

Renata Stawerska^{1,2}, Anna Łupińska^{1,2}, Ewa Bieniek¹, Andrzej Lewiński^{1,3}

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

²Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Insulinooporność i stan przedcukrzycowy – diagnostyka i leczenie

Insulin resistance and prediabetes – diagnosis and management

Streszczenie

W literaturze medycznej w ostatnich latach coraz częściej pojawia się pojęcie insulinooporności. Termin ten niejednokrotnie budzi niepokój wśród pacjentów, co z całą pewnością wiąże się z niezrozumieniem jego definicji i znaczenia. Autorzy artykułu podjęli próbę usystematyzowania aktualnej wiedzy na temat zasad rozpoznawania insulinooporności oraz stanu przedcukrzycowego i omówili możliwości postępowania terapeutycznego. Przedstawili również propozycje zasad przepisywania leków refundowanych w zależności od rozpoznania.

Słowa kluczowe

insulina, insulinooporność, stan przedcukrzycowy, zespół policystycznych jajników, metformina

Abstract

In recent years, the term: “insulin resistance” has appeared more and more frequently in the medical literature. This concept often causes anxiety among patients, which is certainly related to the misunderstanding of its definition and meaning. In this study, the authors attempted to systematize the current knowledge on the principles of diagnosing insulin resistance and prediabetes, as well as discuss the possibilities of management. Proposed rules for prescribing reimbursed drugs, depending on the diagnosis, were also presented.

Key words

insulin, insulin resistance, prediabetes, polycystic ovary syndrome, metformin

Wprowadzenie

W literaturze medycznej w ostatnich latach coraz częściej pojawia się pojęcie insulinooporności (*insulin resistance* – IR) [1–3]. Niejednokrotnie budzi ono niepokój wśród pacjentów, co z całą pewnością wiąże się z niezrozumieniem jego definicji i znaczenia. Insulinooporność najczęściej jest skutkiem nieprawidłowego stylu życia (złej diety i zbyt małej aktywności fizycznej), nadwagi i otyłości. Nieleczona prowadzi do wystąpienia stanu przedcukrzycowego i ostatecznie cukrzycy.

Celem pracy było usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat rozpoznawania IR i stanu przedcukrzycowego oraz omówienie możliwości postępowania terapeutycznego, w tym pozafarmakologicznego. Przedstawiono również propozycje zasad przepisywania leków refundowanych w zależności od rozpoznania.

Wpływ insuliny na metabolizm glukozy

Glukoza jest jednym z najważniejszych substratów energetycznych ustroju. Organizm czerpie ją z dwóch źródeł: egzogenne – spożytych produktów węglowodanowych – oraz endogenne – procesów metabolicznych zachodzących wewnątrzkomórkowo, tj. glikogenolizy i glukoneogenezy. Glukoza jest transportowana do komórek przez swoje transportery (*glucose transporter* – GLUT), z których część jest insulinozależna.

W wątrobie obecny jest transporter GLUT2, którego powinowactwo do glukozy w porównaniu z innymi tkankami jest stosunkowo wysokie. Ma to związek z rolą wątroby w utrzymaniu stężenia glukozy we krwi. Po spożyciu posiłku, gdy glikemia wzrasta, wątroba zaczyna przekształcać glukozę w związki zapasowe (glikogen i kwasy tłuszczowe).

W mięśniach i tkance tłuszczowej znajduje się zależny od insuliny GLUT4. Insulina wpływa na jego przemieszczenie z przestrzeni endosomalnej do błony cytoplazmatycznej, umożliwiając w ten sposób dokomórkowy napływ glukozy.

W mózgu glukoza jest transportowana przez GLUT1 z krwi do zewnątrzkomórkowego płynu mózgowo-rdzeniowego, natomiast z płynu mózgowo-rdzeniowego przez błonę plazmatyczną neuronów przez GLUT3 [4].

Insulina jest hormonem produkowanym przez komórki β wysp trzustkowych w odpowiedzi na bodziec, jakim jest wzrost stężenia glukozy. Jej wydzielanie jest dwufazowe – początkowo (w ciągu kilku minut) uwalniany jest zapas zmagazynowany

w wakuolach, a następnie, w przypadku utrzymywania się bodźca, uwalniana jest insulina wyprodukowana *de novo*.

Na komórki docelowe insulina wpływa poprzez swoje receptory błonowe. Jej działanie jest różnokierunkowe. Wywiera ona wpływ na cykl komórkowy (w tym apoptozę) oraz proliferację, wzrost komórek i ich różnicowanie. Kluczowym efektem działania insuliny jest wpływ na metabolizm glukozy. Jest to jedyny hormon obniżający jej stężenie we krwi. Pod wpływem insuliny glukoza (dzięki działaniu GLUT) zostaje wprowadzona do komórek, procesy glukoneogenezy oraz glikogenolizy zostają zahamowane, podczas gdy pobudzona jest glikogenogeneza. W ten sposób w warunkach pojawienia się podwyższonego stężenia glukozy we krwi zmniejsza się wytwarzanie glukozy w mechanizmach wewnątrzkomórkowych oraz zwiększają się jej zapasy. Insulina reguluje również gospodarkę tłuszczową, białkową i elektrolitową [4, 5].

Przyczyny i skutki wybranych zaburzeń wydzielania insuliny

Zaburzenia wydzielania insuliny prowadzą do nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi.

W przypadku niedoboru insuliny będącego skutkiem uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych następuje zmniejszenie wychwytu glukozy przez tkanki insulinozależne (insulinozależne). Zmniejsza się glikogenogeneza, a nasila glikogenoliza, glukoneogeneza, proteoliza i lipoliza. Prowadzi to do wzrostu glikemii, kwasicy i rozwinięcia się cukrzycy (typu 1 przy uszkodzeniu trzustki przez autooprzeciwiactwa lub innych typów cukrzycy przy uszkodzeniu trzustki w innym mechanizmie) [5, 6].

W IR (zmniejszonej wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny) związanej z defektem transporterów glukozy, głównie w mięśniach poprzecznie prążkowanych, hepatocytach i adipocytach, dochodzi do zaburzenia prawidłowej reakcji biologicznej na działanie insuliny. Stopniowo potrzebna jest coraz wyższa sekrecja insuliny do wywołania efektu biologicznego i utrzymania prawidłowego stężenia glikemii. W wątrobie, pomimo hiperinsulinemii, nie ulega zahamowaniu komórkowa produkcja glukozy. W mięśniach szkieletowych upośledzony jest transport glukozy do komórek, wytwarzanie glikogenu oraz oksydacja glukozy. Do prawidłowej regulacji stężenia glukozy w surowicy potrzebne są zatem coraz większe ilości insuliny. Insulinooporność wpływa na wzrost uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych

z adipocytów wskutek zmniejszenia hamowania lipolizy (lipotoksyczność). Z czasem wyczerpują się możliwości kompensacyjne komórek β i dochodzi do hiperglikemii (glukotoksyczność) i rozwoju cukrzycy typu 2 [4–6].

Wyróżnia się następujące etapy hiperglikemii:

- prowadzące do rozwoju cukrzycy typu 1:
 - » zniszczenie przez przeciwciała komórek β wysp trzustkowych, co powoduje bezwzględny niedobór insuliny – zmniejszenie zużycia glukozy i nasilenie glukoneogenezy (hiperglikemia) + nasilenie lipolizy (ketoza) + nasilenie proteolizy;
- prowadzące do rozwoju cukrzycy typu 2:
 - » etap 1 – nadwaga/otyłość + IR (jeszcze normoglikemia),
 - » etap 2 – nadwaga/otyłość + IR + niewydolność wydzielnicza komórek β i względny niedobór insuliny (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca),
 - » etap 3 – nadwaga/otyłość + IR + niewydolność wydzielnicza komórek β i prawie bezwzględny niedobór insuliny (cukrzyca wymagająca intensyfikacji leczenia doustnego poprzez dołączenie insulinoterapii).

Warto nadmienić, że w ostatnich latach coraz częstsze jest zjawisko współwystępowania cukrzycy typu 1 i 2 (tzw. podwójnej cukrzycy). Dzieje się tak z powodu nieprawidłowego stylu życia i związanego z nim rozwoju nadwagi i otyłości (patomechanizmów przyczyniających się do powstania cukrzycy typu 2) u osób ze zniszczoną przez przeciwciała trzustką (cukrzycą typu 1). Obie te choroby mogą się ujawniać jednocześnie lub następować po sobie. Pomocny w rozpoznaniu tej jednostki chorobowej jest fenotyp pacjentów – otyły chory z cukrzycą autoimmunologiczną.

Stan przedcukrzycowy i cukrzyca – zasady rozpoznawania

Wyróżnia się dwa stany przedcukrzycowe, związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy:

- nieprawidłową glukozę na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG), gdy stężenie glukozy na czczo mieści się w zakresie 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l),
- nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT), gdy stężenie glukozy ocenione w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT) mieści się w zakresie 140–199 mg/dl (7,8–11 mmol/l).

W praktyce klinicznej do zakodowania IFG i IGT używa się kodów ICD-10 – R73.0 i R94.7.

Oba stany mogą prowadzić do rozwinięcia się cukrzycy, którą rozpoznaje się, gdy:

- występują objawy hiperglikemii i glikemia przygodna wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
- w trakcie dwóch różnych oznaczeń glikemii na czczo wynosi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l),
- glikemia w 120. minucie OGTT wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
- wynik jednorazowego oznaczenia HbA_{1c} wynosi $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).

W praktyce klinicznej do zakodowania cukrzycy insulinozależnej używa się kodu ICD-10 – E10, a dla cukrzycy insulino niezależnej E11.

Insulinooporność – metody diagnostyczne

Nadmierne wydzielanie insuliny może świadczyć o obniżonej wrażliwości tkanek na ten hormon na skutek IR. Przekroczenie górnego zakresu wartości referencyjnej stężenia insuliny na czczo nie jest wystarczające do rozpoznania tej patologii. Konieczne jest porównanie równoczesnego stężenia insuliny i glukozy – dopiero wykazanie zbyt dużej sekrecji insuliny w stosunku do aktualnej glikemii upoważnia do rozpoznania IR.

Standardem diagnostycznym pozostaje metoda klamry euglikemiczno-hiperinsulinowej. Jej powszechne zastosowanie jest jednak niemożliwe ze względu na trudności techniczne i kosztochłonność. W wielu badaniach nad otyłością czy cukrzycą typu 2 stwierdzono dobrą korelację między metodą wspomnianej klamry a wzorami matematycznymi opartymi na ocenie stężenia insuliny i glukozy na czczo (ocena insulinooporności – HOMA lub insulino-wrażliwości – QUICKI) [1, 5, 6].

Metody oparte na badaniu glukozy i insuliny na czczo

Najbardziej powszechną i uznawaną na całym świecie metodą oceny wydzielania insuliny jest wskaźnik IR HOMA (*homeostatic model assessment*), który ocenia proporcję pomiędzy stężeniem glukozy i insuliny oznaczonych na czczo. Wskaźnik (*index*) IR HOMA (IRI HOMA) oblicza się według wzoru: (insulinemia w μ U/ml \times glikemia w mmol/l)/22,5 lub (insulinemia w μ U/ml \times glikemia w mg/dl)/405. Jeśli wskaźnik jest podwyższony, wskazuje na zbyt dużą ilość insuliny, która wydzielila się w odpowiedzi na dane stężenie glukozy. W literaturze podawane są różne punkty odcięcia [6, 7], autorzy niniejszego opracowania

wania preferują uznanie za kryterium rozpoznania IR u osób dorosłych wartość IRI HOMA > 2,5 (istnieją doniesienia dotyczące zasadności rozpoznawania IR, gdy IRI HOMA > 2,0). U dzieci i młodzieży ze względu na obserwowaną w okresie pokwitania fizjologiczną IR interpretacja IRI HOMA nie jest tak jednoznaczna [8, 9]. Przyjmuje się, że w populacji wieku dziecięcego o IR świadczy: IRI HOMA > 2,67 u chłopców oraz > 2,22 u dziewcząt przed pokwitaniem oraz odpowiednio > 5,22 i > 3,82 w czasie pokwitania [6]. Ostatnio opracowano również siatki centylowe do oceny tego wskaźnika [8].

Do orientacyjnej oceny wrażliwości na insulinę w praktyce klinicznej może też służyć obliczenie stosunku insulinemii do glikemii na czczo: iloraz stężenia insuliny wyrażonego w $\mu\text{U/ml}$ do stężenia glukozy w mg/dl . Wartości tego wskaźnika > 0,3 mogą wskazywać na IR [6].

Innym możliwym sposobem wykrywania IR jest zastosowanie wzoru do wyliczenia QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), obliczanego jako $1/(\log \text{stężenie insuliny na czczo w } \mu\text{U/ml} \times \log \text{stężenie glukozy na czczo w mg/dl})$. Im niższa jest wartość tego wskaźnika, tym silniejsza IR. Punktem odciążenia umożliwiającym rozpoznanie IR jest wartość < 0,34 [6, 7].

Metody oparte na badaniu glukozy i insuliny podczas OGTT

Według autorów niniejszego opracowania korzystne jest również oznaczanie insuliny podczas OGTT w celu analizy drugiej fazy wydzielania insuliny i obserwacji proporcji pomiędzy wydzielaniem glukozy i insuliny w trakcie tego testu. Nie ma powszechnie uznanych norm laboratoryjnych, które wskazywałyby, jaka wartość insuliny po godzinie i po dwóch godzinach trwania testu byłaby właściwa, choć niektórzy badacze podają jako punkty odciążenia, na których można oprzeć rozpoznanie IR, następujące wartości:

- insulinemia na czczo > 15 mIU/l ,
- insulinemia w 120. minucie testu > 75 mIU/l ,
- insulinemia w jakimkolwiek punkcie testu > 150 mIU/l [6].

W większości przypadków przy wyliczaniu insulinooporności na podstawie OGTT korzysta się ze wzorów matematycznych analizujących stężenie glukozy i insuliny podczas tego testu (np. Matsuda, DeFronzo) [6]. Autorzy niniejszego opracowania od wielu lat z powodzeniem wykorzystują wzór wg Belfiore [10–12]. Porównuje on pole pod krzywą wydzielania glukozy i insuliny u danego pacjenta z normami ustalonymi dla danej populacji. O ile u pacjentów

dorosłych korzysta się z norm populacyjnych przedstawionych przez Belfiore i wsp., o tyle dla populacji dziecięcej konieczne było ustalenie norm w zależności od okresu dojrzewania płciowego. Insulinooporność rozpoznaje się, gdy IRI Belfiore jest > 1,27 [10, 11]. W większości przypadków podwyższona wartość IRI HOMA idzie w parze z podwyższoną wartością IRI Belfiore. Niekiedy jednak obserwuje się nadmierne wydzielanie insuliny podczas OGTT przy prawidłowych wartościach insuliny na czczo.

Wzór: $\text{IRI Belfiore} = 2/([1/(\text{GLU}_{\text{AUC}} \times \text{INS}_{\text{AUC}})] + 1)$, gdzie: $\text{GLU}_{\text{AUC}} = \text{GLU}_{\text{AUCi}}/\text{GLU}_{\text{AUCsr}}$, a $\text{INS}_{\text{AUC}} = \text{INS}_{\text{AUCi}}/\text{INS}_{\text{AUCsr}}$. GLU_{AUCi} i INS_{AUCi} to pole pod krzywą odpowiednio glukozy lub insuliny podczas OGTT danego pacjenta, a $\text{GLU}_{\text{AUCmean}}$ i $\text{INS}_{\text{AUCmean}}$ – pole pod krzywą odpowiednio glukozy lub insuliny podczas OGTT dla populacji. Normy populacyjne są zawarte w prezentowanym piśmiennictwie [10, 11]. Stwierdzenie IR na podstawie którejkolwiek z przedstawionych metod upoważnia lekarza do ustalenia takiego rozpoznania bez względu na występowanie prawidłowej czy podwyższonej glikemii.

W praktyce klinicznej do zakodowania IR używa się kodu ICD-10 – E16.8

Insulinooporność a stan przedcukrzycowy

Jak wspomniano, nadmierne wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych jest wyrazem próby przełamania oporności tkanek obwodowych na ten hormon. Dopóki mechanizmy kompensacyjne będą wydolne, dopóty stężenie glukozy pozostanie prawidłowe. Występowanie IR nie jest zatem równoznaczne z występowaniem stanu przedcukrzycowego, ale nieleczona IR nieuchronnie do niego prowadzi.

Stan przedcukrzycowy może również wystąpić u osoby tracącej zdolność do produkcji insuliny. Niszczenie trzustki np. przez przeciwciała jest procesem stopniowym. W miarę rozwoju tej patologii dochodzi do podnoszenia się glikemii. W momencie gdy zniszczona jest większość narządu, dochodzi do rozwoju typowych objawów cukrzycy typu 1 lub cukrzycy typu LADA. Zawłaszcza w tym drugim przypadku w przebiegu naturalnym choroby możemy obserwować np. nieprawidłową glikemii na czczo u pacjenta z dodatnimi przeciwciałami anty-GAD, a po pewnym czasie pełnoobjawową cukrzycę typu LADA. Najczęściej jednak choroba jest rozpoznawana już jako cukrzyca, ponieważ diagnostyka jest przeprowadzana z powodu występowania objawów choroby świadczących

o jej znacznym zaawansowaniu – poliurii, poli-dypsji, kwasicy ketonowej. Na wcześniejszych etapach jest rozpoznawana zazwyczaj przypadkowo, w toku rutynowych badań prowadzonych u danego pacjenta lub obserwacji rodzin osób z cukrzycą czy też badań okresowych u chorych na mukowiscydozę.

Pojęcie stanu przedcukrzycowego (tj. nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy) nie jest zatem zarezerwowane jedynie dla cukrzycy typu 2. Stan przedcukrzycowy może występować również w innych typach cukrzycy, jednak w tych przypadkach znacznie rzadziej zostaje uchwycony.

Postępowanie terapeutyczne u osób ze stwierdzoną insulinoopornością

Podstawą leczenia IR jest działanie niefarmakologiczne, czyli odpowiednia dieta oraz wysiłek fizyczny, stanowiące zasady zdrowego stylu życia. Farmakoterapia jest metodą wspomagającą to postępowanie [5, 6, 13, 14].

Postępowanie niefarmakologiczne

Warto podkreślić, że duży odsetek pacjentów z IR to osoby z otyłością. Redukcja masy ciała może się przyczynić do poprawy wrażliwości na insulinę. W tym celu zaleca się postępowanie dietetyczne (jedną z metod jest stosowanie diety niskokalorycznej, składającej się z produktów o niskim indeksie glikemicznym – IG). Przy układaniu diety należy pamiętać, że aby chudnąć, pacjenci dorośli powinni spożywać o ok. 500–750 kcal poniżej dziennego zapotrzebowania, a dzieci o ok. 300 kcal. Istotny jest również jakościowy skład diety. Węglowodany powinny stanowić ok. 45% całkowitej ilości energii w diecie. Jeśli pochodzą one z produktów o niskim IG (< 55) i dużej zawartości błonnika, ich udział w ogólnej kaloryczności diety może wzrastać nawet do 60%. Tłuszcze powinny stanowić 25–40% wartości energetycznej diety, w tym tłuszcze nasycone maksymalnie ok. 10% całkowitego zapotrzebowania energetycznego. Ma to istotne znaczenie, gdyż wolne kwasy tłuszczowe są ważnym czynnikiem nasilającym IR. Udział białka w diecie powinien wynosić 15–20% czy nawet 20–30% – zapewnia to większe uczucie sytości oraz ułatwia redukcję i utrzymanie należnej masy ciała. Wyjątkiem od tej zasady są osoby z przewlekłą chorobą nerek, które powinny utrzymywać podaż białka na poziomie 0,8–1 g/kg m.c./dobę [5].

Wysiłek fizyczny, szczególnie tlenowy, jest kolejnym ważnym elementem leczenia IR. Sprzyja on redukcji masy ciała, poprawia wrażliwość mięśni na insulinę, wpływa korzystnie na kontrolę glikemii i profil lipidowy [6]. Badania wskazują, że już jednorazowy wysiłek fizyczny pobudza wychwyt glukozy przez komórki mięśni poprzecznie prążkowanych. Aktywność fizyczna przynosząca realne korzyści to ok. 150 minut tygodniowo (optymalnie 200–300 minut tygodniowo) np. szybkiego marszu do zadyszki. Ważne jest, aby wysiłek był podejmowany co 2–3 dni, optymalnie codziennie [5].

Postępowanie farmakologiczne

Wśród leków o udowodnionym wpływie na zmniejszenie IR należy wymienić pochodne biguanidu, których przedstawicielem jest metformina, oraz tiazolidinediony – glitazony (w praktyce te ostatnie są rzadko stosowane).

Mechanizm działania metforminy jest złożony. Stymuluje ona szlak przekazywania wewnątrzkomórkowego insuliny poprzez zmniejszenie syntezy adenozy-5'-trifosforanu (ATP), co prowadzi do zmniejszenia stosunku ATP do adenozy-5'-difosforanu (ADP) i aktywacji AMP-kinazy. Narzędziem docelowym tego leku jest wątroba, ale działa on też na komórki mięśni i tkankę tłuszczową. Metformina nie stymuluje wydzielania insuliny przez komórki β trzustki [5, 6, 14].

Metformina zmniejsza produkcję glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogolizy, pobudza zależny od insuliny wychwyt glukozy w mięśniach i tkance tłuszczowej (poprawia insulino-wrażliwość, m.in. zwiększając zdolność do transportu glukozy przez GLUT), hamuje lipolizę w adipocytach, pobudza proces β-oksydacji kwasów tłuszczowych, hamuje opróżnianie żołądka i zmniejsza jelitowe wchłanianie glukozy. Może wpływać na masę ciała, redukując ilość trzewnej tkanki tłuszczowej. Lek ten poprawia parametry gospodarki lipidowej, wywiera efekt przeciwwzkrzepowy, działa kardioprotekcyjnie, korzystnie wpływa na wartości ciśnienia tętniczego oraz markery stanu zapalnego [5, 14].

U części pacjentów leczonych metforminą mogą wystąpić działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (przemijające bóle brzucha, biegunka, nudności, uczucie pełności, metaliczny smak w ustach), niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂ (lek zmniejsza wchłanianie tych substancji w przewodzie pokarmowym) oraz kwasica mleczanowa (u osób nadużywających alkoholu, w niedokrwistościach, niewydolności oddechowej

i sercowej). W większości przypadków objawy te ustępują samoistnie po 2–3 dniach (do 2 tygodni) stosowania. Można je niwelować poprzez stopniowe zwiększanie dawki leku (w ciągu 3–4 tygodni), przyjmowanie go zawsze podczas posiłku czy zastosowanie preparatów o przedłużonym działaniu. Warto nadmienić, że przy monoterapii metforminą nie występuje ryzyko hipoglikemii [5, 14]. Należy podkreślić, że terapia metforminą zawsze jest wprowadzana w połączeniu z modyfikacją trybu życia – zmianą diety oraz zwiększeniem aktywności fizycznej.

Zasady refundacji metforminy

Metformina jest złotym standardem w leczeniu farmakologicznym cukrzycy typu 2. Od kilku lat wśród wskazań refundacyjnych do stosowania tego leku wymienia się również „zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy”. W związku z brakiem jednoznacznej definicji IR lekarze mogą mieć wątpliwości co do poprawności postawionej diagnozy, a tym samym wskazań do refundacji leku.

Wykazanie IR (zespołu insulinooporności) z wykorzystaniem wyżej wymienionych sposobów jej szacowania stanowi podstawę do refundacji leczenia metforminą.

Należy podkreślić, że wobec narastającej epidemii otyłości oraz związanej z nią IR, a w konsekwencji stanów przedcukrzycowych i cukrzycy konieczne jest jak najwcześniejsze zastosowanie profilaktyki tych chorób i odpowiedniego leczenia (zarówno terapii niefarmakologicznej, jak i farmakologicznej, np. w postaci metforminy).

Jeśli chodzi o zasady dawkowania metforminy, to należy podkreślić, że nie ma randomizowanych badań dotyczących jej stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci z insulinoopornością. Jedynie na nich można by oprzeć zalecenia dotyczące dawkowania tego leku (zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej i medycyny opartej na faktach).

Insulinooporność a „zespół metaboliczny” – aktualne poglądy

Definicja i kryteria zespołu metabolicznego zmieniły się wielokrotnie na przestrzeni lat. Aktualnie obowiązują zawarte poniżej kryteria IDF oraz zmodyfikowane kryteria NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*). Definicja WHO ma znaczenie historyczne. Obecnie wiele środowisk medycznych neguje istnienie tej jednostki chorobowej. Insulinoopor-

ność nie zawsze była wymieniana wśród jego składowych.

Według wspólnego stanowiska IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS i IASO (2009) do rozpoznania powinny być spełnione dowolne 3 z 5 następujących kryteriów:

- zwiększony obwód talii (zależy od kraju pochodzenia i grupy etnicznej – w populacji europejskiej ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn),
- stężenie triglicerydów $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicydemii,
- stężenie HDL $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego,
- ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg bądź leczenie rozpoznane wcześniej nadciśnienia tętniczego,
- glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) lub leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2.

Zgodnie z kryteriami według IDF z 2005 r. do rozpoznania konieczne jest:

- stwierdzenie otyłości brzusznej (obwód talii u pochodzących z Europy mężczyzn ≥ 94 cm, natomiast u kobiet ≥ 80 cm; przy BMI > 30 kg/m² można przyjąć, że kryterium zostaje spełnione bez pomiaru obwodu talii) i dodatkowo współistnienie co najmniej 2 z 4 poniższych wskaźników:
 - » triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub leczenie z powodu zaburzenia metabolizmu triglicerydów,
 - » cholesterol HDL < 40 mg/dl u mężczyzn lub < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie z powodu zaburzenia metabolizmu HDL,
 - » ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego,
 - » glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2.

Kryteria według NCEP-ATP III z 2001 r. z późniejszą modyfikacją w 2004 r. przewidują, że do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie co najmniej 3 z 5 poniższych nieprawidłowości:

- otyłość brzuszna określana jako obwód talii ≥ 88 cm u kobiet i ≥ 102 cm u mężczyzn,
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub terapia hipoglikemizująca,
- ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub terapia hipotensyjna u chorych na nadciśnienie tętnicze,
- triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub terapia hipertriglicydemii,
- cholesterol HDL < 40 mg/dl u mężczyzn lub < 50 mg/dl u kobiet lub odpowiednia terapia.

Kryteria rozpoznania według WHO z 1999 r. (nieaktualne):

- insulinooporność i (lub) występowanie cukrzycy, nieprawidłowej tolerancji glukozy lub hiperглиkemii na czczo oraz współistnienie co najmniej 2 z poniższych wskaźników:
 - » nadciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mm Hg i (lub) stosowanie leków hipotensyjnych,
 - » otyłość (BMI > 30 kg/m², wskaźnik talia-biodro $> 0,85$ u kobiet lub $> 0,90$ u mężczyzn),
 - » mikroalbuminuria (wydalanie albumin w moczu > 20 μ g/min lub stosunek albuminuria : kreatyninuria ≥ 30 mg/g),
 - » poziom triglicerydów > 150 mg/dl,
 - » poziom cholesterolu HDL < 35 mg/dl u mężczyzn lub < 40 mg/dl u kobiet.

Według obowiązujących kryteriów zespołu metabolicznego pacjent z tą jednostką chorobową może zatem mieć insulinooporność lub nie, a IR nie determinuje tego rozpoznania.

Podsumowując – jeśli pacjent spełnia kryterium refundacyjne, tzn. rozpoznano u niego insulinooporność, to metformina może być przepisana z refundacją. Jeżeli u pacjenta stwierdzono stan przedcukrzycowy (np. hiperglykemię na czczo), również zalecane jest włączenie leczenia metforminą, jednak refundacja dotyczy tylko jednego z obecnych na rynku preparatów i tylko jednej dawki leku (można się jednak spodziewać tendencji do rozszerzania tej refundacji na inne dawki i inne preparaty w kolejnych latach). Należy pamiętać, że pacjent z zespołem metabolicznym może jednak nie mieć ani zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ani insulinooporności.

Insulinooporność w zespole policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) jest chorobą, która dotyczy kobiet w różnym wieku. Pełnoobjawowy PCOS (zaburzenia owulacji i miesiączkowania, upośledzenie płodności, kliniczny i biochemiczny hiperandrogenizm, nieprawidłowa morfologia jajników) występuje w okresie reprodukcyjnym, w którym dotyczy 6–13% kobiet [15]. U kobiet z rozpoznaniem PCOS często spotykana jest również otyłość (60%). Insulinooporność może występować nawet u 50–70% pacjentek z PCOS, a hiperinsulinizm, który jest wtórny do IR, może mieć istotne znaczenie w powstawaniu hiperandrogenizmu [15–17]. Patomechanizm tej zależności wydaje się złożony.

Insulina zwiększa aktywność 17 α -hydroksylazy – enzymu, który przekształca progesteron w 17-OH progesteron, a następnie w androstendion (stymulacja syntezy androgenów jajnikowych), a także modyfikuje receptory dla hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH) na komórkach tekalnych pęcherzyków jajnikowych. Zwiększone stężenie insuliny wiąże się również z obniżeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), co skutkuje nadmiarem wolnego testosteronu w surowicy [14]. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego metformina wraz z modyfikacją stylu życia (dieta oraz aktywnością fizyczną) stanowią element wspomagający terapię pacjentek z fenotypem metabolicznym PCOS. Lek ten wpływa bowiem korzystnie nie tylko na parametry metaboliczne, lecz także hormonalne (zwiększa wydzielanie estrogenów, zmniejsza produkcję androgenów w obrębie jajnika i nadnerczy oraz zwiększa produkcję SHBG). Nie działa jednak na kliniczne objawy hiperandrogenizmu (hirsutyzm i trądzik) [15].

Wykazanie IR towarzyszącej PCOS z wykorzystaniem wcześniej przedstawionych metod zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) stanowi podstawę do przepisania pacjentce metforminy i jej refundacji.

Podsumowanie

Insulinooporność i stan przedcukrzycowy są pojęciami odrębnymi. Insulinooporność jest skutkiem, a nie przyczyną otyłości. Najczęściej stanowi konsekwencję nieprawidłowego stylu życia (złej diety i zbyt małej aktywności fizycznej), który przyczynia się do otyłości. Nieleczona IR prowadzi do rozwoju stanu przedcukrzycowego i ostatecznie cukrzycy. Stan przedcukrzycowy może wystąpić u osoby bez IR (np. w przypadku uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych).

Diagnostyka IR opiera się na wykazaniu podwyższonego stężenia insuliny w surowicy (na czczo lub podczas OGTT) w odniesieniu do stężenia glukozy. Insulinooporność może zatem występować u osób, u których stwierdza się prawidłową glikemię, stan przedcukrzycowy czy też cukrzycę. Obserwuje się ją również w PCOS. Stwierdzenie IR czy „zespołów insulinooporności” (kodowane wg ICD-10 jako E16.8) może stanowić wskazanie do leczenia metforminą, które w takiej sytuacji podlega odpowiedniej refundacji zgodnie z ChPL.

Piśmiennictwo

1. Szosland K, Lewinski A. Insulin resistance – “the good or the bad and ugly”. *Neuro Endocrinol Lett* 2018; 39: 355-362.
2. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS i wsp. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
3. Pala L, Barbaro V, Dicembrini I, Rotella CM. The therapy of insulin resistance in other diseases besides type 2 diabetes. *Eat Weight Disord* 2014; 19: 275-283.
4. Milewicz A. *Endokrynologia kliniczna*. PTE, Wrocław 2012; Tom II: 33-71.
5. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol* 2021; 10: 1-113.
6. Myśliwiec M, Jarosz-Chobot P. *Diabetologia wieku rozwojowego*. PZWL, Warszawa 2018; 1-74.
7. Szosland K, Lewiński A. In quest for method of insulin resistance assessment in every day clinical practice – insulin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10: 120-125.
8. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC i wsp. IDEFICS consortium percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 39-47.
9. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M i wsp. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500-503.
10. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose and FFA levels. *Mol Gen Metab* 1998; 63: 134-141.
11. Stawerska R, Zawodniak-Szalapska M, Cypryk K i wsp. Stężenie glukozy i insuliny podczas doustnego testu obciążenia glukozą u zdrowych dzieci – zastosowanie wskaźnika insulinoporności według Belfiore w wieku rozwojowym [Glucose and insulin concentrations during oral glucose tolerance test in healthy children – application of insulin resistance index according to Belfiore in the developmental age]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wiek Rozw* 2006; 12: 251-256.
12. Szalapska M, Stawerska R, Borowiec M i wsp. Metabolic syndrome components among children born small for gestational age: analysis of the first decade of life. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2010; 16: 270-276.
13. Brzozowska M, Bieniek E, Szosland K, Lewinski A. Gestational diabetes – is diet and insulin the only solution? *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 38: 311-315.
14. Strojek K, Wróbel M, Szymborska-Kajaneck M, Rokicka D. Metformina – nowe wskazania refundacyjne. *Diabet Klin* 2013; 2: 120-124.
15. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński RZ i wsp. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2018; 69: 328-344.
16. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 163-170.
17. Szosland K, Karzkowiak A, Lewinski A. Metabolic characteristics of women diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria – our own experience. *Neuro Endocrinol Lett* 2019; 39: 434-440.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Renata Stawerska
 Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
 Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
 ul. Rzgowska 281/289
 93-338 Łódź
 e-mail: renata.stawerska@icloud.com