

Izabela Monika Kokot<sup>1</sup>, Lilla Pawlik-Sobecka<sup>1</sup>, Sylwia Płaczkowska<sup>1</sup>,  
Małgorzata Żółcińska-Wilczyńska<sup>2</sup>, Agnieszka Piwowar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>NZOZ Centrum Opieki Diabetologiczno-Endokrynologicznej we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

# Wskaźniki insulinooporności u młodych kobiet z prawidłową masą ciała w korelacji z ilością i dystrybucją tkanki tłuszczowej — badanie pilotażowe

The relationship between total body fat and distribution of body fat mass and markers of insulin resistance in young women with normal weight — a pilot study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kokot IM, Pawlik-Sobecka L, Płaczkowska S, Żółcińska-Wilczyńska M, Piwowar A. The relationship between total body fat and distribution of body fat mass and markers of insulin resistance in young women with normal weight — a pilot study. *Clin Diabet* 2016; 5, 2: 41–48.  
DOI: 10.5603/DK.2016.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie.** Ilość i dystrybucja tkanki tłuszczowej to czynniki ściśle związane z rozwojem oporności tkanek na insulinę, w tym również u osób z prawidłowymi masą ciała i wskaźnikiem masy ciała (BMI).

**Cele.** Celem badań było określenie zależności pomiędzy wskaźnikami insulinooporności a wybranymi parametrami dystrybucji tkanki tłuszczowej u potencjalnie zdrowych młodych kobiet ze wskaźnikiem masy ciała poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Pacjenci i metody.** Badana grupa składała się z 36 kobiet ze wskaźnikiem masy ciała poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>, u których przeprowadzono następujące pomiary antropometryczne: wzrost, masa ciała, obwód talii, obwód bioder oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi. Dokonano segmentowego pomiaru składu ciała za pomocą metody impedancji bioelektrycznej (BIA). Wykonano doustny test tolerancji glukozy (OGTT), podczas którego pobierano krew w 0., 60. i 120. minucie testu. W próbkach pobranych na czczo oznaczano stężenia glukozy, insuliny, C-peptydu, cholesterolu całkowitego, triglicerydów,

cholesterolu frakcji HDL oraz LDL. Obliczono wskaźniki insulinooporności: HOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%B, HOMA2-%S i wskaźnik insulina/glukoza (IRI/G).

**Wyniki.** U wszystkich badanych stwierdzono prawidłową tolerancję glukozy w 120. minucie testu OGTT, a także prawidłowe wartości wskaźnika insulina/glukoza. Dla parametrów takich jak cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL i LDL, triglicerydy oraz białko CRP nie wykazano żadnej wartości przekraczającej przedział wartości referencyjnych. Stężenie C-peptydu w sposób istotny wiązało się z bezwzględną wartością tkanki tłuszczowej ( $r = 0,532$ ;  $p = 0,001$ ) oraz ilością tułowiowej tkanki tłuszczowej ( $r = 0,471$ ;  $p = 0,004$ ).

**Wnioski.** U młodych kobiet bez otyłości wydaje się zasadne oznaczenie stężenia glukozy i C-peptydu podczas określania możliwości wystąpienia insulinooporności, z równoczesnym weryfikowaniem całkowitej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz tułowiowej tkanki tłuszczowej.

**Słowa kluczowe:** insulinooporność, masa tkanki tłuszczowej, impedancja bioelektryczna

## ABSTRACT

**Introduction.** Total body fat and body fat distribution are factors closely associated with development of insulin resistance, including subjects with normal body weight and BMI (body mass index).

Adres do korespondencji:

mgr Izabela Monika Kokot

Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

e-mail: [izabela.kokot@umed.wroc.pl](mailto:izabela.kokot@umed.wroc.pl)

Nadesłano: 01.10.2015

Przyjęto do druku: 01.02.2016

**Objectives.** The objective of the study was to determine relation between insulin resistance index and selected parameters of body fat distribution in potentially healthy young females with body mass index below 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Material and methods.** Study group consisted of 36 women with a BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, who underwent anthropometric measurements, i.e.: height, weight, waist circumference, hip circumference and blood pressure measurement. The segmental body composition was measured by the use of the bioelectric impedance analysis (BIA). Moreover, oral glucose tolerance test (OGTT) was performed with blood collection in 0, 60 and 120 minute of the test. The fasting samples were used for determination of concentrations of glucose, insulin, C-peptide, a total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol. The following insulin resistance indices were calculated: HOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%B, HOMA2-%S and IRI/G.

**Results.** All the volunteers presented normal glucose tolerance in 120 minute of the OGTT test, as well as normal values of IRI/G index. Moreover, for such parameters as: total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides and CRP no values outside the reference range were found. C-peptide concentration was found to be significantly correlated with total body fat ( $r = 0.532$ ;  $p = 0.001$ ) and trunk fat mass ( $r = 0.471$ ;  $p = 0.004$ ).

**Conclusions.** In the young, non-obese women it seems to be justified to test concentration of glucose and C-peptide while assessing potential insulin resistance with simultaneous examination of the total and trunk body fat.

**Key words:** insulin resistance, body fat weight, bioelectric impedance

## Wstęp

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat prowadzono wiele badań dotyczących określenia szczegółowych kryteriów, dzięki którym można ocenić możliwość wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy oraz zespołu metabolicznego [1–3]. Problem wymienionych zaburzeń dotyczy głównie krajów rozwiniętych i rozwijających się, w których odnotowuje się największy wzrost zachorowań bezpośrednio związanych z rosnącą liczbą osób otyłych. Nadmierna masa ciała spowodowana zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w części brzusznej, stanowi główną przyczynę rozwoju oporności tkanek na insulinę [4]. Zależność tę obserwuje się również u osób z prawidłowymi masą ciała i wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), co wskazuje, że dystrybucja tkanki tłuszczowej

ma kluczowe znaczenie w rozwoju zaburzeń metabolicznych [5–7] u coraz młodszych osób [8]. Insulinooporność może być również jednym z czynników związanych z zaburzeniami rozrodu, w tym ryzyka wystąpienia spontanicznych poronień [9, 10]. Oporność tkanek na insulinę stwierdza się nie tylko u kobiet z nadwagą, otyłych czy chorujących na zespół policystycznych jajników [11], ale także u potencjalnie zdrowych kobiet z prawidłową wartością BMI [10].

„Złotym standardem” w ocenie insulinooporności jest metoda klamry euglikemicznej, która jest badaniem trudnym technicznie i bardzo obciążającym organizm. W warunkach klinicznych stosuje się ją rzadko, głównie ze względu na trudności przeprowadzenia badania i jego wysoki koszt. W praktyce najczęściej stosuje się pośrednie metody oceny insulinooporności polegające na oznaczaniu stężeń glukozy oraz insuliny na czczo lub w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Jednym ze wskaźników insulinooporności jest iloraz stężenia insuliny do stężenia glukozy w warunkach na czczo, czyli tak zwany wskaźnik IRI/G (*fasting insulin/glucose*). Najczęściej jednak stosuje się wskaźnik HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), również wyliczany na podstawie stężeń insuliny i glukozy na czczo [4]. Można również użyć tak zwanego wskaźnika HOMA2-IR, wskaźnika funkcji komórek  $\beta$  HOMA-%B (*homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function*) i wskaźnika insulinooporności HOMA-%S (*homeostasis model assessment of insulin sensitivity*), które wylicza się za pomocą ogólnodostępnego kalkulatora HOMA2. Do oceny insulinooporności wykorzystuje się również oznaczanie stężenia C-peptydu. Coraz większa liczba badaczy zwraca uwagę na zasadność stosowania tej metody, zwłaszcza u młodych osób [12].

Badanie ilości i rozłożenia tkanki tłuszczowej stało się na tyle ważne klinicznie, że Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) w „platynowym standardzie” dodatkowych badań powiązanych z zespołem metabolicznym zaleca wykonanie analizy składu masy ciała i dystrybucji tkanki tłuszczowej za pomocą metody dwuwiązkowej absorpcjometrii promieni rentgenowskich — DEXA lub tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego [13]. Metody te, choć bardzo dokładne, nie są powszechnie dostępne, wiążą się bowiem z wysokimi kosztami oraz narażają pacjenta na skutki promieniowania [14]. Istnieje jeszcze kilka technik pomiaru składu ciała i oceny ilości tkanki tłuszczowej, wśród których obecnie najpowszechniej stosowaną jest analiza impedancji bioelektrycznej (BIA, *bioelectrical impedance analysis*). Badanie składu ciała tą metodą jest bezpieczne i można je przeprowadzać praktycznie niezależnie

od stanu zdrowia, wieku czy płci badanego. Ta prosta i małoinwazyjna metoda, a jednocześnie wysoce powtarzalna, polega na przepływie prądu elektrycznego o niskim natężeniu i ocenie oporności poszczególnych tkanek. Z klinicznego punktu widzenia systematyczna kontrola składu ciała umożliwia skuteczny monitoring aktywności fizycznej, stosowanej diety czy prowadzonej terapii [15–17]. Dodatkowe zalety BIA to krótki czas analizy, a także łatwy w obsłudze, zazwyczaj przenośny, sprzęt [15].

W Polsce otyłość jest stwierdzana już u co piątej młodej osoby i liczba ta wciąż wzrasta. Wiąże się to głównie ze zmianą stylu życia, stosowaniem wysokokalorycznej diety, rozwojem społecznym i ekonomicznym. Ze względu na globalny problem na całym świecie prowadzone są działania prewencyjne mające na celu ograniczenie rozwoju otyłości, zwłaszcza wśród młodych osób. W światowej literaturze istnieje jednak niewiele danych dotyczących wskaźników insulinooporności w grupie wiekowej młodych osób z prawidłową masą ciała, które mogłyby okazać się cenne w profilaktyce chorób cywilizacyjnych, wynikających ze wzrostu tkanki tłuszczowej [18].

## Cel pracy

Celem badań było określenie zależności pomiędzy wskaźnikami insulinooporności a wybranymi parametrami rozłożenia tkanki tłuszczowej za pomocą metody BIA u potencjalnie zdrowych młodych kobiet z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>.

## Materiał i metody

### Charakterystyka badanej grupy

Badaną grupę stanowiło 36 młodych kobiet, studentek Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w wieku od 20 do 23 lat, z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>, które w wywiadzie nie zgłaszały aktualnych problemów zdrowotnych, długotrwałego przyjmowania leków oraz nałogów. Żadna z nich nie zgłaszała w wywiadzie także rodzinnego obciążenia chorobami metabolicznymi. Ochotniczki zostały zapoznane z celem badań oraz formą ich przeprowadzenia, wszystkie wyraziły pisemną zgodę na ich realizację.

### Badanie przedmiotowe

Kobiety zgłaszały się na badania na czczo, w godzinach porannych pomiędzy 7:30 a 8:30, do Diagnostycznego Laboratorium Dydaktycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Po wypełnieniu ankiety przeprowadzono badanie przedmiotowe, podczas którego wykonywano pomiary antropometryczne, takie jak wzrost, masa ciała, obwód talii (WC, *waist circumference*), obwód bioder oraz wartość ciśnienia tętniczego

krwi. Wzrost, WC i bioder mierzono z dokładnością do 0,5 cm. Obwód talii mierzono w połowie odległości pomiędzy talerzem biodrowym a brzegiem dolnego żebra, natomiast obwód bioder — w miejscu największego obwodu uda. Pomiary masy ciała przeprowadzano przy użyciu wagi lekarskiej, badane wchodziły na wagę bez obuwia oraz odzieży wierzchniej. Ciśnienie tętnicze mierzono dwukrotnie sfigmomanometrem, w warunkach spoczynkowych; do analizy statystycznej stosowano wartości uśrednione. Ponadto dla każdej osoby wyliczono wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist to hip ratio*) oraz BMI.

### Analiza składu ciała

W celu pomiaru segmentowego składu ciała korzystano z analizatora Tanita Model BC 418 MA, który dzięki zastosowaniu 8 elektrod pozwala na dokładne oszacowanie ilości tkanki tłuszczowej i mięśniowej w poszczególnych segmentach ciała, a zwłaszcza tkanki tłuszczowej umiejscowionej we wnętrzu jamy brzusznej. Do analizy statystycznej wykorzystano wartości całkowitej ilości tkanki tłuszczowej (FM, *fat mass*), tułowiowej tkanki tłuszczowej (TFM, *trunk fat mass*), ilości wody w organizmie (TBW, *total body water*), masy mięśniowej (MM, *muscle mass*) oraz masy beztłuszczowej (FFM, *fat-free mass*) (tab. 1).

### Badania laboratoryjne

Wszystkim badanym w warunkach na czczo pobierano krew żylną na wersenian trójpotasowy (K<sub>3</sub>EDTA, *tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid*) — w celu uzyskania osocza, oraz stosowano aktywator krzepnięcia — w celu uzyskania surowicy. Następnie u kobiet, u których stężenie glukozy na czczo w osoczu wynosiło mniej niż 126 mg/dl, wykonywano doustny test obciążenia 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Kolejne próbki pobierano w 60. i 120. minucie testu.

W próbkach pobranych na czczo oznaczano stężenia glukozy, insuliny, C-peptydu, cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), triglicerydów (TG, *triglycerides*), cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) oraz LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*). W próbkach krwi pobranych w 60. i 120. minucie testu OGTT oznaczano stężenia glukozy i insuliny.

Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej oznaczono za pomocą kolorymetrycznej metody enzymatycznej GOD-POD (Glucose GOD-POD, Thermo Fisher Scientific Inc., Vantaa, Finland); metodą kolorymetryczną posłużono się również do oznaczenia TG (Thermo Fisher Scientific Inc., Vantaa, Finland), TC (Thermo Fisher Scientific Inc., Vantaa, Finland) i HDL-C (Thermo

**Tabela 1. Charakterystyka antropometryczna oraz parametry składu ciała badanej grupy**

Parametr	Mediana	Q1-Q3
<b>Dane antropometryczne</b>		
Wzrost [cm]	165,0	163,5–175,5
Masa ciała [kg]	54,6	51,9–61,2
Wiek (lata)	22	21–23
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	110	105–117
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	70	67–75
Obwód pasa [cm]	72,0	69,0–78,5
Obwód bioder [cm]	93,2	89,5–97,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	20,2	19,3–21,9
WHR	0,78	0,76–0,82
<b>Parametry składu ciała</b>		
Całkowita ilość tkanki tłuszczowej [kg]	12,3	10,4–16,6
Całkowita ilość tkanki tłuszczowej (%)	23,0	20,6–27,2
Całkowita ilość wody [kg]	31,2	29,6–33,5
Całkowita ilość wody (%)	56,4	53,2–58,2
Masa mięśniowa [kg]	40,4	38,2–43,5
Masa mięśniowa (%)	73,2	68,8–75,4
Beztłuszczowa masa ciała [kg]	42,6	40,3–45,8
Beztłuszczowa masa ciała (%)	76,9	72,5–79,4
Tułowiowa tkanka tłuszczowa [kg]	5,8	4,4–8,5
Tułowiowa tkanka tłuszczowa (%)	10,6	8,8–13,9

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist to hip ratio*) — wskaźnik talia-biodro; Q1-Q3 — kwartyle 1-3

Fisher Scientific Inc., Vantaa, Finland), natomiast LDL-C wyliczono ze wzoru Friedewalda. Insulinę i C-peptyd oznaczono metodą immunoenzymatyczną (DRG Insulin i C-Peptide ELISA Kit, DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany). Charakterystykę metaboliczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 2.

Do wszystkich użytych testów zastosowano odpowiednie materiały kontrolne.

### Wskaźniki insulinooporności

Wskaźnik HOMA-IR wyliczono na podstawie stężenia insuliny i glukozy na czczo według wzoru:

$$\text{HOMA-IR} = \text{stężenie glukozy na czczo [mmol/l]} \times \text{stężenie insuliny na czczo [\mu\text{IU/ml}]/22,5$$

W badaniu wykorzystano również zmodyfikowane przez Levy'ego i wsp. wskaźniki HOMA2-IR, HOMA2-%B oraz HOMA2-%S, które wyliczono za pomocą kalkulatora HOMA2 dostępnego na stronie internetowej Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism (<https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>). Określono również iloraz stężenia insuliny [ $\mu\text{IU/ml}$ ] i glukozy [mg/dl] na czczo — wskaźnik IRI/G.

**Tabela 2. Charakterystyka metaboliczna uczestników badania**

Parametr	Mediana	Q1-Q3
<b>Parametry gospodarki węglowodanowej</b>		
Glukoza na czczo [mmol/l]	5,1	4,9–5,4
Glukoza 60' [mmol/l]	5,3	4,6–6,4
Glukoza 120' [mmol/l]	5,1	4,4–5,9
Insulina na czczo [ $\mu\text{IU/ml}$ ]	10,8	9,2–14,0
[pmol/l]	65	55–84
Insulina 60' [ $\mu\text{IU/ml}$ ]	55,5	34,4–84,3
[pmol/l]	333	206–506
Insulina 120' [ $\mu\text{IU/ml}$ ]	44,3	28,5–67,6
[pmol/l]	266	171–406
C-peptyd [nmol/l]	1,16	0,60–1,69
<b>Pośrednie wskaźniki insulinooporności</b>		
IRI/G	0,1	0,1–0,2
HOMA-IR	2,4	2,1–3,2
HOMA2-IR	1,4	1,2–1,8
HOMA2-%B	124,5	102,6–137,4
HOMA2-%S	72,1	55,2–84,6
<b>Parametry gospodarki lipidowej</b>		
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,30	3,78–4,87
HDL-C [mmol/l]	1,53	1,42–1,71
LDL-C [mmol/l]	2,49	1,94–2,74
TG [mmol/l]	0,70	0,60–1,17
CRP [mg/l]	0,7	0,2–1,7

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; HOMA-IR — *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; HOMA2-IR — *Homeostasis Model Assessment, version 2*; HOMA2-%B — *Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell Function*; HOMA2-%S — *Homeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity*; IRI/G (*fasting insulin/glucose*) — wskaźnik insuliny/glukoza; Q1-Q3 — kwartyle 1 i 3

### Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano oprogramowanie Statistica 10 (StatSoft, Tulsa, Stany Zjednoczone). Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka oraz testu jednorodności wariancji Levene'a. W celu określenia zależności pomiędzy analizowanymi parametrami zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona — dla parametrów z rozkładem normalnym lub rang Spearmana — w przypadku braku rozkładu normalnego zmiennych. W procedurach weryfikacyjnych przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

Z uwagi na fakt, że większość parametrów nie wykazywała rozkładu normalnego wyniki zostały przedstawione jako mediana oraz zakres pomiędzy pierwszym i trzecim kwartylem (Q1-Q3).

### Wyniki

Charakterystykę antropometryczną oraz wartości rozkładu masy ciała badanych przedstawiono w tabeli 1.

Całkowita masa tkanki tłuszczowej dla 25.–75. percentyla w przebadanej grupie mieściła się w zakresie 10,4–16,6 kg, natomiast względną wartość tkanki tłuszczowej przekraczającą dopuszczalny odsetek dla wieku i płci (> 30%) zaobserwowano u 3 kobiet (8,3%) pomimo prawidłowych wartości BMI (mediana 20,2, przy czym wartość maksymalna wyniosła 24,6). Otyłość centralną, mierzoną jako obwód pasa co najmniej 80 cm, stwierdzono u 22,2% kobiet. Wszystkie parametry rozkładu tkanki tłuszczowej (zarówno wartości względne, jak i bezwzględne) w sposób istotny korelowały z obwodem pasa, przy czym najbardziej znamienne współczynniki korelacji zaobserwowano w przypadku TFM (WC vs. TFM  $r = 0,657$ ,  $p < 0,001$ ).

W tabeli 2 przedstawiono charakterystykę metaboliczną badanej grupy oraz najczęściej stosowane wskaźniki insulinooporności. W warunkach podstawowych stężenia glukozy oraz insuliny mieściły się w przedziałach wartości referencyjnych, przy czym dla glukozy były to wartości tak zwane wysokie prawidłowe (> 4,9 mmol/l), natomiast u 21 kobiet (58,3%) wykazano podwyższone stężenie C-peptydu na czczo (> 1,06 nmol/l), w tym u 3 powyżej 3,31 nmol/l. Z kolei dla parametrów takich jak TC, HDL-C, LDL-C, TG oraz białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) nie wykazano wartości przekraczających dopuszczalny zakres stężeń. U wszystkich kobiet stwierdzono prawidłową tolerancję glukozy w 120. minucie testu OGTT [19], a także prawidłowe wartości wskaźnika IRI/G. Co ciekawe, zaobserwowano stosunkowo wysoką medianę wskaźnika HOMA-IR, która wyniosła 2,4, przy czym stwierdzono, że u wszystkich badanych funkcja komórek  $\beta$  trzustki była prawidłowa (HOMA2-%B). Mediana wskaźnika insulinooporności HOMA2-%S wyniosła 72,1.

Zaskakujące, że stężenie glukozy na czczo było ujemnie skorelowane z FM ( $r = -0,404$ ;  $p = 0,015$ ), a także z wartością bezwzględną TFM ( $r = -0,417$ ;  $p = 0,012$ ). Z kolei stężenie C-peptydu znamienne korelowało z bezwzględną wartością FM ( $r = 0,532$ ;  $p = 0,001$ ) oraz z TFM ( $r = 0,471$ ;  $p = 0,004$ ) (ryc. 1). Ponadto zaobserwowano zależność między względną wartością FM a stężeniem C-peptydu ( $r = 0,362$ ;  $p = 0,030$ ), na podobnym poziomie TFM korelował z HOMA2-%B ( $r = 0,356$ ;  $p = 0,033$ ). Dla stężenia insuliny w żadnym punkcie testu OGTT nie zaobserwowano korelacji z parametrami tkanki tłuszczowej, zarówno wartościami względnymi jak i bezwzględnymi (tab. 3).

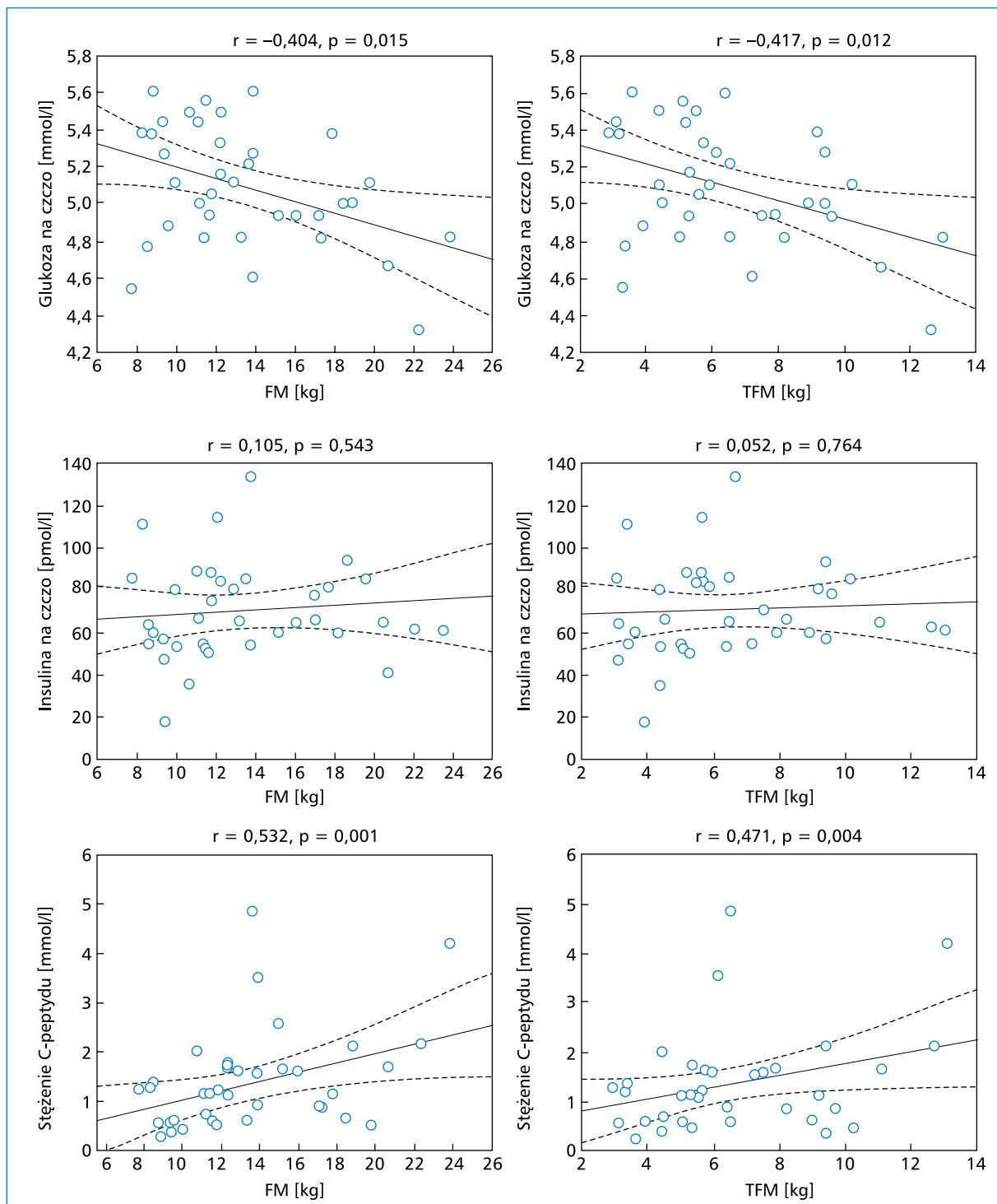
## Dyskusja

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) kładzie duży nacisk na profilaktykę chorób cywilizacyjnych, które są następstwem rozwoju oporności tkanek na insulinę, w tym cukrzycy, chorób

sercowo-naczyniowych oraz zespołu metabolicznego [1, 2]. Mimo to w bazach danych takich jak PubMed można znaleźć niewielką liczbę artykułów dotyczących młodych, potencjalnie zdrowych osób, u których weryfikowano możliwość wystąpienia insulinooporności w korelacji z wybranymi parametrami tkanki tłuszczowej [20]. W zespole policystycznych jajników insulinooporność u szczupłych kobiet dotyczy 30% przypadków, natomiast u kobiet otyłych wartość ta sięga już 80%. Z tej przyczyny stałe kontrolowanie ilości i dystrybucji tkanki tłuszczowej w korelacji ze wskaźnikami oceniającymi stopień oporności tkanek na insulinę wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla kobiet w wieku rozrodczym [9].

Uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju insulinooporności jest wzrost całkowitej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie, a zwłaszcza w części brzusznej [21, 22]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat wykazano, że otyłość centralna stanowi lepszy wskaźnik predykcyjny rozwoju insulinooporności niż powszechnie stosowany BMI. Wskazuje się, że ocena otyłości centralnej, mierzonej jako obwód pasa, powinna być stosowana w praktyce klinicznej przy ocenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, nawet u osób z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup> [23]. Obwód pasa jako kryterium rozpoznawania zespołu metabolicznego ulega ciągłej ewaluacji, stając się coraz bardziej rygorystycznym parametrem, ustalonym odrębnie dla każdej populacji. Obecnie dla Europejki według kryteriów IDF wartość ta wynosi co najmniej 80 cm [1, 13]. W grupie kobiet biorących udział w opisanym tutaj badaniu mediana WC wynosiła 72 cm, a otyłość brzuszna (*central obesity*) mierzona według obwodu pasa stwierdzono u 8 kobiet (22,2%), przy czym należy podkreślić, że wartość maksymalna obwodu pasa wynosiła 89 cm. Pomimo małej liczebności grupy wyniki są porównywalne z wartościami uzyskanymi przez Miazgowskiego i wsp. (26,2%), którzy przeprowadzili badania w grupie 145 młodych Polek [22].

W praktyce lekarskiej powszechnie stosowanym parametrem określającym szacunkową ilość tkanki tłuszczowej jest nadal wskaźnik BMI, choć ma on pewne ograniczenia. Jego główny mankament polega na braku rozróżnienia pomiędzy tkanką tłuszczową a masą mięśniową [23, 24] oraz nie wnosi żadnych informacji dotyczących dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie [25]. Z tego względu coraz częściej zaleca się wykonywanie pomiaru składu ciała różnymi metodami, w tym ogólnie dostępnymi takimi jak BIA. W niniejszym badaniu również zaobserwowano silną korelację pomiędzy BMI a FM ( $r = 0,756$ ;  $p < 0,001$ ) oraz ujemną zależność pomiędzy BMI a MM ( $r = -0,764$ ;  $p < 0,001$ ). Dokładne oszacowanie ilości FM i MM w poszczególnych segmentach ciała, a zwłaszcza tkanki tłuszczowej trzewnej umiejscowionej we wnętrzu jamy brzusznej,



**Rycina 1.** Wykresy rozrzutu dla glukozy, insuliny oraz C-peptydu w warunkach na czczo, w korelacji z całkowitą masą tkanki tłuszczowej (FM) [kg] i tułowiową tkanką tłuszczową (TFM) [kg]

umożliwia precyzyjne określenie ryzyka zdrowotnego związanego z rozwojem insulinooporności tkanek.

W praktyce klinicznej powszechnie stosowanymi laboratoryjnymi wskaźnikami insulinooporności są równocześnie oznaczane stężenia glukozy oraz insuliny, w warunkach podstawowych lub podczas testów

czynnościowych, głównie OGTT. Z oznaczonych wartości można wyliczyć tak zwane pośrednie wskaźniki insulinooporności. Najprostszym jest iloraz stężenia insuliny [mIU/l] do stężenia glukozy [mg/dl] we krwi na czczo — IRI/G. Wartością decyzyjną przemawiającą za insulinoopornością jest wartość wskaźnika IRI/G

Tabela 3. Korelacje pomiędzy całkowitą masą tkanki tłuszczowej w organizmie (FM) i tułowiową tkanką tłuszczową (TFM), a wskaźnikami oporności tkanek na insulinę

Parametr	FM				TFM			
	[kg]		(%)		[kg]		(%)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Glukoza na czczo	<b>-0,404</b>	<b>0,015</b>	-0,236	0,166	<b>-0,417</b>	<b>0,012</b>	-0,322	0,055
Glukoza 60'	-0,149	0,386	-0,184	0,282	-0,297	0,078	-0,262	0,123
Glukoza 120'	-0,075	0,665	-0,127	0,459	-0,203	0,234	-0,193	0,260
Insulin na czczo	0,105	0,543	0,187	0,275	0,052	0,764	0,187	0,276
Insulina 60'	-0,003	0,987	-0,027	0,874	-0,120	0,485	-0,085	0,622
Insulina 120'	-0,040	0,819	0,254	0,134	-0,136	0,431	0,267	0,116
Wskaźnik IRI/G	0,299	0,077	-0,048	0,780	0,270	0,111	-0,108	0,530
HOMA-IR	0,116	0,499	0,103	0,548	0,091	0,596	0,085	0,623
HOMA-%S	-0,203	0,234	-0,169	0,325	-0,167	0,332	-0,156	0,364
HOMA-%B	<b>0,396</b>	<b>0,017</b>	0,327	0,052	<b>0,363</b>	<b>0,029</b>	<b>0,356</b>	<b>0,033</b>
HOMA2-IR	0,219	0,199	0,175	0,307	0,170	0,323	0,166	0,335
C-peptyd	<b>0,532</b>	<b>0,001</b>	<b>0,362</b>	<b>0,030</b>	<b>0,471</b>	<b>0,004</b>	0,314	0,062

Dla parametrów z rozkładem normalnym zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona, w przypadku braku rozkładu normalnego zmiennych — rang Spearmana. IRI/G (*fasting insulin/glucose*) — wskaźnik insulina/glukoza; HOMA-IR — *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; HOMA-%S — *Homeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity*; HOMA-%B — *Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell Function*; HOMA2-IR — *Homeostasis Model Assessment, version 2*

powyżej 0,3 [26]. W przedstawionej grupie badanych u wszystkich uczestniczek wartości wskaźnika IRI/G były prawidłowe. Nie stwierdzono również żadnej istotnej korelacji wskaźnika IRI/G z FM ani z TFM.

Kolejnym pośrednim wskaźnikiem insulinooporności jest matematyczny model HOMA-IR, oceniający zależność pomiędzy wytwarzaniem glukozy w wątrobie a funkcją komórek  $\beta$  trzustki, regulujących stężenia glukozy i insuliny. Wskaźnik HOMA-IR odzwierciedla głównie stan wrażliwości na insulinę w warunkach na czczo oraz w ograniczonym stopniu możliwość oceny insulinooporności w okresie poposiłkowym [27]. Matthews i wsp. [28] wykazali silną zależność pomiędzy wskaźnikiem HOMA-IR a indeksem insulinooporności uzyskanym z wykorzystaniem kłamy euglikemiczno-hiperinsulinemicznej, która jest uznawana za „złoty standard” w ocenie insulinooporności. Z uwagi na złożoność i inwazyjność tej metody oraz wysokie koszty procedury nie powinno się jej stosować w badaniach epidemiologicznych, dlatego w rutynowej diagnostyce wykorzystuje się pośrednie wskaźniki insulinooporności, w tym HOMA-IR [29]. Wartość wskaźnika HOMA-IR dla młodych zdrowych osób z prawidłową masą ciała w warunkach idealnych powinna wynosić 1,0. Jednak wskaźnik ten zależy od wielu czynników, między innymi od wieku, płci, rasy czy ilości tkanki tłuszczowej, stąd trudności w określeniu wartości odcięcia HOMA-IR, które są wyznaczane dla każdej populacji [30]. Poza tym parametr ma pewne ograniczenia kliniczne,

zwłaszcza u osób z upośledzoną tolerancją glukozy [27]. Dla populacji polskiej wartość odcięcia wskaźnika HOMA-IR określiła między innymi Szurkowska i wsp., wyznaczając wartość, przy której można zdiagnozować insulinooporność jako górny kwartył rozkładu w populacji z prawidłową tolerancją glukozy i masą ciała — HOMA-IR powyżej 2,1 [31]. Z kolei Żyła [30] przyjęła wartość co najmniej 2,5. Przyjmując tę drugą wartość odcięcia, insulinooporność można byłoby stwierdzić u ponad 47% osób biorących udział w opisywanym badaniu. Zakładając jednak, że badaną grupę stanowiły potencjalnie zdrowe osoby o prawidłowej masie ciała oraz przyjmując za punkt odcięcia diagnozowania insulinooporności na podstawie wskaźnika HOMA-IR górny kwartył, to w przedstawionej grupie wartość ta wynosiłaby co najmniej 3,2. Jest to wartość bliska Q3 dla całej grupy badanej przez Szurkowską i wsp., co znacznie przesuwając wartość odcięcia rozpoznawania insulinooporności dla uczestniczek opisanego badania.

Wszystkie przebadane kobiety cechowały się prawidłową ilością tkanki tłuszczowej dla swojej płci, wieku i grupy etnicznej. Z wiekiem ilość tkanki tłuszczowej w organizmie wzrasta. Mediana wieku osób biorących udział w niniejszym badaniu była o 10 lat niższa od mediany w grupie badanej przez Miazgowskiego i wsp. [22], i pomimo porównywalnych wartości BMI oraz masy beztłuszczowej (tzw. *lean mass*, tu FFM), masa tkanki tłuszczowej w opisywanej tutaj grupie jest niższa. Może to wynikać również z zastosowane-

go w niniejszym badaniu sprzętu i jego dokładności w porównaniu z metodą referencyjną [15].

Interesujący wydaje się fakt, że TFM ujemnie korelowała ze stężeniem glukozy na czczo ( $r = -0,417$ ;  $p = 0,014$ ). U ochotniczek biorących udział w badaniu wykazano prawidłowe wartości glukozy na czczo, lecz były to wartości wysokie (mediana 5,1 mmol/l). Nie wykazano jednak zależności dla insuliny na czczo ani innych wskaźników insulinooporności w stosunku do TFM. Z kolei analizując stężenie C-peptydu z całkowitą ilością tkanki tłuszczowej w organizmie, wykazano znamienne dodatnią zależność ( $r = 0,532$ ;  $p = 0,005$ ). C-peptyd jest syntetyzowany przez komórki  $\beta$  trzustki, w ilościach ekwimolalnych w stosunku do insuliny, jednak ze względu na dłuższy czas połowicznego rozpadu w warunkach na czczo wartości C-peptydu we krwi są blisko 5-krotnie wyższe w porównaniu z insuliną. Oznaczanie C-peptydu określa aktualny stan funkcjonowania komórek  $\beta$  trzustki i jest bardzo użytecznym parametrem wykrywania jawnej insulinooporności [32]. Dlatego z diagnostycznego punktu widzenia u młodych potencjalnie zdrowych osób stężenie C-peptydu wydaje się bardziej adekwatnym parametrem oceniającym działanie komórek  $\beta$  trzustki niż insulina. Ponadto Min i wsp. wykazali, że jego stężenie jest lepszym markerem prognostycznym ryzyka powikłań choroby sercowo-naczyniowej i wieńcowej niż wartość HbA<sub>1c</sub> czy stężenie glukozy w warunkach na czczo [12].

Wyniki niniejszego badania, mimo że przeprowadzonego na stosunkowo małej grupie osób, wydają się na tyle obiecujące, że ich kontynuacja na większej liczbowo populacji osób młodych jest wysoce uzasadniona, szczególnie jeśli chodzi o określenie diagnostycznego znaczenia stężenia C-peptydu jako jednego z parametrów branych pod uwagę przy ocenie ryzyka rozwoju oporności tkanek na insulinę u młodych osób z prawidłową masą ciała.

## Wnioski

U młodych nieotyłych kobiet obserwuje się występowanie zależności między FM i TFM a stężeniem C-peptydu na czczo. Nie zaobserwowano takiej korelacji dla insuliny w stosunku do FM czy TFM, w żadnym z 3 oznaczonych punktów OGTT. Dlatego w celu oceny ryzyka rozwoju insulinooporności u osób młodych, oprócz rutynowo wykonywanych oznaczeń glikemii, wydaje się zasadne równoczesne oznaczanie stężenia C-peptydu oraz regularne weryfikowanie FM w organizmie, ze szczególnym uwzględnieniem TFM. Jak się okazuje, samo wyliczenie BMI może być zdecydowanie niewystarczającym parametrem oceny ryzyka kardio-metabolicznego u młodych kobiet, gdyż co piąta ochotniczka z prawidłowym BMI miała nieprawid-

łowy WC. A jak wynika z badania, to właśnie TFM w sposób istotny koreluje ze stężeniem C-peptydu. W dobie epidemii cukrzycy wczesne diagnozowanie nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej oraz określanie ryzyka rozwoju insulinooporności u młodych potencjalnie zdrowych osób odgrywa decydującą rolę w zapobieganiu rozwojowi chorób cywilizacyjnych.

## PIŚMIENNICTWO

- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. i wsp. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2000; 894: i–xii, 1–253.
- Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1066–1076.
- Szulińska M., Kujawska-Luczak M., Bogdański P., Pupek-Muszalik D. Wskaźnik insulinooporności M i wskaźnik IRI/G w ocenie insulinooporności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. *Arterial Hypertension* 2010; 14: 142–150.
- Abdullah A., Hasan H., Raigangar V., Bani-Issa W. C-peptide versus insulin: relationships with risk biomarkers of cardiovascular disease in metabolic syndrome in young arab females. *Int J. Endocrinol.* 2012; 2012: 420792.
- Gennarelli G., Rovei V., Novi R.F. i wsp. Preserved insulin sensitivity and beta-cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal-weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3381–3386.
- Bianco A., Pomara F., Thomas E. i wsp. Type 2 diabetes family histories, body composition and fasting glucose levels: a cross-section analysis in healthy sedentary male and female. *Iran J. Public Health* 2013; 42: 681–690.
- Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and sub-clinical chronic inflammation in non-diabetic adults. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6: 49.
- Ozegowska K.E., Pawelczyk L.A. The role of insulin and selected adipocytokines in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) — a literature review. *Ginekol. Pol.* 2015; 86: 300–304.
- Celik N., Evsen M.S., Sak M.E., Soyuncu E., Gul T. Evaluation of the relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss. *Ginekol. Pol.* 2011; 82: 272–275.
- Craig L.B., Ke R.W., Kutteh W.H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 487–490.
- Min J.Y., Min K.B. Serum C-peptide levels and risk of death among adults without diabetes mellitus. *CMAJ* 2013; 185: E402–E408.
- [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).
- Cyganek K., Katra B., Sieradzki J. Porównanie pomiarów tkanki tłuszczowej u otyłych pacjentów z zastosowaniem metody bioimpedancji elektrycznej i densytometrycznej. *Diabetol. Prakt.* 2007; 8: 473–478.
- Demura S., Sato S., Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *J. Physiol. Anthropol. Appl. Human. Sci.* 2004; 23: 93–99.
- Bosaeus M., Karlsson T., Holmang A., Ellegard L. Accuracy of quantitative magnetic resonance and eight-electrode bioelectric-



- cal impedance analysis in normal weight and obese women. *Clin Nutr* 2014; 33: 471–477.
17. Gába A., Kapus O., Cuberek R., Botek M. Comparison of multi- and single-frequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in post-menopausal women: effects of body mass index and accelerometer-determined physical activity. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2015; 28: 390–400.
  18. Placzkowska S., Pawlik-Sobecka L., Kokot I., Piwowar A. Incidence of complex metabolic disorders among young people — preliminary report. *Pol. Merkur. Lek.* 2014; 37: 269–273.
  19. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2014; 3 (supl. A).
  20. Boutcher S.H., Dunn S.L., Gail Trapp E., Freund J. Regional adiposity distribution and insulin resistance in young Chinese and European Australian women. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71: 653–657.
  21. Rattarasarn C., Leelawattana R., Soonthornpun S. i wsp. Relationships of body fat distribution, insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in lean, healthy non-diabetic Thai men and women. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 60: 87–94.
  22. Miazgowski T., Major-Goluch A., Safranow K. Selected adipokines and metabolic profiles in normal-weight women with abdominal obesity. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; 122: 406–412.
  23. Li S., Xiao J., Ji L. i wsp. BMI and waist circumference are associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in normal weight Chinese adults. *J. Diabetes Complications* 2014; 28: 470–476.
  24. Kim C.H., Kim H.K., Kim E.H., Bae S.J., Park J.Y. Association between changes in body composition and risk of developing type 2 diabetes in Koreans. *Diabet. Med.* 2014; 31: 1393–1398.
  25. Li Y., Meng L., Sato Y. Associations of serum C-peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23: e163–e169.
  26. Wesołowski P., Wańkowicz Z. Insulinooporność — metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nephrol. Dial. Pol.* 2011; 15: 243–246.
  27. Ferrara C.M., Goldberg A.P. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 245–249.
  28. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
  29. Bonora E., Targher G., Alberiche M. i wsp. 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.
  30. Żyła Z.G. Insulin resistance and selected metabolic, inflammatory and anthropometric parameters in the adult population of the Tarnawa Dolna municipality in the Bieszczady. *Przegl. Kardiodiabetol.* 2011; 6: 243–249.
  31. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A., Szybiński Z., Huszno B. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegl. Epidemiol.* 2005; 59: 743–751.
  32. Jones A.G., Hattersley A.T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet. Med.* 2013; 30: 803–817.