



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ОЦЕНКИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

А.Ю. Майоров, К.А. Урбанова, Г.Р. Галстян

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Определение понятия инсулинорезистентности

В широком смысле слова под инсулинорезистентностью (ИР) понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [1—3]. Впервые Н.Р. Himsworth и R.V. Kerr использовали термин «нечувствительность к инсулину» (синоним ИР) для определения относительно плохого ответа на введение экзогенного инсулина у больных сахарным диабетом (СД) и ожирением [4]. Но поскольку биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов), современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [2, 5].

Чувствительность периферических тканей к инсулину определяется наличием специфических рецепторов, функция которых опосредует стимулирующее влияние инсулина на утилизацию периферическими тканями глюкозы с участием переносчиков глюкозы (GLUT) [6]. Инициация передачи гормонального сигнала инсулина начинается с фосфорилирования b-субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Это фосфорилирование, а затем поддерживающееся аутофосфорилирование рецептора инсулина необходимо для последующих этапов пострецепторного действия инсулина, в частности, для активирования и транслокации GLUT.

Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, проводящему к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и

синтеза глюкозы de novo из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровоток [7]. Эти процессы в печени активируются из-за отсутствия их подавления инсулином [5].

Наряду с термином «инсулинорезистентность» существует концепция синдрома инсулинорезистентности (метаболического синдрома). Синдром инсулинорезистентности представляет собой сочетание клинических и лабораторных проявлений: нарушение углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или СД), центральное ожирение, дислипидемия (повышение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности), артериальная гипертензия, увеличение уровня тромботических и антифибринолитических факторов и, в конечном итоге, высокая предрасположенность к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями метаболического синдрома согласно определению Международной диабетической федерации (IDF 2005) являются [8] следующие:

- Центральное ожирение (для европейцев ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин)

Плюс любые два из четырех перечисленных факторов:

- Повышенный уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия.
- Сниженный уровень ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия.
- Повышенное АД: систолическое ≥ 130 или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. или лечение прежде выявленной гипертензии.
- Повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее выявленный СД 2 типа.

Метаболический синдром — наиболее частое проявление ИР [9—11]. Однако понятие состояния ИР гораздо шире. Классическими примерами тяжелой наследуемой ИР являются лепречаунизм, синдром Рабсон—Менденхола, ИР типа А. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы: возраст, избыточная масса тела и особенно распределение жировой ткани, артериальное давление, наличие дислипидемии, физическое состояние и тренированность организма, курение,

ишемическая болезнь сердца и семейный анамнез по СД, а также ряд соматических заболеваний [1]. ИР является генетически детерминированным фактором приложения внешних воздействий, таких как качество питания, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, возраст, пол (риск развития метаболического синдрома выше у женщин в постменопаузе), психоэмоциональные факторы, лекарственные препараты (глюкокортикоиды, никотиновая кислота, половые гормоны) [12, 13]. ИР встречается не только при СД 2 типа, но и при других заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обмена веществ. ИР встречается более чем у 25% практически здоровых лиц без ожирения, при этом ее степень выраженности сопоставима с выраженностью ИР, наблюдаемой у больных СД 2 типа [14]. Ниже перечислены основные заболевания и состояния, сопровождающихся ИР:

- физиологическая ИР (пубертатный возраст, беременность, диета, богатая жирами, ночной сон);
- метаболическая (СД 2 типа, ожирение, декомпенсация СД 1 типа, выраженная недостаточность питания, избыточный прием алкоголя);
- эндокринная (тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы, синдром поликистозных яичников, лечение глюкокортикоидами, пероральными контрацептивами);
- неэндокринная (эссенциальная артериальная гипертензия, цирроз печени, ревматоидный артрит, травма, ожоги, сепсис, хирургические вмешательства).

Основные методы оценки ИР

Понятие чувствительности к инсулину до сих пор не имеет четкой нормы, значение ниже которой рассматривалось бы как ИР. Однако известно, что при наиболее низких показателях значительно чаще наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня липидов, повышение АД и нарушения в свертывающей системе крови по сравнению с остальной популяцией. Следует отметить, что при измерении чувствительности к инсулину у здоровых людей показатели также колеблются в широких пределах [14–16]. Более того, те же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

На современном этапе наибольшее внимание уделяется следующим методам количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемическому эугликемическому клэмп и структурным математическим моделям на основе внутривенного (минимальная модель, FSIGTT) и перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) или определения содержания глюкозы и инсулина в крови натощак (с вычислением целого ряда индексов, в том числе НОМА, QUICKI) [17].

Клэмп-метод

Наиболее точным методом, признанным, «золотым стандартом» оценки ИР, является эугликемический гиперинсулинемический клэмп, предложенный

R. Andres и соавт. в 1966 г. и разработанный R.A. DeFronzo и соавт. в 1979 г. [18]. Для оценки ИР тест считается наиболее достоверным и воспроизводимым как при СД, так и у здоровых людей. Техника проведения включает в себя внутривенное введение инсулина с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (50–400, в среднем 100 мкЕд/мл) с целью подавления продукции глюкозы печенью и собственной секреции инсулина и поддержания уровня гликемии на постоянном нормальном уровне путем изменения скорости введения глюкозы. Обычно скорость инфузии инсулина составляет 40 мЕд на 1 м² поверхности тела в минуту или приблизительно 1 мЕд/кг/мин. Измерение гликемии производят каждые 5–10 мин на анализаторах глюкозы или используют постоянный контроль уровня гликемии с помощью аппарата искусственной поджелудочной железы («Биостатор»). Чтобы устранить влияние самой гипергликемии на утилизацию глюкозы и исключить глюкозурию, используют нормогликемический вариант клэмп-метода, отклонения от выбранного целевого уровня гликемии не должно превышать 10%. При снижении гликемии скорость введения глюкозы увеличивают, при нарастании — снижают. Через 120–240 мин достигается динамическое равновесие: скорость введения глюкозы равна скорости ее поглощения тканями. Таким образом, общее количество глюкозы, вводимое за последние 60–120 мин исследования в равновесном состоянии, характеризует индекс чувствительности к инсулину (см. рисунок).

Исследование проводится утром натощак. Во время исследования больной находится в горизонтальном положении, для введения растворов катетер устанавливают в локтевую вену одной руки, а для забора крови — в вену кисти другой руки, чтобы избежать ошибки измерения, связанной с непосредственным влиянием вводимой глюкозы. Точность скорости введения инсулина обеспечивается шприцевым дозатором. Глюкоза вводится в виде 10–20% раствора, точность скорости введения обеспечивается с помощью волюметрического дозатора. Возможно введение двух растворов с помощью аппарата искусственной поджелудочной железы («Биостатор»). В период постепенного снижения гликемии от исходного уровня до целевых значений исследователь изменяет скорость инфузии глюкозы в зависимости от уровня гликемии каждые 10 мин. Данный этап исследования занимает от 2 до 4 ч в зависимости от исходной гипергликемии. Затем частота определения гликемии возрастает (каждые 5 мин) с постоянным изменением скорости введения глюкозы до достижения и поддержания заданного уровня нормогликемии. Постоянный уровень гликемии и скорость инфузии глюкозы в состоянии динамического равновесия введения и потребления глюкозы поддерживаются в течение 60 мин. Общая продолжительность исследования составляет 4–6 ч.

Скорость введения глюкозы в равновесном состоянии определяет скорость утилизации глюкозы периферическими тканями, что и используется для вычисления коэффициента утилизации (М-индекс) как среднего арифметического из 10–12 дискретных значений скорости инфузии глюкозы, деленного на массу тела обследуемого или на нежировую

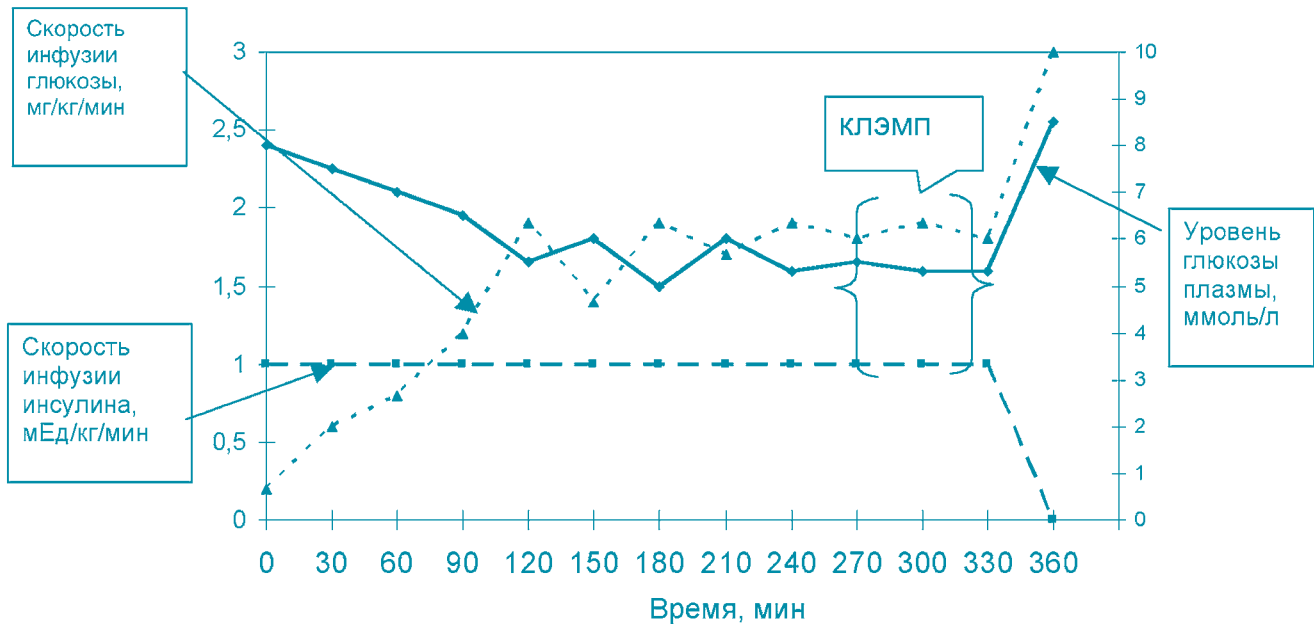


Рисунок. Техника гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста.

массу тела (если она определена) за 1 мин. Чем больше глюкозы необходимо ввести за единицу времени для поддержания стабильного уровня гликемии, тем больше пациент чувствителен к действию инсулина. Если количество введенной глюкозы невелико, значит пациент резистентен к инсулину.

После окончания исследования инфузию инсулина прекращают. Введение глюкозы продолжают в течение 30–40 мин с высокой скоростью для предотвращения гипогликемии в условиях подавленной продукции глюкозы печенью.

Преимуществами гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста считаются возможность оценки чувствительности к инсулину без риска гипогликемии и последующего выброса контринсулярных гормонов, без вмешательства эндогенного инсулина и влияния различных уровней гипергликемии. Кроме того, клэмп легко сочетается с новейшими методами исследования обмена веществ, такими как изотопные технологии, катетеризация вен различных регионов, непрямая калориметрия и биопсия тканей, микродиализ жировой ткани, ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография. Таким образом, становится возможным изучение сложного механизма действия инсулина, включая регуляцию поглощения, продукции и метаболизма глюкозы избирательно различными органами и тканями, подавления липолиза и изменения в белковом обмене.

К сожалению, этот метод достаточно трудоемок и дорогостоящ, что не позволяет его использовать в широкой клинической практике.

Минимальная модель

В качестве попытки разработать более практичный метод измерения ИР для использования в больших популяциях, R.N. Bergman и соавт. в 1979 г. была предложена минимальная модель [19, 20]. При

этом частые определения глюкозы и инсулина проводят в ходе внутривенного теста на толерантность к глюкозе в течение 180 мин. Результаты заносят в компьютерную модель (MINMOD), основанную на определенных допустимых принципах кинетики глюкозы и инсулина. Метод позволяет одновременно определить индекс чувствительности к инсулину (SI) и острый инсулиновый ответ (AIR). У здоровых людей результаты статистически значимо коррелируют с данными клэмп-метода [21]. Однако при СД имеются серьезные ограничения к его применению. Из-за ослабления стимулированной секреции инсулина в ответ на введение глюкозы, исходной гипергликемии и резкого снижения чувствительности к инсулину часто индексы минимальной модели близки к нулю. Кроме того, отмечается большая, чем при использовании клэмп-теста, вариабельность результатов. В то же время это исследование более простое, дает ценные эпидемиологические данные, а также характеризует одновременно действие и секрецию инсулина, которые являются основными предикторами развития СД 2 типа. Тем не менее, несмотря на широкое применение в научных исследованиях, в клинической практике тест используется ограниченно из-за высокой стоимости, сложности и длительности процедуры. В больших эпидемиологических исследованиях применяются также укороченные варианты внутривенного теста на толерантность к глюкозе и ПТТГ с использованием принципов минимальной модели: FSIGTT, OSIG [22, 23]

Определение уровня инсулина и глюкозы плазмы

Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике методом оценки ИР является изменение концентрации инсулина плазмы крови натощак. Гиперинсулинемия при нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии ИР и является предвестником СД 2 типа. Однако при разви-

тии СД 2 типа гликемия растет, а уровень инсулина снижается. В результате уровень инсулина более не отражает только чувствительность к инсулину, так как на него влияют дефект б-клеток и гипергликемия. Трудность представляет и стандартизация этого метода, поскольку нормальные значения инсулинемии крайне переменчивы [24].

Кроме того, предложены различные индексы для оценки ИР, рассчитываемые по соотношению концентраций инсулина и глюкозы плазмы натощак и/или после пищевой нагрузки. Учитывая, что метод дает приблизительные результаты, его можно использовать только в больших эпидемиологических исследованиях, однако он мало применим для индивидуальных измерений.

Наиболее часто используемые индексы:

- ИРИ натощак (или 1/ИРИО)
- Индекс Caro — соотношение глюкозы и инсулина натощак (ГПН/ИРИО) [25].
- Индекс Raynaud — 40/ИРИО
- Индекс Belfiore натощак = $\frac{2}{(ИРИО \cdot ГПН) + 1}$
- FIRI (fasting insulin resistance index) — индекс ИР натощак = $\frac{ГПН \cdot ИРИО}{25}$
- ИРИ на 120-й минуте ПТТГ (1/ИРИ120)
- Соотношение площадей под кривыми глюкозы и инсулина в ходе ПТТГ (ППК ГПН/ ППК ИРИ)
- Индекс Matsuda = $\frac{10\ 000}{ГПН \cdot ИРИО \cdot (сред\ ГП\ ПТТГ \cdot сред\ ИРИ\ ПТТГ)}$
- Индекс Belfiore в ходе ПТТГ = $\frac{2}{(ППК\ ИРИ \cdot ППК\ ГП) + 1}$
- Индекс Cederholm в ходе ПТТГ = $\frac{75000 + (ГП0-ГП120) \cdot 1,15 \cdot 180 \cdot 0,19 \cdot масса\ тела}{120 \cdot \log\ сред\ ИРИ\ ОТТГ \cdot сред\ ГП\ ПТТГ}$
- Индекс Gutt в ходе ПТТГ = $\frac{75000 + (ГП0-ГП120) \cdot 1,15 \cdot 0,19 \cdot масса\ тела}{120 \cdot \log\ ((ИРИ0+ИРИ120)/2) \cdot (ГП0+ГП120)/2}$
- Индекс Stumvoll в ходе ПТТГ = 0,22 - 0,0032 · масса тела - 0,0000645 · ИРИ 120 - 0,0037 · ГП90
- Определение глюкозы и инсулина натощак (НОМА — homeostasis model assessment) с вычислением коэффициентов ИР и секреции инсулина. Эти индексы получили наиболее широкое распространение в клинической практике. Модель была разработана D. Matthews [26, 27].

1) Индекс ИР = $\frac{20 \cdot ИРИО\ (мкЕд/мл)}{ГПН\ (ммоль/л) - 3,5}$

2) функциональная активность б-клеток = $\frac{ИРИО\ (мкЕд/мл) \cdot ГПН\ (ммоль/л)}{22,5}$

Кроме того, можно проводить расчет данной модели, скорректированной с помощью специальной компьютерной программы — НОМА-2, в том числе с использованием уровня С-пептида вместо ИРИ (J.C. Levy и соавт., 1998). Чем выше индекс НОМА-ИР, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР.

Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью обычного скрининга.

- M.N. Duncan и соавт. (1995) установили, что выраженность ИР более четко характеризует другой не менее простой индекс, который вычисляется по следующей формуле [28]:

Индекс ИР = $\frac{ИРИО \cdot ГПН}{25}$

- QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) — количественный индекс чувствительности к инсулину = 1/ log ИРИО + log ГПН [29], где: ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГП — глюкоза плазмы, ГПН — глюкоза плазмы натощак.

Другие методы оценки инсулинорезистентности

Кроме того, отражением степени выраженности ИР является снижение уровня глюкозы в крови в ответ на внутривенную нагрузку инсулином (проба с инсулином из расчета 0,1 Ед инсулина на 1 кг массы тела) с вычислением индекса чувствительности к инсулину, которая была предложена в 70-е годы XX века как проба для оценки секреции гормона роста [17].

CIGMA (continious infusion of glucose with model assessment) — инфузия низких доз глюкозы [17].

GIT (glucose infusion test) — инфузия высоких доз глюкозы [17].

IST (insulin supression test) — фиксированная комбинированная инфузия глюкозы и инсулина, иногда в сочетании с соматостатином [17].

В заключение следует отметить, что для научных исследований наиболее точными методами оценки ИР являются гиперинсулинемический эугликемический клэмп и минимальная модель. Математические индексы, основанные на определении уровня



глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе ПТ-ТГ, позволяют различать только крайние значения чувствительности периферических тканей к инсулину, плохо отражая умеренное снижение скорости утилизации глюкозы тканями. Необходимо подчеркнуть, что индивидуальный разброс данных является достаточно большим. Все изложенное ставит под

сомнение возможность использования математических моделей для констатации ИР у конкретного пациента и подтверждает данные литературы о том, что такой метод, как правило, используют только в больших эпидемиологических исследованиях или для оценки динамики чувствительности к инсулину.

Литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. М 1998; 582.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М: Медицина 2000.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М 2003; 455.
4. Himsworth H.P., Kerr R.B. Insulin-sensitive and Insulin-insensitive types diabetes mellitus. Clin Sci 1939; 4: 119—152.
5. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. Consilium medicum 2002; 4: 10.
6. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления. Врач 2006; 11: 5-8.
7. Bock G., Chittilapilly E., Basu R. et al. Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose. Role of increased rates of gluconeogenesis. Diabetes 2007; 56: 1703—1710.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation 2005.
9. Cowie C.C., Rust K.F., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. Population Diabetes Care 2006; 29: 1263—1268.
10. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2007; 30: 753—759.
11. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. An Review Med 1993; 44: 121—131.
12. Engl J., Laimer M., Fleischhacker W.W., Ebenbichler C.F. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. Diabetologia 2005; 48: 215—221.
13. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2005; 48: 1: 3—19.
14. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595—1607.
15. Clausen J.O., Bergman R.N., Hougaard P. et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. J Clin Invest 1996; 98: 5: 1195—1209.
16. Del Prato S., Leonetti F., Matsuda M. et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia 1994; 37: 1025—1035.
17. Groop L.C., Widon E., Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? Diabetologia 1993; 36: 1326—1331.
18. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: 3: 214—223.
19. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol 1979; 236: 6: 667—677.
20. Bergman R.N. Insulin sensitivity from minimal model. Research methodologies in human diabetes. Ed. Mogensen C.E., Standl E. Berlin, New-York 1995; 2: 55—71.
21. Bergman R.N., Prager R., Volund A., Olefsky J.M. Equivalence of the insulin sensitivity index in men derived by the minimal model method and the euglycaemic glucose clamp. J Clin Invest 1987; 79: 790—800.
22. Haffner S.M., Mykkenen L., D'Agostino R. et al. Insulin sensitivity in subject with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1999; 22: 4: 562—568.
23. Mari A., Pacini G., Murphy E., et al. A model-based methods for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. Diabetes Care 2001; 539—548.
24. Robbins D.C., Andersen L., Haffner S. et al. Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay. Diabetes 1996; 45: 242—256.
25. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Meta 1991; 73: 691—695.
26. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 1985; 28: 412—419.
27. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes care 2004; 27: 6: 1487—1495.
28. Duncan M.N., Singh B.M., Wise P.H. et al. A simple measure of insulin resistance. Lancet 1995; 346: 120—121.
29. Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402—2410.

Поступила 4.12.2008