

A metabolikus szindróma diagnosztizálására ajánlott IDF kritériumok értéke az inzulin-érzékenység csökkenésének megítélésében

Csép Katalin¹, Dudutz Gyöngyi²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Genetika Tanszék, ²Ipari Gyógyszerészet és Biotechnológia Tanszék

Valoarea criteriilor de diagnostic ale sindromului metabolic recomandate de IDF în aprecierea reducerii sensibilității de insulină

Relația dintre sindromul metabolic și rezistența la insulină constituie un subiect controversat, atât în ceea ce privește relația cauză-efect, cât și frecvența și obligativitatea asocierii. În baza acestor considerente și datorită posibilităților limitate de apreciere a reducerii sensibilității la insulină în practica medicală, printre recomandările Federației Internaționale de Diabet (IDF) pentru stabilirea diagnosticului de sindrom metabolic nu figurează insulino-rezistența. În acest studiu ne-am propus investigarea relației dintre sindromul metabolic diagnosticat conform acestor criterii recent introduse și reducerea sensibilității de insulină apreciată prin valorile a jeune a glicemiei și insulinemiei (HOMA, QUICKI) la 180 persoane din Tg. Mureș. Observațiile noastre au arătat că la pacienții cu sindrom metabolic se poate evidenția frecvent reducerea modestă sau moderată a indicilor sensibilității la insulină. Sistemul IDF poate fi considerat o metodă specifică (0,86, CI95%: 0,75-0,94, p<0,001) cu sensibilitate redusă și valoare predictivă pozitivă bună (0,88, CI95%: 0,78-0,95, p<0,001) pentru identificarea rezistenței la insulină.

The value of the IDF diagnostic criteria for the metabolic syndrome in estimating the reduction of insulin sensitivity

The relationship between the metabolic syndrome and insulin resistance remains controversial, regarding the cause-effect relationship, and the frequency and obligativity of association. Based on these facts and due to the limited possibilities of measuring the decrease of insulin sensitivity in clinical practice, insulin resistance is not included in the criteria recommended by the International Diabetes Federation (IDF) for the diagnosis of the metabolic syndrome. We have investigated the relationship of the metabolic syndrome diagnosed according to this recently introduced system and the reduction of insulin sensitivity estimated by indices calculated from fasting glycemia and insulinemia (HOMA, QUICKI) in 180 persons. Our observations show that modest or moderate decrease of insulin sensitivity is frequently identified in the metabolic syndrome patients. The IDF system may be considered a specific (0,86, CI95%: 0,75-0,94, p<0,001) but less sensitive method for the identification of insulin resistance with a good positive predictive value (0,88, CI95%: 0,78-0,95, p<0,001).

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (3): 190-193

www.emeogysz.ro

A metabolikus szindróma és inzulin-rezisztencia kapcsolata máig vitatott, mind az ok-okozati összefüggés, mind a társulás gyakoriságának illetve kötelező voltának tekintetében. Mindezt tovább bonyolítja az a tény, hogy ismeretek olyan súlyos inzulin-rezisztenciával járó állapotok, amelyekben a metabolikus szindróma fenotípus nem jelentkezik, és olykor a klasszikus fenotípussal rendelkező személyek esetében nem észlelhető az inzulin-érzékenység csökkenése. Az etiopatogenetikai összefüggés felderítését korlátozza a megfelelő módszerek hiánya az inzulin-érzékenység csökkenésének megítélésére, amely főként a mindennapi klinikai gyakorlatban nem megoldott. Mindezen megfontolások alapján a Nemzetközi Diabétesz Szövetség (IDF - International Diabetes Federation) 2005-ben kidolgozott diagnosztikai kritérium rendszerének ajánlásai között az inzulin-rezisztencia kimutatása nem szerepel [7].

Dolgozatunk céljából tűztük ki az IDF ajánlásai alapján megállapított metabolikus szindróma valamint az éhomi vércukor- illetve inzulin-értékekből különböző módszerekkel számított inzulin-érzékenység csökkenés kapcsolatának vizsgálatát a marosvásárhelyi populációnál.

Anyag és módszer

Összehasonlító vizsgálatot végeztünk az IDF kritériumai alapján azonosított 117 metabolikus szindrómás (Msz+), illetve 73 egészséges személynél (Msz-), akiknél antropometriai méréseket és általános anyagcsere vizsgálatokat végeztünk (Hitachi® 717 Roche). Az inzulinémiát ELISA módszerrel mértük (DakoCytomation Insulin), és az inzulin-érzékenységet az éhomi vércukor- és inzulin-

szint értékeiből számított indexekkel ítéltük meg (HOMA – Homeostasis Model Assessment: HOMA-IR és HOMA-IS, QUICKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: QUICKI, IRI) [2, 8].

$$\text{HOMA-IR} = \text{FI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FG} (\text{mmol/l}) / 22,5$$

$$\text{HOMA-IS} = \text{FI} (\text{pmol/l}) \times 3,33 [\text{FG} (\text{mmol/l}) - 3,5]$$

$$\text{QUICKI} = 1 / \text{Log}_{10} [\text{FI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FG} (\text{mg/dl})],$$

$$\text{IRI} = 1/\text{QUICKI}$$

A statisztikai számításokat és ábrázolást GraphPad InStat 3 (GraphPad InStat version 3.00 for Windows 95), illetve Statistica 6.0 (Statistica version 6, StatSoft Inc., 2001) programok segítségével végeztük. A módszer érzékenységének és specificitásának megítélése céljából az inzulin-érzékenység csökkenését állapítottuk meg a vizsgált személyek IRI (IRI = 1/QUICKI) eredményeinek felső tercilisbe sorolható értékei esében (IRI $\geq$ 3,27).

Eredmények

A vizsgálati egyedek kiválasztásakor igyekeztünk demográfiai szempontból hasonló csoportokat kialakítani, így a 117 metabolikus szindrómás és 73 egészséges személy esetében a férfiak és nők (54,37 vs. 50,68% és 45,62 vs. 49,32%) valamint a városi és falusi lakhely (60,36 vs. 57,53% és 39,63 vs. 42,46%) megoszlása, valamint az átlagéletkor ($61 \pm 10,63$ vs. $58,53 \pm 14,25$ év) közel azonos. A metabolikus paraméterek alapján a két fenotípus jól elkülönül, és statisztikai szempontból szignifikáns különbség észlelhető az inzulin-érzékenységet megítélő együtthatók esetében is a két vizsgálati csoportnál (1. táblázat).

A QUICKI módszerrel számított inzulin-rezisztenciát



1. táblázat. A vizsgálati csoportok metabolikus jellemzése

	<i>Msz+</i>	<i>Msz-</i>
Test-tömeg hányados (BMI) (kg/m ²)	31,79 ± 6,75 (30,28)	25,19 ± 4,24 (24,76)
Derékbőség (W) (cm)	109,7 ± 13,41 (108)	93,29 ± 12,63 (91)
Derék- és csípőbőség hányados (WHR)	0,97 ± 0,07 (0,97)	0,92 ± 0,08 (0,93)
Éhomi vércukor (FG) (mg/dl)	122,3 ± 42,98 (108,4)	96,43 ± 12,44 (95,75)
Éhomi inzulin (FI) (μU/ml)	13,39 ± 7,94 (11,73)	8,38 ± 7,2 (6,68)
QUICKI	0,32 ± 0,03 (0,31)	0,36 ± 0,04 (0,35)
IRI	3,11 ± 0,31 (3,13)	2,8 ± 0,32 (2,8)
HOMA-IR	3,97 ± 3,17 (3,29)	1,59 ± 1,74 (1,08)
HOMA-B	38,26 ± 25,21 (33,9)	27,6 ± 23,78 (21,44)
Triglicerid (TG) (mg/dl)	220,94 ± 155,16 (180)	111,45 ± 59,07 (103)
HDL-C (mg/dl)	46,19 ± 17,73 (46)	53,99 ± 14,37 (52,8)
Szisztolés vérnyomás (SBP) (Hgmm)	155,24 ± 20,37 (155)	132,02 ± 20,84 (125)
Diasztolés vérnyomás (DBP) (Hgmm)	90,37 ± 11,47 (90)	78,94 ± 11,03 (80)

(p < 0,0001, Mann-Whitney-teszt)

megítélő hányados (IRI) normális eloszlást mutat mindkét vizsgálati csoportban, de a görbe jobbra eltolódott a betegknél az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva, amely az inzulin-érzékenység csökkenését jelzi (**1. ábra**). Megjegyezzük, hogy mind a metabolikus szindrómás csoportban találtunk normális inzulin-érzékenységgel rendelkező személyeket, mind a kontroll csoportban inzulin-rezisztens személyeket.

Az IDF rendszer metabolikus komponensei valamint az IRI inzulin-rezisztencia hányados közötti korrelációkat (rho, Spearman-teszt) a **2. táblázatban** feltüntetett korrelációs mátrix szemléteti.

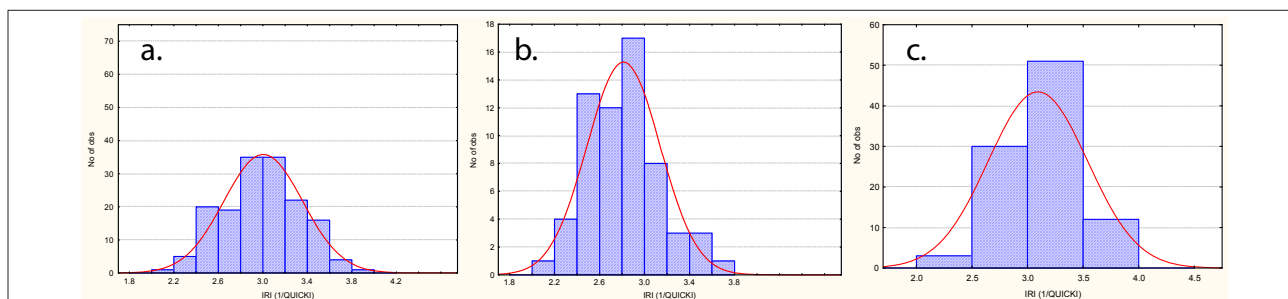
Bár jelenléte nem állandó, a metabolikus szindrómával rendelkező betegknél rendszerint kimutatható az inzulin-érzékenységi indexek általában enyhe illetve mérsékelt romlása. Az IDF rendszer, az inzulin-rezisztencia azonosítása céljából, specifikus de kevésbé érzékeny, jó pozitív prediktív értékű módszerként használható (p < 0,001) (**3. táblázat**).

Megbeszélés

Az inzulin hatását mind a hormon mennyisége, mind a szövetek érzékenysége befolyásolja. Az inzulin szintje állan-

dóan a szekréció, distribúció és elimináció függvénye, de az inzulinémiát befolyásoló számos tényező közül a legfontosabb a glükóz. A keringő inzulin mennyisége mind éhomi mind étkezés utáni állapotban ingadozik, és ez az oszcillációs jelleg időseknél valamint a cukoranyagcsere különböző zavarai esetében romlik [3, 5, 10, 15]. Bár az inzulinémia mérése sokat javult az ELISA bevezetése óta, standardizált módszerek hiányában még korántsem tökéletes [15]. Az inzulin-érzékenység is változik a nap folyamán, és egy mennyiségi tulajdonság, amely normális eloszlást mutat, igen kifejezett különbségekkel, akár hatszoros szélső értékekkel az egészséges populációban [3, 5, 10]. Mindezek alapján egyértelmű, hogy nehéz pontos, a valóságnak megfelelő képet alkotni a betegnél fennálló inzulin-rezisztencia esetében. Eset-kontroll vizsgálatunkban, ugyanazon gyártási sorozatból származó reagenseket használtunk, a vizsgálatot azonos laborban végeztük, a nap ugyanazon órájában (reggel 7 óra), ugyanolyan körülmények között levett vérből ELISA módszerrel határozva meg az inzulinémiát.

Az inzulin-érzékenység megítélésére használt módszerek sokfélék, dinamikus és statikus tesztek egyaránt ismerünk, ám az ideális, de kutatási célból is nehezen kivitelezhető euglikémiás-hiperinzulinémiás klamp módszert egyik sem nem pótolja. A lehetőségek közül egyre gyakrabban alkal-

**1. ábra.** Az IRI értékek megoszlása a vizsgált személyeknél (a.), valamint a Msz+ (b.) és Msz- (c.) csoportokban

2. táblázat. A metabolikus paraméterek korrelációs mátrixa

	FG	FI	IRI	BMI	W	WHR	TG	HDL	SBP	DBP
FG	1,00	0,412	0,641	0,429	0,402	0,178*	0,259	0,241	0,215	0,338
FI	0,412	1,00	0,949	0,472	0,439	0,264	0,383	0,211	0,232	0,350
IRI	0,641	0,949	1,00	0,520	0,501	0,290	0,428	0,223	0,276	0,410
BMI	0,429	0,472	0,520	1,00	0,804	0,241	0,275	0,311	0,293	0,369
W	0,402	0,439	0,501	0,804	1,00	0,572	0,331	0,305	0,347	0,338
WHR	0,178*	0,264	0,290	0,241	0,572	1,00	0,289	0,301	0,071#	0,079#
TG	0,259	0,383	0,428	0,275	0,331	0,289	1,00	0,312	0,217	0,262
HDL	0,241	0,211	0,223	0,311	0,305	0,301	0,312	1,00	0,268	0,259
SBP	0,215	0,232	0,276	0,293	0,347	0,071#	0,217	0,268	1,00	0,711
DBP	0,338	0,350	0,410	0,369	0,338	0,079#	0,262	0,259	0,711	1,00

(p < 0,0001, kivéve *: p < 0,05 és #: p > 0,05)

mazzák a matematikai modelleket, amelyek egyszerűek, különböző beteg-kategóriáknál (elhízás, a cukoranyagcsere zavarai) is használhatók, és eredményeik jól korrelálnak a klamp révén megítélt inzulin-érzékenységi adatokkal [2, 3, 5, 6, 9, 10, 11]. Mindezen szempontok alapján választottuk az inzulin-érzékenység csökkenésének megítélésére a HOMA és QUICKI számításokat az egyidejűleg meghatározott éhomi vércukor és inzulin értékekből. Az inzulin-érzékenység megítélésére az IRI hányadost részesítettük előnyben, amely közvetlenül fejezi ki az inzulin-rezisztens állapotot és egyenes arányban változik annak mértékével.

Az inzulin-érzékenység csökkenése hasonló korrelációt mutat vizsgálatunkban a metabolikus szindróma komponenseivel a QUICKI módszert alkalmazva, mint más szerzők érzékenyebb vizsgálatait során (SSPG - steady state plasma glucose) [1]. Az egyetlen jelentős különbség az FG magas korrelációs koefficiense esetében észlelhető, amelynek oka az IRI éhomi vércukorszintet alapul vevő számítási módszere (4. táblázat).

Abbasi és mtsai. megállapították, hogy a QUICKI szignifikáns korrelációt mutat az inzulin által közvetített glükóz felhasználással ($r = -0,60$, $p < 0,001$), valamint a FI ($r = -0,98$) és HOMA-IR értékeivel ($r = -0,99$) egészséges személyeknél. Ezekhez hasonló értékeket kaptunk saját vizsgálati populációnkban a QUICKI és FI ($\rho = -0,949$, $p < 0,0001$) valamint QUICKI és HOMA-IR ($\rho = -0,868$, $p < 0,0001$)

esetében. Az irodalmi adatokhoz viszonyítva a kapott értékek kismértékű eltérésének oka lehet az eltérő statisztikai módszer alkalmazása (Spearman-teszt Pearson-korreláció helyett, a logaritmikusan át nem alakított FI és HOMA-IR értékek megoszlásának megfelelően), valamint az eltérő csoportok (metabolikus szindrómás és egészséges személyek) vizsgálata.

Megjegyzendő azonban, hogy mindezen módszerek az inzulin által közvetített cukorfelhasználás variabilitásának mindössze 40%-át magyarázzák [9, 13].

A két vizsgálati csoport esetében nemcsak a diagnózishoz alapul vett anyagcsere paraméterek, de az inzulin-érzékenységet és béta-sejt működést megítélő hányadosok is szignifikáns különbséget mutatnak. Az egyes anyagcsere paraméterek enyhe, illetve mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns korrelációs koefficiensei pedig a metabolikus szindróma fenotípus valamint az egyes komponensek inzulin-rezisztenciával való kapcsolatát igazolják. Az egyes anyagcsere paraméterek kapcsolata az inzulin-rezisztenciával azonban nem tekinthető egyenértékűnek, és vélhetően a testsúllyal, a derékbőrséggel és a vérzsírok szintjével a legkifejezettebb. Ráadásul, ahogyan Cheal és mtsai. is hangsúlyozzák, különbséget kellene tenni az ok és okozati paraméterek között, amelyek viszont általában a diagnosztikai kritérium

4. táblázat. A QUICKI illetve SSPG révén megítélt inzulin-rezisztencia és a metabolikus paraméterek kapcsolata

	IRI		SSPG, Abbasi et al.	
	ρ	p^*	ρ	p^{**}
BMI	0,52	<0,0001	0,56	<0,0001
T	0,501	<0,0001	-	-
FG	0,641	<0,0001	0,35	<0,0001
FI	0,949	<0,0001	-	-
TG	0,428	<0,0001	0,59	<0,0001
HDL-C	-0,340	<0,0001	-0,41	<0,0001
SBP	0,276	<0,0001	0,36	<0,0001
DBP	0,410	<0,0001	0,43	<0,0001

(* - Spearman-teszt, ** - Pearson-teszt)

3. táblázat. Az IDF rendszer jellemzői az inzulin-rezisztencia megítélés szempontjából

	Érték	CI 95%
Érzékenység (Sensitivity)	0,5000	0,4083-0,5917
Specifitás (Specificity)	0,8621	0,7465-0,9385
Pozitív prediktív érték (Positive Predictive Value)	0,8841	0,7844-0,9486
Negatív prediktív érték (Negative Predictive Value)	0,4505	0,3563-0,5478
Valószínűségi hányados (Likelihood ratio)	3,625	

rendszerek egyenértékű komponensei [4].

Mindezek, valamint az inzulin-érzékenységi indexek normális megoszlása mindkét vizsgálati csoportban és a görbe jobbra tolódása a betegeknél (1. ábra) a metabolikus szindróma és inzulin-rezisztencia nem kötelező és kizáró jellegű, de egyértelmű kapcsolatát igazolják, az ok-okozati összefüggés tisztázása nélkül.

Az új IDF rendszer és inzulin-rezisztencia kapcsolatot vizsgáló tanulmányt az irodalomban nem találtunk. Eredményeink viszont hasonlatosak az inzulin-rezisztencia és egyéb, régebben bevezetett diagnosztikai rendszerek kapcsolatához, így az inzulin-rezisztencia és metabolikus szindróma jelentős társulása mellett, a metabolikus szindróma diagnosztizálására használt módszerek specificitása és pozitív prediktív értéke mérsékelt, de érzékenysége nem megfelelő az inzulin-rezisztens állapot azonosítására. Az EGIR, NCEP-ATPIII és WHO által javasolt diagnosztikai rendszert használva az érzékenységi együttható 46-64% míg a specificitás 76-85% között változik [4], hasonlóan a vizsgálatunkban az IDF rendszer esetében kapott 50%-os szenszibilitáshoz és 85%-os specificitáshoz. Az éhomi vércukorszint lecsökkentett küszöbértéke ellenére alacsony érzékenység a kontroll csoport viszonylag előrehaladott korával állhat kapcsolatban, akiknél az inzulin-érzékenység korral járó progresszív tünetmentes csökkenése feltételezhető, illetve, ahogyan azt egyes szerzők állítják, a kóros éhomi vércukorszint inkább az elválasztás elégtelenségét és kevésbé a szövetek inzulin-rezisztenciáját jelzi, így nem javítja az inzulin-rezisztencia megítélésének érzékenységet [14]. Úgy tartják, hogy az alapul vett paramétereknek megfelelően, az EGIR és WHO által javasolt diagnosztikai módszerek jobban azonosítják az inzulin-rezisztens állapotot, míg a NCEP – ATPIII rendszer inkább a cukorbetegség fokozott kockázatát jelzi [4, 6, 11].

Következtetések

Az IRI hányados számítása hasznos és egyszerű módszer az inzulin-érzékenység csökkenésének megítélésére, főként epidemiológiai vizsgálatokban. A tanulmányozott populációban az IRI enyhe, de statisztikailag szignifikáns korrelációt mutat az IDF rendszerbe foglalt anyagcsere paraméterekkel. Az IRI értékek megoszlása és szélső értékei a metabolikus szindróma és inzulin-rezisztencia gyakori, de nem kötelező jellegű társulását mutatja, és ezáltal a metabolikus szindróma fenotípus heterogenitását jelzi. A szindróma jelenlétének megállapítása az IDF javaslatai alapján az inzulin-rezisztencia azonosításának jó pozitív prediktív értékű módja, azonban hangsúlyoznunk kell, hogy mindezen diagnosztikai módszerek elsődleges célja a cukorbetegség és érelmeszesedés kockázatának felismerése, és nem az inzulin-érzékenység megítélése, amelyben használatuk korlátozott.

Irodalom

1. Abbasi F., Reaven G.M. - *Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans*, Metabolism, 2002, 51:235–237.
2. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. - *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*, Diabetes Care, 2000, 23:57–63.
3. Castillo M.J. - *Simple assessment of insulin sensitivity and secretion*, J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:4396–4402.
4. Cheal K.L., Abbasi F., Lamendola C. et al. - *Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome*, Diabetes, 2004, 53:1195–1200.
5. Fukushima M., Taniguchi A., Sakai M. et al. - *Assessment of insulin sensitivity from a single sample*, Diabetes Care, 2000, 23:1434–1435.
6. Hanson R.L., Pratley R.E., Bogardus C. et al. - *Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies*, Am J Epidemiol, 2000, 151:190–198.
7. International Diabetes Federation. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*, IDF, 2005, http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
8. 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.
9. Komshian H.Y., Carantoni M., Abbasi F. et al. - *Relationships between several estimates of insulin resistance and quantification of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers*, Diabetes Care, 2000, 23:171–175.
10. Mather K.J., Hunt A.E., Steinberg H.O. et al. - *Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications*, J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:5457–5464.
11. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I. et al. - *Diagnosing insulin resistance in the general population*, Diabetes Care, 2001, 24: 460–464.
12. Quon M.J. - *QUICKI Is a Useful and Accurate Index of Insulin Sensitivity*, J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2):949–950.
13. Rabasa-Lhoret R., Bastard J.P., Jan V. et al. - *Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states*, J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:4917–4923.
14. Tai E.S., Goh S.Y., Lee J.J. et al. - *Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease*, Diabetes Care, 2004, 27:1728–1734.
15. Robbins D.C., Andersen L., Bowsher R. et al. - *Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay*, Diabetes, 1996, 45(2):242–256