5 (5,6)
1,5-AG [mg/ml]	17,5 ± 5,4 (17,9)	15,0 ± 6,0 (16,7)	19,0 ± 3,8 (17,7)
Cholesterol całkowity [mg/dl]	193,6 ± 41,6 (188,0)	213,2 ± 44,2 (210,0)	207,9 ± 42,7 (197,0)
LDL [mg/dl]	107,1 ± 35,2 (99,8)#	128,2 ± 37,0 (132,0)	107,5 ± 41,8 (103,0)
HDL [mg/dl]	55,3 ± 15,0 (50,0)	50,8 ± 14,3 (52,0)	57,6 ± 18,2 (52,0)
Triglicerydy [mg/dl]	164,9 ± 70,1 (143,0)*	187,8 ± 92,1 (157,0)*	147,1 ± 113,4 (88,4)

Wartości zostały wyrażone jako średnia arytmetyczna ± odchylenie standardowe (mediana)

Porównanie pomiędzy wszystkimi badanymi grupami (test ANOVA lub ANOVA Kruskala Wallisa);

* - różnica znamienna statystycznie względem grupy kontrolnej ($p \leq 0,05$)

Porównanie pomiędzy grupami chorych na cukrzycę (t-test lub test Mann-Whitneya);

- różnica znamienna statystycznie względem grupy nieleczzonej statynami ($p \leq 0,05$)

się istotnie pomiędzy sobą zarówno pod względem parametrów antropometrycznych, jak i wykładników wyrównania metabolicznego z wyjątkiem stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy, które było niższe w grupie chorych na cukrzycę leczonych statynami (grupa 1).

Wykładniki oceny IR porównano w tabeli II. Insulinemia na czczo oraz wskaźnik IRI/G osiągały najwyższe wartości w grupie chorych na ct2 leczonych statynami (grupa 2) i różniły się od wartości obserwowanych u pozostałych grup. Stężenie peptydu C w surowicy na czczo było zbliżone w obu grupach chorych na ct2 i wyższe niż w grupie kontrolnej. Wartości wskaźnika HOMA-IR były wyższe w obu grupach chorych na ct2 w porównaniu do grupy kontrolnej. Analizując wyłącznie chorych na ct2 leczonych, bądź nieleczonych statynami, stwierdzono, że wskaźnik ten przyjmuje istotnie wyższe wartości w grupie leczonej statynami (test Manna-Whitneya).

Najniższy poziom adiponektyny stwierdzono w grupie chorych na ct2 leczonych statynami. Podobnie, ocena nasilenia IR z zastosowaniem wskaź-

nika HOMA-AD pozwoliła spostrzec, że wartości tego wskaźnika są znacząco wyższe w grupie leczonej statynami (grupa 1) niż w obu pozostałych grupach.

Kolejnym nieklasycznym wskaźnikiem, który zastosowano do oceny nasilenia IR w badanych grupach był wskaźnik Ohkura. Podobnie jak w przypadku pozostałych analizowanych wskaźników, grupa chorych na ct2 leczonych statynami charakteryzowała się takimi wartościami wskaźnika Ohkura, które wskazywały na największe nasilenie IR, choć w tym przypadku różnica pomiędzy tą grupą a grupą chorych na ct2 nieleczonych statynami nie była istotna statystycznie.

Stężenie IL-12 w surowicy kształtowało się na najwyższym poziomie w grupie chorych na ct2 nieleczonych statynami, niższe wartości obserwowano w grupie otrzymujących statyny, a najniższe w grupie kontrolnej.

Porównanie badanych wskaźników IR przeprowadzono także z zastosowaniem analizy kowariancji dla wykluczenia ewentualnego wpływu stopnia wyrównania metabolicznego oraz stopnia otyłości wisceralnej u poszczególnych badanych na różnice

Tabela II. Porównanie klasycznych i nieklasycznych wykładników oceny insulinooporności pomiędzy badanymi grupami

Table II. The comparison of classic and novel indices of insulin resistance among studied groups

Wskaźnik/parametr	Cukrzyca typu 2 + statyny	Cukrzyca typu 2 bez statyn	Grupa kontrolna
Stężenie insuliny w surowicy na czczo [μ U/ml]	13,9 $\pm$ 6,0 (11,0) ^	7,6 $\pm$ 4,9 (5,9)^	10,9 $\pm$ 6,7 (9,2)
Stężenie peptydu C w surowicy na czczo [nmol/l]	0,83 $\pm$ 0,27 (0,78)*	0,92 $\pm$ 0,51 (0,74)*	0,53 $\pm$ 0,07 (0,52)
IRI/G	0,1 $\pm$ 0,05 (0,1)^ #	0,07 $\pm$ 0,03 (0,06)	0,05 $\pm$ 0,03 (0,04)
HOMA-IR	3,9 $\pm$ 1,9*#	2,7 $\pm$ 1,4 (2,3) *	0,9 $\pm$ 0,5 (0,9)
Stężenie adiponektyny w surowicy [μ g/ml]	8,1 $\pm$ 5,6 (7,3) & @	14,4 $\pm$ 4,3 (15,6)	11,8 $\pm$ 4,3
HOMA-AD	448,8 $\pm$ 533,1 (187,1) ^	97,9 $\pm$ 94,8 (58,8) ^	38,4 $\pm$ 31,9 (29,9)
Wskaźnik Ohkura	3,9 $\pm$ 1,7 (3,4) *	4,8 $\pm$ 4,1 (4,3) *	8,6 $\pm$ 5,0 (7,7)
Stężenie IL-12 w surowicy [pg/ml]	6,9 $\pm$ 2,5 (6,1)^	9,0 $\pm$ 2,7 (8,8)^	1,4 $\pm$ 0,5 (1,3)

Wartości zostały wyrażone jako średnia arytmetyczna $\pm$ odchylenie standardowe (mediana)

Porównanie pomiędzy wszystkimi badanymi grupami (test ANOVA lub ANOVA Kruskala Wallisa);

* - różnica znamionna statystycznie względem grupy kontrolnej;

^ - różnica znamionna statystycznie względem pozostałych grup;

& - różnica znamionna statystycznie względem grupy nieleczonej statynami ($p \leq 0,05$)

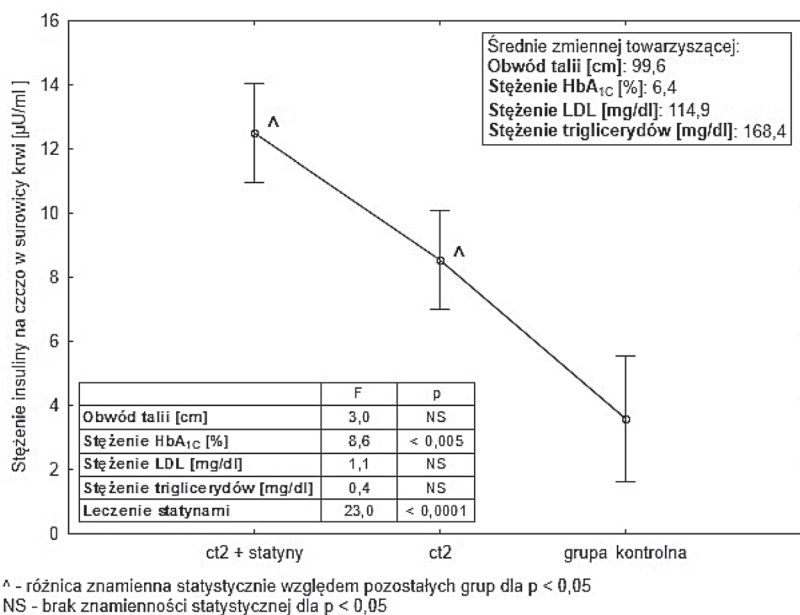
Porównanie pomiędzy dwiema badanymi grupami (t-test lub test Mann-Whitneya);

- różnica znamionna statystycznie względem grupy nieleczonej statynami;

@ - różnica znamionna statystycznie względem grupy kontrolnej ($p \leq 0,05$)

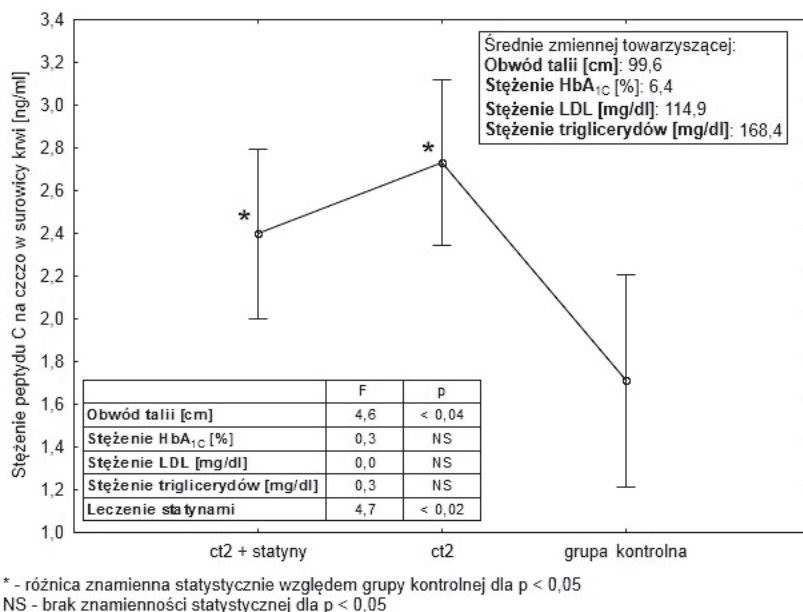
między badanymi grupami. Jako zmienne towarzyszące w badanym modelu przyjęto zatem te zmienne, które różniły się pomiędzy badanymi grupami: obwód talii, stężenia LDL i triglicerydów w surowicy na czczo oraz stężenie HbA_{1c} we krwi. Wykazano, że zaobserwowane uprzednio różnice pomiędzy wartościami nieklasycznych wskaźników IR uwarunkowane są wyłącznie lub przede wszystkim przyjmowaniem przez badanych statyn (ryciny: 1-8).

Zbadano także korelacje pomiędzy badanymi klasycznymi i nieklasycznymi wskaźnikami IR w całej grupie chorych na ct2 i zaobserwowano znaczącą ($r \geq 0,7$) korelację pomiędzy stężeniem insuliny na czczo a wskaźnikiem HOMA-AD ($r = 0,77$), pomiędzy wskaźnikiem HOMA-IR a wskaźnikiem HOMA-AD ($r = 0,77$) oraz pomiędzy HOMA-IR a wskaźnikiem Ohkura [$r = (-0,79)$].



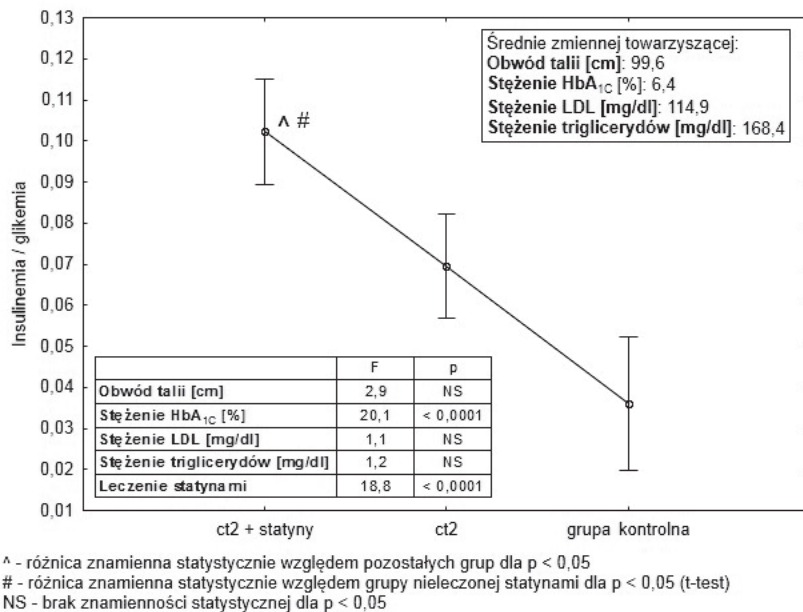
Rycina 1. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowiło stężenie insuliny w surowicy na czczo, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 1. ANCOVA chart; dependent variable is fasting insulin concentration in serum, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



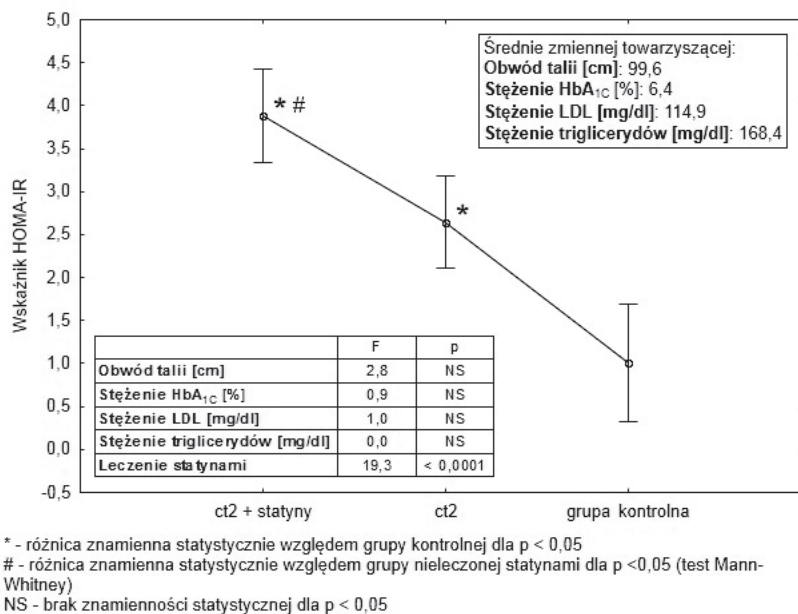
Rycina 2. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowiło stężenie peptydu C w surowicy na czczo, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 2. ANCOVA chart; dependent variable is fasting peptide C concentration in serum, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



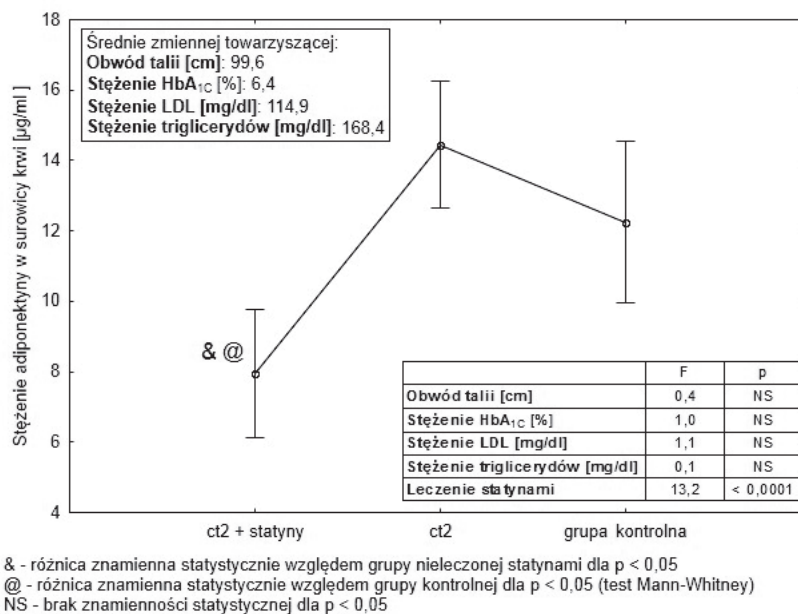
Rycina 3. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowił wskaźnik insulinemia/glikemia, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 3. ANCOVA chart; dependent variable is fasting insulinemia/glycemia index, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



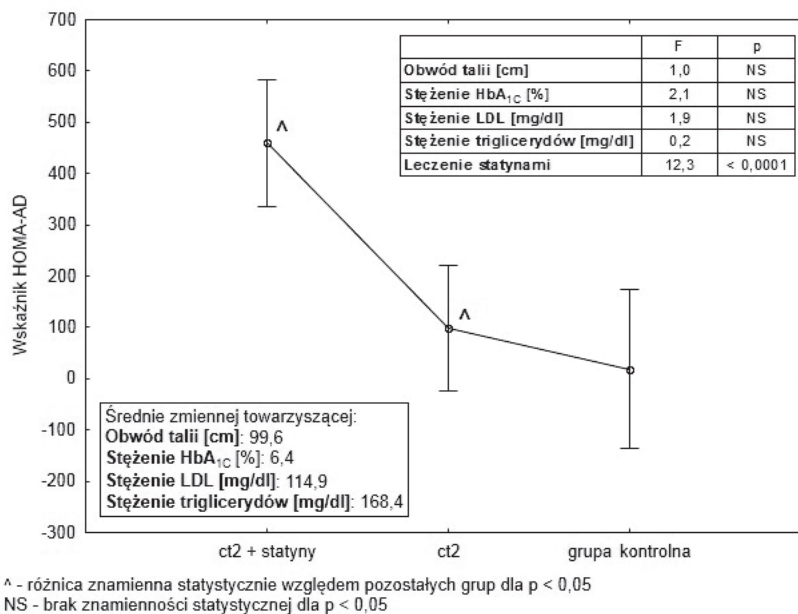
Rycina 4. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowił wskaźnik HOMA-IR, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 4. ANCOVA chart; dependent variable is HOMA-IR index, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



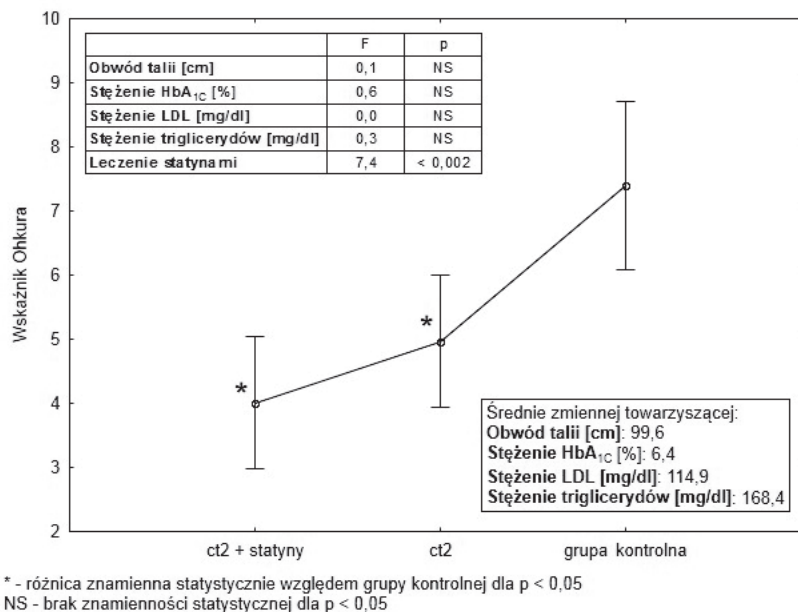
Rycina 5. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowiło stężenie adiponektyny w surowicy, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 5. ANCOVA chart; dependent variable is adiponectin concentration in serum, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



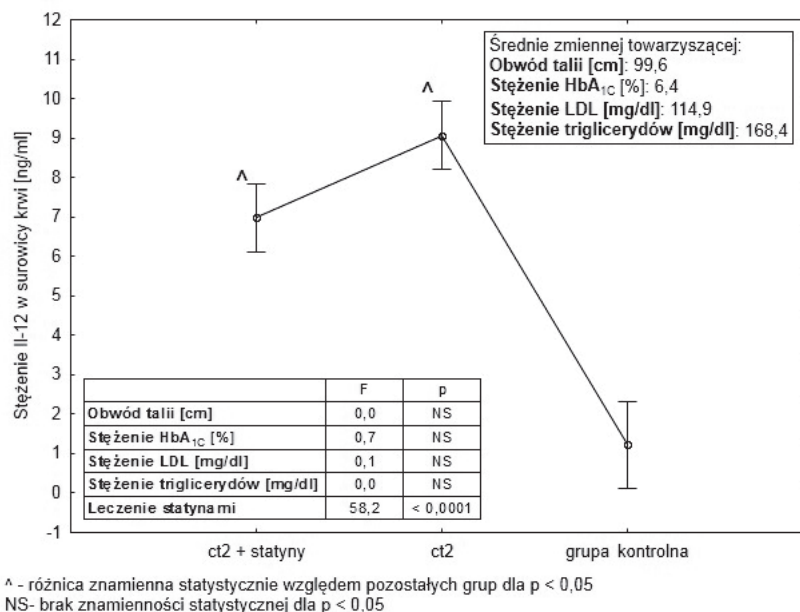
Rycina 6. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowił wskaźnik HOMA-AD, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi.

Figure 6. ANCOVA chart; dependent variable is HOMA-AD index, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



Rycina 7. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowił wskaźnik zaproponowany przez Ohkura, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 7. ANCOVA chart; dependent variable is Ohkura's index, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood



Rycina 8. Wyniki analizy kowariancji, w której zmienną zależną stanowiło stężenie IL-12 w surowicy, a zmiennymi niezależnymi były następujące zmienne: obwód talii, stężenie cholesterolu LDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz stężenie HbA_{1c} we krwi

Figure 8. ANCOVA chart; dependent variable is IL-12 concentration in serum, while independent variables are: waist circumference, LDL and triglyceride concentration in serum and HbA_{1c} concentration in whole blood

Dyskusja

Statyny to grupa leków, które istotnie obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe w różnych grupach chorych, w tym również wśród chorych na ct2 [27]. Pomimo istnienia wielu niezaprzeczalnych dowodów na takie działanie statyn, wyniki najnowszych badań sugerujące związek pomiędzy ich długotrwałym stosowaniem a ryzykiem rozwoju ct2 u osób, u których już wcześniej występowały liczne czynniki ryzyka (nasilenie IR, otyłość, podeszły wiek), jak również nasileniem IR wśród chorych ze zdiagnozowaną ct2 [12-13]. Dane te stają się przyczynkiem do podjęcia dyskusji na temat pełnego bezpieczeństwa ich stosowania w tych grupach chorych.

Najdokładniejszą opracowaną dotąd i uznawaną za „złoty standard” metodą oceny IR jest badanie z użyciem klamry metabolicznej, jednakże jego złożoność uniemożliwia wykorzystanie w dużych grupach chorych i w warunkach ambulatoryjnych. Dlatego też konieczne jest poszukiwanie nowych metod badania IR, które powinny być dokładne, szybkie, nieinwazyjne

dla pacjenta oraz niezbyt kosztowne. Stąd też w badaniu własnym dokonano analizy nowych (nieklasycznych) metod badania IR u chorych na ct2.

Najszerze zastosowanie ma jak dotąd metoda HOMA-IR, dająca wyniki porównywalne z wartościami uzyskanymi metodą euglikemicznej klamry metabolicznej. Jej największą zaletą jest powtarzalność wyników i mała inwazyjność [16]. Nie jest to jednak metoda idealna, bowiem wskaźnik ten opiera się na pojedynczym pomiarze stężenia glukozy i insuliny na czczo, te zaś zależą od indywidualnych wahań insulinemii, zmieniających się pod wpływem stresu i aktywności fizycznej [16]. W przeprowadzonej przez nas obserwacji stwierdzono, że grupa chorych z ct2 otrzymujących atorwastatinę lub simwastatinę w niskiej dawce (20 mg, n = 30 i 40 mg, n = 1) charakteryzowała się najwyższymi wartościami wskaźnika HOMA-IR wskazującymi na największe nasilenie IR. Co więcej, należy podkreślić, że zaobserwowane różnice pomiędzy wartościami wskaźników IR są

kształtowane głównie przez stosowanie statyn w grupie chorych na ct2, co potwierdza wyniki badań innych autorów [12,14].

Innym, stosunkowo często stosowanym wskaźnikiem jest IRI/G, którego wartości powyżej 0,3 świadczą o istnieniu insulinooporności obwodowej [23]. W żadnej z badanych grup z ct2 wskaźnik ten nie przekracza wartości 0,3, co może wynikać ze stosunkowo wysokiego stężenia glukozy na czczo [29]. Mimo możliwego niedoszacowania wyników, wskaźnik IRI/G szereguje grupy pod względem insulinooporności podobnie jak HOMA-IR i HOMA-AD, wskazując grupę chorych z ct2 leczonych statynami jako tę z największym nasileniem IR.

Nowy, obiecujący wskaźnik pomiaru IR został zaproponowany przez Ohkura i wsp. [18] jako alternatywa dla HOMA-IR. Oznaczenie IR tą metodą wymaga pomiaru stężenia peptydu C i glikemii na czczo. Niewątpliwą zaletą pomiaru IR metodą Ohkura jest jej przydatność u pacjentów leczonych egzogenną insuliną. Autorzy metody wskazują także na wysoką i znamioną korelację wskaźnika z szybkością wlewu glukozy w metodzie hiperinsulinemicznej-euglikemicznej klamry metabolicznej [18].

W badaniu własnym potwierdzono, że wskaźnik Ohkura szereguje grupy pacjentów pod względem nasilenia IR w podobny sposób jak wskaźnik HOMA-IR. Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy odnośnie wartości wskaźnika Ohkura pomiędzy grupami chorych na ct2 leczonych i nieleczonych statynami. Należy przypuszczać, że wynika to z dość dużej rozpiętości zakresu stężeń peptydu C w grupie chorych na ct2 nieleczonych statynami (średnia $0,92 \pm 0,51$; mediana 0,74).

Najbardziej czułym wskaźnikiem IR w badanej grupie chorych na ct2 leczonych lub nie leczonych statynami okazał się być nieklasyczny wskaźnik HOMA-AD. Wartości tego parametru, najwyższe w grupie chorych otrzymujących statyny, wyraźnie wskazują na niekorzystny wpływ tej grupy leków na nasilenie IR. Z porównania wzorów służących obliczaniu HOMA-IR i HOMA-AD (wzory: 2 i 3) wynika, że zwiększenie czułości wskaźnika HOMA-AD jest spowodowane wprowadzeniem do wzoru wartości stężenia adiponektyny.

Adiponektyna należy do adipocytokin, substancji peptydowych wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Jej stężenie we krwi zmniejsza się u ludzi otyłych, natomiast wzrasta u nich synteza i sekrecja prozapalnych

cytokin [7]. Stężenie adiponektyny w badanych grupach chorych z ct2 może być także modulowane przez zastosowane leki. Jednym z efektów działania metforminy jest zwiększenie insulinooporności, poprzez wzrost stężenia adiponektyny [28]. Z kolei wnioski płynące z dostępnych badań dotyczących wpływu statyn na poziom tej adipocytokiny są rozbieżne. Niektóre z tych leków (atorwastatyna, prawastatyna i pitawastatyna) zwiększają stężenie adiponektyny we krwi, podczas gdy simwastatyna może je obniżać [12]. W ocenianych w niniejszym badaniu grupach chorych z ct2 najwyższe stężenie adiponektyny obserwowano w grupie chorych leczonych wyłącznie metforminą, natomiast chorzy leczeni zarówno metforminą, jak i statynami (w większości simwastatyną) cechują się najniższym jej stężeniem. Nie było więc zaskoczeniem, że wskaźnik HOMA-AD najsilniej w porównaniu do innych klasycznych i nieklasycznych wskaźników IR, wskazywał na nasilenie insulinooporności w tej grupie chorych.

W badaniu własnym nie potwierdzono tezy o przydatności oceny stężenia IL-12 jako nieklasycznego wskaźnika IR. Stężenie IL-12 w grupie chorych na ct2 leczonych statynami było bowiem niższe od obserwowanego w grupie chorych nie otrzymujących leków z tej grupy. Co więcej, nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniami IL-12, a wskaźnikiem HOMA-IR. Należy przypuszczać, że prawdopodobną przyczyną relatywnie niskiego stężenia cytokin prozapalnych w grupie chorych otrzymujących statyny jest przeciwny wpływ leków z tej grupy [14,31].

Oceniając przydatność poszczególnych nieklasycznych modeli oceny nasilenia IR w grupie chorych na ct2 leczonych statynami zbadano także ich korelację z klasycznymi wskaźnikami IR (insulinemią na czczo, stężeniem peptydu C na czczo, IRI/G oraz HOMA-IR). Jedynie wskaźnik HOMA-AD charakteryzował się obecnością wysokiej korelacji z przynajmniej dwoma klasycznymi modelami (insulinemia na czczo, HOMA-IR), co pozwala na wnioskowanie o dużej przydatności tej niestandardowej metody oceny IR w tej grupie chorych.

Podsumowując, należy podkreślić, że wnioskowanie o nasileniu IR na podstawie badań pojedynczych wskaźników, tj. insulinemii na czczo, stężenia peptydu C bądź adipocytokin jest obarczone dużym ryzykiem błędu, gdy porównujemy różne grupy chorych na ct2 otrzymujących leki charakteryzujące się często odmiennym wpływem na stężenie badanych paramet-

trów. Niewątpliwie bardziej przydatne wydaje się być stosowanie modeli matematycznych, co do których wiadomo, że wykazują się czułością zbliżoną do złotego standardu jakim jest klamra metaboliczna [16-18]. Do takich wskaźników należą niewątpliwie HOMA-IR, HOMA-AD oraz wskaźnik Ohkura. Wśród ocenianych wskaźników, najbardziej czułym w odniesieniu do oceny IR w grupie chorych leczonych statynami okazał się być wskaźnik HOMA-AD. Należy jednak zaznaczyć, że dla potwierdzenia jego wartości w predykcji IR w tej specyficznej grupie chorych wymagałoby porównania ze „złotym standardem” – metodą klamry metabolicznej. Ponadto, ograniczeniem niniejszego badania była stosunkowo niewielka grupa badanych.

Wnioski

1. Spośród badanych nowych, nieklasycznych wskaźników IR, wskaźnik HOMA-AD stanowi najbardziej

użyteczne i precyzyjne narzędzie oceny chorych na ct2 leczonych statynami.

2. Oznaczenie stężenia adiponektyny w surowicy na czczo lub wyznaczenie wskaźnika Ohkura nie jest wystarczające dla oceny IR u chorych na ct2 leczonych statynami.
3. Stężenie IL-12 nie jest wykładnikiem nasilenia IR u chorych na ct2 leczonych statynami.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Agnieszka Stelmasyk

Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytet Medyczny im. K Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5a; 60-806 Poznań

☎ (+48 22) 627 39 86

💻 stelmasyk.agnieszka@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Mercurio V, Carlomagno G, Fazio V, et al. Insulin resistance: is it time for primary prevention? *World J Cardiol* 2012;4(1):1-7.
2. Medeiros C, Ramos A, Cardoso M, et al. Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components. *Arq Bras Cardiol* 2011;97(5):380-9.
3. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS ONE* 8(3):e60673. Epub 2013 Mar 28.
4. Mamtani MR, Kulkarni HR, Dyer TD, et al. Waist circumference independently associates with the risk of insulin resistance and type 2 diabetes in Mexican American families. *PLoS ONE* 8(3):e59153. Epub 2A013 Mar 11.
5. Sanada H, Yokokawa H, Yoneda M, et al. High Body Mass Index is an important risk factor for the development of type 2 diabetes. *Intern Med* 2012;51(14):1821-6.
6. Choi SH, Hong ES, Lim S. Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:97.
7. Su H, Lau WB, Ma XL. Hypoadiponectinemia in type 2 diabetes: molecular mechanisms and clinical significance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38(12):897-904.
8. Zuo H, Shi Z, Yuan B, et al. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoS ONE* 8(1):e54615. Epub 2013 Jan 22.
9. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 2013;59(11):1169-80.
10. Gougeon R, Sievenpiper JL, Jenkins D, et al. The transcultural diabetes nutrition algorithm: a Canadian perspective. *Int J Endocrinol* 2014;151068.
11. Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Elisaf MS, et al. Rationale, design and baseline patient characteristics of the optimal type 2 diabetes management including benchmarking and standard treatment study in Greece. *World J Diabetes* 2014;5(1):76-83.
12. Bell DSH, Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH. Is statin-induced diabetes clinically relevant? A comprehensive review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013 Dec 24.
13. Shen L, Shah BR, Reyes EM, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ* 2013; 347:f6745.
14. Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2012;79(12):883-93.
15. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:214-23.

16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
17. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:151-4.
18. Ohkura T, Shiochi H, Fujioka Y, et al. $20/(\text{fasting C-peptide} \times \text{fasting plasma glucose})$ is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:21.
19. Inoue M, Maehata E, Yano M, et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54(3):281-6.
20. Mishra M, Kumar H, Bajpai S, et al. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(2):255-61. Epub 2011 Aug 19.
21. Wegner M, Dworacka M, Winiarska H. Interleukina 12 - kolejne ogniwo łączące cukrzycę typu 2 z miażdżycą. *Diabet Klin* 2007;8(11):425-30.
22. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. www.cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne
23. Czech A, Tatoń J, Bernas M. Wybrane badania endokrynologiczne, immunogenetyczne i immunologiczne w diagnostyce cukrzycy. *Przew Lek* 2001;4(5):14-6.
24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47(10):1643-9.
25. Yamanouchi T, Minoda S, Yabuuchi M, et al. Plasma 1,5-anhydro-D-glucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients. *Diabetes* 1989 Jun;38(6):723-9.
26. Dworacka M, Winiarska H. The application of plasma 1,5-anhydro-D-glucitol for monitoring type 2 diabetic patients. *Dis Markers* 2005;21(3):127-32.
27. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(22):1769-81.
28. McCoy RG, Irving BA, Soop M, et al. Effect of insulin sensitizer therapy on atherothrombotic and inflammatory profiles associated with insulin resistance. *Mayo Clin Pro.* 2012;87(6):561-70.
29. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4615-7.