

NEW METABOLIC INDEX USE POTENTIALITIES IN EVALUATION OF INSULIN RESISTANCE IN CLINICAL PRACTICE

G.E. Roytberg¹, J.V. Dorosh^{1*}, O.O. Sharkhun¹, T.I. Ushakova², E.A. Trubino²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² "Medicina" JSC. Vtoroy Tverskoi-Yamskoi per. 10, Moscow, 125047 Russia

Early diagnostics of insulin resistance (IR) is one of the methods of primary prevention of cardio-vascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The HOMA-IR index and ratio of plasma triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol concentration are the most frequently used indices in clinical and epidemiological scientific research. Prognostic value and efficacy of these tests as a screening method are not high. What method of IR detection should be used in clinical practice and how to interpret received values of the indices is still a matter of dispute.

Aim. To evaluate informative value, sensitivity and specificity of a new metabolic index (MI) for IR estimation in comparison with the calculated HOMA-IR index.

Material and methods. A total of 845 patients (298 men, 547 women) were enrolled into the further study after an outpatient regular medical check-up of 2,615 persons. Mean age of the patients was 45.77 ± 12.18 years, body mass index – 28.95 ± 1.44 kg/m². To evaluate lipid and carbohydrate metabolism blood chemistry parameters were assessed. IR was determined by the Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) and an oblique calculated index based on lipid metabolism parameters. In accordance with the developed screening method of IR detection (invention patent № 2493566) MI considering carbohydrate and lipid changes was proposed.

Results. Calculation of MI and its threshold level was performed by analysis of a characteristic curve. Graphical dependence between sensitivity and specificity of the proposed index was demonstrated: sensitivity of the test was 75.7%, specificity – 89.1%. Probability of IR at MI value >7.0 was 63.5% (positive predictive value), probability of IR absence at the index value ≤ 7.0 was 93.6% (negative predictive value). The general accuracy of the test, which is characterized by the area under the characteristic curve, was 0.881 with 95%-confidence interval within 0.854-0.905.

Conclusion. The importance of negative result – absence of IR at normal values of MI and use of routine blood chemistry parameters for its calculation allows to recommend MI for IR screening in clinical practice. Distinction of the proposed method of IR diagnostics from the other known oblique laboratory methods is in easy calculation based on the routine biochemistry parameters detected in venous blood on one occasion. Use of the proposed MI allows to economically and efficiently estimate indirectly sensitivity to insulin without additional assessment of laboratory indices.

Key words: insulin resistance diagnostics, screening, metabolic index.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):264-274

Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике

Г.Е. Ройтберг¹, Ж.В. Дорosh^{1*}, О.О. Шархун¹, Т.И. Ушакова², Е.А. Трубино²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² ОАО «Медицина». 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

Ранняя диагностика инсулинорезистентности (ИР) является одним из методов первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа. В клинических и эпидемиологических научных исследованиях в основном применяют расчетные индексы HOMA-IR и отношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности. Прогностическая ценность и эффективность этих тестов в качестве скринингового метода не являются высокими.

Цель. Оценить информативность нового метаболического индекса (МИ), его чувствительность и специфичность по сравнению с расчетным индексом HOMA-IR для оценки ИР.

Материал и методы. После амбулаторного диспансерного обследования 2615 пациентов в дальнейшее исследование было включено 845 человека (298 мужчин и 547 женщин). Средний возраст пациентов составил $45,77 \pm 12,18$ лет, индекс массы тела $28,95 \pm 1,44$ кг/м². Для оценки состояния липидного и углеводного обменов определяли показатели биохимического анализа крови. ИР рассчитывали при помощи модели оценки гомеостаза HOMA-IR и косвенного расчетного индекса, основанного на показателях липидного обмена. Согласно разработанному способу скрининговой диагностики ИР (Патент на изобретение № 2493566) был предложен МИ, учитывающий изменения углеводного и липидного спектров.

Результаты. Расчет МИ и его порогового уровня проводили путем анализа характеристической кривой. Была показана графическая зависимость между чувствительностью и специфичностью предложенного индекса: чувствительность теста – 75,7%, специфичность – 89,1%. Вероятность наличия ИР при значении МИ $>7,0$ – 63,5% (прогностическая ценность положительного результата), вероятность отсутствия ИР при значении индекса $\leq 7,0$ составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста). Общая точность теста, характеризующаяся площадью под характеристической кривой, составила 0,881 с 95%-доверительным интервалом в пределах 0,854-0,905.

Заключение. Важность отрицательного результата – отсутствие ИР при нормальных показателях МИ и использование для его расчета рутинных лабораторных данных позволяет рекомендовать МИ в качестве индекса используемого для скрининга ИР в клинической практике. Отличие предлагаемого способа диагностики ИР от известных лабораторных косвенных методов заключается в том, что для расчета используются определяемые однократно в сыворотке венозной крови рутинные показатели биохимической панели. Использование предлагаемого МИ позволяет экономично и эффективно косвенно оценивать чувствительность к инсулину без дополнительного определения лабораторных показателей.

Ключевые слова: диагностика инсулинорезистентности, скрининг, метаболический индекс

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):264-274

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): jdorosh@yandex.ru

Author's information:

Grigory E. Roytberg – MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate education, Pirogov Russian National Research Medical University

Janna V. Dorosh – MD, PhD, Assistant Professor of the same Chair

Olga O. Sharkhun – MD, PhD, Assistant Professor of the same Chair

Tatiana I. Ushakova – PhD (Biology), Coordinator of the Scientific Projects in the "Medicina" JSC

Elena A. Trubino – MD, Doctor of the Diagnostic Unit of the "Medicina" JSC

Сведения об авторах:

Ройтберг Григорий Ефимович – академик РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Дорosh Жанна Валентиновна – к.м.н., доцент той же кафедры

Шархун Ольга Олеговна – к.м.н., доцент той же кафедры

Ушакова Татьяна Игоревна – к.б.н., координатор научных проектов ОАО «Медицина»

Трубино Елена Анатольевна – врач диагностического отделения ОАО «Медицина»

Introduction

Insulin resistance (IR) nowadays is considered to be a predictor of such pathological conditions and diseases as obesity, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis [1-3]. According to scientific works data IR is not only an independent risk factor for vascular events, but is also an additional factor that deteriorates course and prognosis of cardiovascular diseases [4,5]. So, early diagnostics of IR is one of the methods of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus primary prevention.

Direct, indirect and oblique methods are used for IR estimation [6,7]. The main characteristics of IR diagnostic methods are listed in the Table 1.

Direct (exogenic) methods include the following: the insulin tolerance test (ITT), insulin suppression test (IST) and the hyperinsulinemic-euglycemic clamp (CLAMP). These techniques assess the influence of insulin infusion on glucose metabolism [8-10]. All the direct methods are the most informative and characterized by high sensitivity and specificity. However, they have such limitations as invasiveness, possibility of insulin-induced side effects, high labor intensity and costs [11]. The "gold standard" of IR assessment is the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. Despite distinct criteria of the clamp-test interpretation it is rather rarely used for scientific purposes and is almost not used in real practice [12].

Indirect (endogenic) methods estimate effects of endogenous insulin. These are: oral glucose-tolerance test (OGTT), intravenous glucose-tolerance test (IVGTT) and permanent glucose infusion with model assessment (PGIMA).

In clinical practice oblique methods that are mathematical models in the form of different indices, characterizing tissue insulin sensitivity, are used [3,11]. It's worth mentioning, that all the proposed indices have been received by statistical modeling. Indices based on OGTT results reveal the most evident correlation with the clamp-test, however, procedure of their calculation is time-consuming and formulas are cumbersome. The method of fasting immunoreactive insulin (IRI) assessment for evaluation of basal hyperinsulinemia has such limitations as low within-assay reproducibility and absence of generally accepted standard and threshold values. Clinical and epidemiological scientific studies as a rule use calculated indices HOMA-IR and triglyceride (TG)/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio. Prognostic value and efficacy of these tests as a screening method are not satisfactory.

Введение

В настоящее время инсулинорезистентность (ИР) рассматривается как предиктор развития таких патологических состояний и заболеваний, как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, атеросклероз [1-3]. В научных работах показано, что ИР является не только независимым фактором риска сосудистых катастроф, но и дополнительным фактором, ухудшающим течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Таким образом, ранняя диагностика ИР является одним из методов первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа.

Для оценки ИР используются прямые, непрямые и косвенные методики [6, 7]. Основные характеристики существующих подходов к диагностике ИР представлены в табл. 1.

К прямым (экзогенным) методам относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (КЛЭМП). Эти методики определяют влияние инфузии инсулина на метаболизм глюкозы [8-10]. Все прямые методы диагностики ИР являются наиболее информативными, с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Однако к их недостаткам можно отнести инвазивность, возможность развития инсулин-индуцированных побочных эффектов, высокую трудоемкость и стоимость [11]. «Золотым стандартом» измерения ИР является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест. Несмотря на наличие четких критериев интерпретации, клэмп-тест достаточно редко применяется для исследовательских целей и почти не используется в практической деятельности [12].

Непрямые (эндогенные) методы оценивают действие эндогенного инсулина. Это пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозо-толерантный тест (ВВГТТ) и постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО).

В клинической практике применяются косвенные методы, представляющие собой математические модели в виде различных индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину [3, 11]. Следует отметить, что все предложенные варианты индексов получены в результате построения различных статистических моделей. Наибольшая корреляция с клэмп-тестом наблюдается при вычислении индексов, основанных на результатах ПГТТ, однако методика вычислений трудоемка и формулы громоздки. Недостатком метода определения иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (оценка базальной гиперинсулинемии) является низкая воспроизводимость, а также отсутствие общепринятых нормативных и пороговых значений. В клинических и эпидемиологических научных исследованиях в основном, применяют расчетные индексы HOMA-IR и отношения триглицеридов (ТГ) к холестерину липопротеидов высокой

Table 1. Comparative analysis of direct, indirect and oblique methods of insulin resistance evaluation
Таблица 1. Сравнительные характеристики прямых, непрямых и косвенных методов оценки инсулинорезистентности

Characteristics Характеристики	Methods / Методы									
	Direct / Прямые			Indirect / Непрямые			Oblique / Косвенные			
	ITT ИТТ	IST ИСТ	CLAMP КЛЭМП	OGTT ПГТТ	IVGTT ВВГТТ	PGIMA ПИГМО	HOMA НОМА	TG/HDL-C ТГ/ХС ЛПВП	IRI ИРИ	IRIS ИРИС
Simplicity Простота	---	---	---	++-	+--	---	+++	+++	+++	+++
Informativity Информативность	++-	+++	+++	+--	++-	+++	++-	+--	++-	++-
Invasiveness Инвазивность	+++	+++	+++	+--	++-	+++	---	---	---	---
Reproducibility Воспроизводимость	---	---	---	+--	---	---	+++	+++	+++	+++
Economic feasibility Экономичность	---	---	---	++-	+--	+--	++-	+++	++-	+++
Sensitivity Чувствительность	++-	++-	+++	+--	++-	+++	++-	++-	+--	++-
Specificity Специфичность	++-	++-	+++	+--	++-	+++	++-	+--	++-	++-
Quantitative evaluation Количественная оценка	+--	+++	+++	---	+--	+++	++-	++-	++-	++-
Research purposes Исследовательские цели	+--	+++	+++	+--	++-	++-	++-	++-	++-	++-
IR screening Скрининг ИР	---	---	---	+--	---	---	++-	+++	++-	+++

IR – insulin resistance; ITT – insulin tolerance test; IST – insulin suppression test; CLAMP – The hyperinsulinemic-euglycemic clamp; OGTT – oral glucose-tolerance test; IVGTT – intravenous glucose-tolerance test; PGIMA – permanent glucose infusion with model assessment; HOMA – index of insulin resistance (The Homeostasis Model Assessment); TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; IRI – immunoreactive insulin; IRIS – insulin resistance score; +++, ++-, +--, --- – intensity of a characteristic
 ИР – инсулинорезистентность; ИТТ – инсулиновый тест толерантности; ИСТ – инсулиновый супрессивный тест; КЛЭМП – эуликемический гиперинсулинемический клэмп тест; ПГТТ – пероральный глюкозо-толерантный тест; ВВГТТ – внутривенный глюкозо-толерантный тест; ПИГМО – постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой; НОМА – индекс инсулинорезистентности The Homeostasis Model Assessment; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИРИ – иммунореактивный инсулин; ИРИС – индекс инсулинорезистентности Insulin Resistance Score; +++, ++-, +--, --- – выраженность характеристики

Which method of IR detection is preferable in clinical practice and how received results must be interpreted is still a matter of dispute [7, 13].

Aim of the study: to evaluate informative value, sensitivity and specificity of a new metabolic index in comparison with the calculated HOMA-IR index for assessment of insulin resistance.

Material and methods

In accordance with the research design (Fig. 1) in the first stage of the study a total of 2,615 people aged 18-65 years (women 1,555 and men 1,060) underwent outpatient examination in 2007-2010 years on the base of the outpatient clinic of the joint stock company "Medicina" with the use of previously developed and implemented algorithm of prophylactic medical examination. All the patients had signed Patient Informed Consent before being enrolled into the study. Laboratory indices in venous blood serum were assessed

плотности (ХС ЛПВП). Прогностическая ценность и эффективность этих тестов в качестве скринингового метода не являются высокими.

Вопрос о том, какой из методов определения ИР лучше использовать в клинической практике и как интерпретировать уровни полученных показателей, является до настоящего времени спорным [7, 13].

Цель исследования: оценить информативность нового метаболического индекса, его чувствительность и специфичность по сравнению с расчетным индексом HOMA-IR для оценки инсулинорезистентности.

Материал и методы

Согласно дизайну исследования (рис. 1) на 1 этапе в 2007-2010 гг. было проведено амбулаторное обследование 2615 пациентов в возрасте 18-65 лет (1555 женщин и 1060 мужчин) на базе поликлиники ОАО «Медицина» по ранее разработанному и внедренному алгоритму диспансерного обследования пациентов. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное

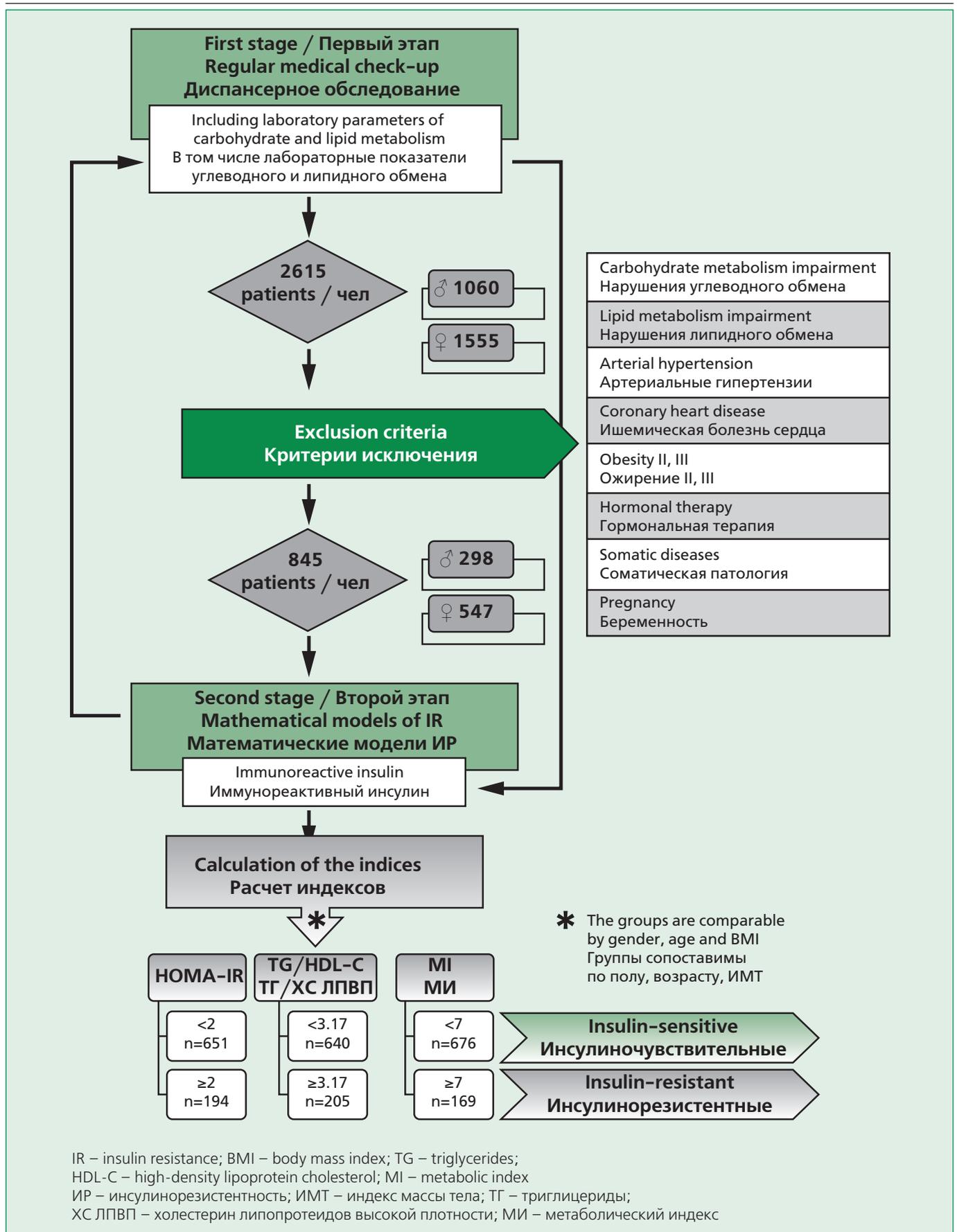


Figure 1. Block diagram of the study design
 Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования

from 8.00 to 10.00 a.m. after 8-hour period of fasting.

Such additional risk factors as smoking, alcohol consumption, physical activity and dietary preferences were estimated by questionnaires. Patients who had smoked less than 100 cigarettes during their life time were considered non-smokers, those who had stopped smoking more than 6 months before the study were deemed formerly smokers. Alcohol consumption was estimated by the fact of its intake denial. Physical activity was considered regular if a patient exercised three and more times a week with duration of each exercise 30 minutes or more.

Patients with exclusion criteria (Table 2) were not included in further research.

A total of 845 patients (298 men and 547 women) were enrolled into the second stage of the study. Mean age of the patients was 45.77 ± 12.18 years, body mass index (BMI) – 28.95 ± 1.44 kg/m². Lipid and carbohydrate metabolism was assessed using biochemistry blood tests. Analysis was performed on the autoanalyzer «Konelab j20» (Finland) with reagent sets «Thermo Clinical Lab systems». To estimate lipid metabolism levels of total cholesterol (TC), HDL-C, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and TG were measured. For carbohydrate metabolism evaluation glucose and glycated hemoglobin levels were assessed. Immunoreactive insulin (IRI) was measured in the fasting state by immunoenzyme method on the autoanalyzer «Immulite one, DPC» (USA).

Insulin resistance was evaluated by the Homeostasis Model Assessment - HOMA-IR and an oblique calculated index based on the lipid metabolism parameters. HOMA-IR index was calculated using the following formula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{fasting glucose (mmol/l)} \times \text{fasting insulin (mcU/ml)}}{22.5}$$

Threshold level of insulin resistance by the HOMA-IR index is usually detected as 75th percentile of its cumulative distribution in population. In our research threshold level of the HOMA was 2, at exceeding this value patients were considered insulin resistant. Threshold value of TG/HDL-C ratio (used for oblique estimation of insulin resistance) calculated in mg/dl amounts to 3.5 in accordance with American research data [14]. We have recalculated this ratio using mmol/l as a unit of lipid measurement, at that the ratio amounted to 1.37.

For screening diagnostics of insulin resistance we had proposed a metabolic index (MI), calculation of which is based on parameters of carbohydrate and

согласие. Исследование лабораторных показателей в сыворотке венозной крови осуществлялось в период от 8.00 до 10.00 час, натощак после 8-час периода голода.

С помощью опросников оценивали дополнительные факторы риска – курение, прием алкоголя, физическую активность и диетические пристрастия. Некурящими считались пациенты при использовании менее 100 сигарет в течение жизни, ранее курящими – при прекращении курения свыше 6 мес до начала исследования. Употребление алкогольных напитков оценивалось по факту отрицания их приема. Регулярными физическими нагрузками считалось занятие физическими упражнениями три или более раз в нед при продолжительности каждого занятия 30 мин и более.

В дальнейшее исследование не включались пациенты с критериями исключения (табл. 2).

На 2 этапе в дальнейшее исследование было включено 845 пациентов (298 мужчин и 547 женщин). Средний возраст пациентов составил $45,77 \pm 12,18$ лет, ИМТ $28,95 \pm 1,44$ кг/м². Для оценки состояния липидного и углеводного обменов определяли показатели биохимического анализа крови. Исследования проводили на автоанализаторе «Konelab j20» (Финляндия) наборами реактивов «Thermo Clinical Lab systems». Определяли липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ. Для оценки углеводного обмена оценивали уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак проводилось иммуноферментным методом на автоанализаторе «Immulite one, DPC» (США).

ИР рассчитывали при помощи модели оценки гомеостаза – HOMA-IR и косвенного расчетного индекса, основанного на показателях липидного обмена. Индекс HOMA-IR рассчитывается по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в HOMA-IR, обычно определяется как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. В нашем исследовании пороговое значение HOMA составило 2, при превышении этого показателя пациенты считались инсулинорезистентными. Пороговое значение индекса соотношения уровня ТГ к ХС ЛПВП в качестве косвенной оценки инсулинорезистентности, рассчитанное в мг/дл, составляет 3,5 по данным американских исследователей [14]. Нами произведен пересчет уровня соотношения в единицы измерения липидов в ммоль/л, который составил 1,37.

Согласно разработанному способу скрининговой диагностики инсулинорезистентности (патент на изобретение № 2493566) нами был предложен метаболический индекс

Table 2. Formation of the basic group with account taken of exclusion criteria
Таблица 2. Формирование основной группы с учетом критериев исключения

	Exclusion criteria Критерии исключения	Methods of examination Методы обследования	Number of patients excluded from the study (n) Количество пациентов, исключенных из исследования (n)	
			Men / Мужчины (n=762)	Women / Женщины (n=1008)
Carbohydrate metabolism impairment (WHO criteria, 1999, 2006)	Diabetes mellitus of type 1 and 2 Сахарный диабет 1 и 2 типов	• Anamnesis / Анамнез • Intake of drugs regulating carbohydrate metabolism Прием препаратов, регулирующих углеводный обмен	101	257
Нарушения углеводного обмена (критерии ВОЗ, 1999, 2006)	Impairment of carbohydrate metabolism, requiring drug treatment Нарушение регуляции обмена глюкозы, требующее лекарственной терапии	• Plasma glucose / Глюкоза крови • Glycated hemoglobin Гликозилированный гемоглобин	124	244
Lipid metabolism impairment (RSC guidelines, 2007)	Congenital impairments of lipid metabolism Врожденные нарушения липидного обмена.	• Anamnesis / Анамнез • Blood lipid spectrum (TC, LDL-C, HDL-C, TG) Липидный профиль крови (ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ)	7	12
Нарушения липидного обмена (рекомендации ВНОК, 2007)	Intake of drugs influencing lipid metabolism Прием препаратов, влияющих на липидный обмен		189	56
	TG > 4,5 mmol/l ТГ > 4,5 ммоль/л		24	10
Arterial hypertension (ESH, ESC guidelines, 2007)	Intake of antihypertensive drugs Прием антигипертензивных препаратов	• Anamnesis, including drug history Анамнез, в т.ч. лекарственный • BP measurement / Измерение АД	214	286
Артериальная гипертензия (рекомендации ESH, ESC, 2007г.)	Secondary hypertension Симптоматические гипертензии		4	11
Coronary heart disease Ишемическая болезнь сердца		• Anamnesis / Анамнез • Rose angina questionnaire Опросник Роуза • 24-hour ECG monitor, treadmill test ХМ-ЭКГ, тредмил-тест	64	8
Obesity (WHO criteria, 1997)	II, III degree II, III степени	• BMI ИМТ	21	34
Ожирение (критерии ВОЗ, 1997)				
Hormonal replacement therapy Прием гормональной заместительной терапии	Women of reproductive age Женщины репродуктивного возраста	• Drug history Лекарственный анамнез		18
	Women in postmenopause Женщины в постменопаузе			64
Pregnancy Беременность		• Anamnesis / Анамнез		2
Severe decompensated somatic diseases Тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации		• Anamnesis / Анамнез • Physical Физический осмотр examination	14	6

TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; BMI – body mass index
 ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХМ-ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; ИМТ – индекс массы тела

lipid spectrum (invention patent № 2493566). The index calculated using the following formula:

$$MI = \frac{[\text{fasting TG (mmol/l)} \times \text{fasting Gl (mmol/l)}]}{\text{fasting HDL-C}^2 \text{ (mmol/l)}}$$

IR is diagnosed at MI equal to 7 or more. The higher MI value, the more severe insulin resistance is.

Statistical analysis. The research results were analyzed using statistical package SPSS 20.0. Data processing was performed using standard mathematical methods. Pearson's χ^2 test was used for univariate statistical analysis, estimation of incidence of attributes in the examined group. Student's t-test was used to evaluate statistical significance at comparison of quantitative indices. Quantitative indices were described as mean values, standard deviations, 95% confidence interval and standard error of the mean.

To evaluate informativity and resolution ability of the proposed diagnostic method we had plotted characteristic curves (Receiver Operating Characteristic – ROC) based on its specificity and sensitivity. These curves showed dependence of the number of correctly diagnosed positive cases from the number of non-correctly diagnosed negative cases. The characteristic curves were compared by calculation of difference between areas under the curves.

Results

According to majority opinion the HOMA-IR index demonstrates the highest diagnostic value. It allows to determine presence and severity of insulin resistance by basal plasma insulin and fasting glucose levels. Prevalence of IR in accordance with the HOMA-IR index in the second stage of our research was 22.9% (n=194).

Calculation of MI index and its threshold value was performed by analysis of the characteristic curve. At that graphic dependence between sensitivity and specificity of the proposed index has been demonstrated. Figure 2 presents the characteristic curve and its 95% confidence intervals for estimation of the proposed MI informativity. The axis of ordinates shows incidence of truly positive results (sensitivity), the axis of abscissas – incidence of false-positive results (100% minus specificity) through the whole range of cut-off points. Values by the axis correspond to probabilities from 0 to 1 (i.e. from 0 to 100%). This diagram demonstrates dilemma which arises at reaching a compromise between sensitivity and specificity.

(МИ) с использованием показателей углеводного и липидного спектра. Индекс рассчитывается по формуле:

$$MI = \frac{[\text{ТГ натощак (ммоль/л)} \times \text{ГЛ натощак (ммоль/л)}]}{\text{ХС ЛПВП}^2 \text{ натощак (ммоль/л)}}$$

На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении индекса МИ, равного или более 7,0. Чем выше значение показателя МИ, тем более выражена инсулинорезистентность.

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета SPSS 20.0. Обработка полученного материала проведена с использованием стандартных математических методов. Одномерный статистический анализ, оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе провели методом χ^2 Пирсона. Для сравнения количественных показателей использовалась оценка достоверности по t-критерию Стьюдента. Количественные показатели описаны как средние значения, стандартные отклонения, 95%-доверительный интервал и стандартные ошибки среднего.

Для оценки информативности и разрешающей способности предлагаемого диагностического метода на основании специфичности и чувствительности метода были построены характеристические кривые (Receiver Operating Characteristic – ROC), показывающие зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев. Сравнение характеристических кривых осуществляли путем вычисления разницы между площадями под кривыми.

Результаты

По мнению большинства авторов, наибольшую диагностическую ценность представляет индекс HOMA-IR, позволяющий по уровню концентрации базального инсулина и глюкозы, взятой натощак, определить наличие и выраженность инсулинорезистентности. В нашем исследовании на 2 этапе распространенность ИР в соответствии с индексом HOMA-IR составила 22,9% (n=194).

Расчет индекса МИ и его порогового уровня проводили путем анализа характеристической кривой. При этом была показана графическая зависимость между чувствительностью и специфичностью предложенного индекса. На рис. 2 показана характеристическая кривая и ее 95%-доверительные интервалы для оценки информативности предлагаемого индекса МИ. По оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота ложноположительных результатов (100% минус специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%). Полученный график иллюстрирует дилемму, возникающую при достижении компромисса между чувствительностью и специфичностью.

Metabolic index for insulin resistance diagnostics
 Новый метаболический индекс для диагностики инсулинорезистентности

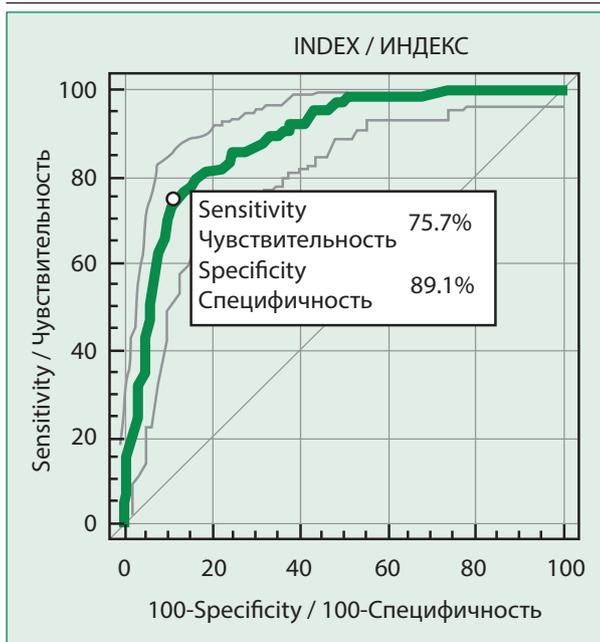


Figure 2. Characteristic curve of metabolic index
 Рисунок 2. Характеристическая кривая МИ

Providing value 7.0 of MI to be a cut-off point, sensitivity of the test will be 75.7%, i.e. at value of the index below 7.0 24% of IR patients will be overlooked. Specificity of the test is 89.1%, i.e. at value of the index above 7.0 11% of patients will have normal sensitivity of tissues to insulin (false-positive results of the test). Probability of IR presence at MI above 7.0 is 63.5% (predictive value of positive result), probability of IR absence at MI below or equal to 7.0 – 93.6% (predictive value of negative result of the test). General accuracy of the test is characterized by the area under the characteristic curve, which made for the proposed index 0.881 with 95% confidence interval within the bounds of 0.854-0.905.

At evaluation of MI informativity in comparison with other methods of oblique IR estimation MI has demonstrated the best characteristics (Table 3).

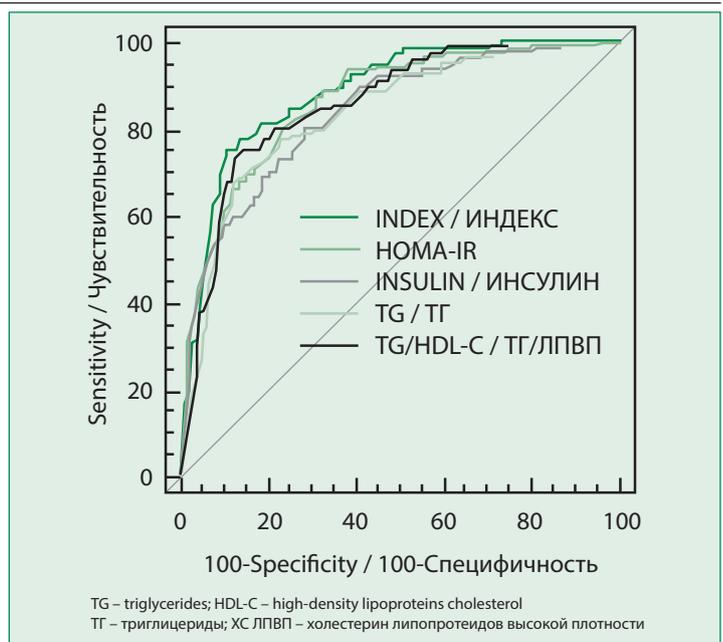


Figure 3. Comparative analysis of characteristic curves for different IR indices (n=845)

Рисунок 3. Сравнительный анализ характеристических кривых для различных индексов ИР (n=845)

Если в качестве точки разделения принять уровень предлагаемого индекса МИ, равный 7,0, то чувствительность теста составит 75,7%, т.е. при значении индекса менее 7,0 будет пропущено 24% пациентов с ИР. Специфичность теста составляет 89,1%, т.е. 11% пациентов при уровне индекса МИ более 7,0 будут иметь сохраненную чувствительность тканей к инсулину (ложноположительные результаты тестирования). Вероятность наличия ИР при значении МИ более 7,0 составляет 63,5% (прогностическая ценность положительного результата), вероятность отсутствия ИР при значении индекса равного и менее 7,0 составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста). Общая точность теста характеризуется площадью под характеристической кривой, которая для предлагаемого индекса составила 0,881 с 95% доверительным интервалом в пределах 0,854-0,905.

При оценке информативности индекса МИ в сравнении с другими способами косвенной оценки ИР было показана

Table 3. Comparative analysis of characteristic curves plotted based on the most frequently used oblique IR indices (n=845)
 Таблица 3. Сравнительный анализ характеристических кривых, построенных по наиболее часто используемым косвенным показателям ИР (n=845)

Parameter / Параметр	Area / Площадь	Standard error ^a / Стандартная ошибка ^a	95% CI ^b / 95%ДИ ^b
MI / МИ	0.881	0.0202	0.854-0.905
HOMA-IR	0.861	0.0215	0.833-0.887
IRI / ИНСУЛИН (ИРИ)	0.833	0.0231	0.802-0.861
TG/HDL-C / ТГ/ ХС ЛПВП	0.858	0.0217	0.829-0.884

CI – confidence interval; MI – metabolic index; IRI – immunoreactive insulin; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol
 ДИ – доверительный интервал; МИ – метаболический индекс; ИРИ – иммунореактивный инсулин; ТГ – триглицериды;
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности ^aHanley&McNeil, 1982; ^bBinomial exact

Table 4. Values of calculated indices characterizing insulin resistance at different parameters of carbohydrate and lipid metabolism

Таблица 4. Значение расчетных показателей, характеризующих инсулинорезистентность при различных показателях углеводного и липидного обменов

Carbohydrate metabolism Углеводный обмен	Fasting plasma glucose – 5.0 mmol/l IRI – 7.0 mcU/ml Сывороточная глюкоза натощак – 5,0 ммоль/л ИРИ – 7,0 мкМЕ/мл		Fasting plasma glucose – 6.6 mmol/l IRI – 10.0 mcU/ml Сывороточная глюкоза натощак – 6,6 ммоль/л ИРИ – 10,0 мкМЕ/мл		Fasting plasma glucose – 6.6 mmol/l IRI – 15.0 mcU/ml Сывороточная глюкоза натощак – 6,6 ммоль/л ИРИ – 15,0 мкМЕ/мл	
Lipid metabolism Липидный обмен	TG – 1.5 mmol/l HDL-C – 1.1 mmol/l ТГ – 1,5 ммоль/л ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л	TG – 2.0 mmol/l HDL-C – 0.8 mmol/l ТГ – 2,0 ммоль/л ХС ЛПВП – 0,8 ммоль/л	TG – 1.5 mmol/l HDL-C – 1.1 mmol/l ТГ – 1,5 ммоль/л ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л	TG – 2.0 mmol/l HDL-C – 0.8 mmol/l ТГ – 2,0 ммоль/л ХС ЛПВП – 0,8 ммоль/л	TG – 1.5 mmol/l HDL-C – 1.1 mmol/l ТГ – 1,5 ммоль/л ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л	TG – 2.0 mmol/l HDL-C – 0.8 mmol/l ТГ – 2,0 ммоль/л ХС ЛПВП – 0,8 ммоль/л
HOMA-IR (threshold value – 2)	1.56		2.93		4.40	
TG/HDL-C (threshold value – 1.37)	2.50		2.50		2.50	
MI (threshold value – 7)	15.6		20.6		20.6	
IRI – immunoreactive insulin; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoproteins cholesterol; MI – metabolic index ИРИ – иммунореактивный инсулин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; МИ – метаболический индекс						

The proposed index has the biggest area under the characteristic curve as compared to the most frequently used IR criteria, which testifies to its higher efficacy at IR diagnostics (Fig.3).

Discussion

In clinical practice different indices based on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism are proposed for oblique estimation of insulin resistance. The TG/HDL-C ratio is recommended along with HOMA-IR for metabolic syndrome diagnostics in accordance with the ATP III (Adult Treatment Panel III) criteria. T. McLaughlin et al. (2005) showed TG level >1.46 mmol/l and TG/HDL-C ratio >1.37 to be the most sensitive test (62%) for IR detection. At that, the most specific of all laboratory tests was the increase of IRI above 15 mcU/ml (78%). Taking into account these data we calculated the proposed MI as well as the most significant IR indices in clinical practice – HOMA-IR and TG/HDL-C ratio at certain parameters of carbohydrate and lipid metabolism (Table 4).

The estimating points in the lipid spectrum were TG level of 1,7 mmol/l at average value of HDL-C 1.1 mmol/l. By contrast to this we had estimated levels of IR indices in a hypothetic patient with atherogenic dyslipidemia (TG 2.0 mmol/l and HDL-C 0.8 mmol/l). Carbohydrate

но, что МИ имеет наилучшие характеристики информативности (табл. 3).

Предлагаемый индекс имеет наибольшую площадь под характеристической кривой по сравнению с наиболее часто используемыми критериями ИР, что говорит о его большей эффективности при диагностике ИР (рис. 3).

Обсуждение

В практической деятельности для косвенной оценки инсулинорезистентности предложены различные индексы, основанные на показателях углеводного и липидного обменов. Наряду с HOMA-IR, в рамках диагностики метаболического синдрома по критериям ATP III предлагается использовать соотношение ТГ к ХС ЛПВП. В работах Т. McLaughlin et al. (2005) показано, что наиболее чувствительным тестом (62%) для выявления ИР является уровень ТГ >1,46 ммоль/л и соотношение ТГ/ХС ЛПВП >1,37, при этом наиболее специфичным из лабораторных исследований являлось повышение показателей ИРИ свыше 15 мкМЕ/мл (78%). С учетом этих данных нами был проведен расчет предлагаемого МИ и наиболее значимых в клинической практике индексов оценки ИР – HOMA-IR и соотношения ТГ/ХС ЛПВП при определенных показателях углеводного и липидного обменов (табл. 4).

Наблюдаемыми точками по липидному профилю были: уровень ТГ, равный 1,7 ммоль/л при усредненном показателе ХС ЛПВП 1,1 ммоль/л. В противоположность этому исследовался уровень индексов ИР у гипотетического пациента с атерогенной дислипидемией (ТГ 2,0 ммоль/л при по-

metabolism was evaluated in the following settings: at normal fasting glucose (5.0 mmol/l) and intact IRI level (7.0 mcU/ml), at impaired glucose metabolism (fasting glucose 6.6 mmol/l, IRI 10.0 mcU/ml) and at impaired glucose metabolism with significant fasting hyperinsulinemia (fasting glucose 6.6 mmol/l, IRI 15.0 mcU/ml). Assessment of hypothetic model results revealed that HOMA-IR index exceeds threshold value at increased fasting glucose level, at that it doesn't respond to initial changes in lipid spectrum. At the same time the index of TG/HDL-C ratio is significant in the atherogenic dyslipidemia, but it doesn't reflect IR development in patients with normal lipid spectrum and impaired glucose metabolism. So, according to hypothetic model data, predictive value and efficacy of these tests in screening of IR are not that high. Unlike these tests, the MI starts to change at initial isolated impairments of carbohydrate and lipid metabolism and further gradually increases at progression of the laboratory parameters changes. The importance of negative result – absence of IR at normal values of the MI and the use of routine laboratory parameters for its calculation allows to recommend this index for IR screening in clinical practice.

The proposed metabolic index gives qualitative and quantitative evaluation of insulin resistance. Probability of IR absence at the MI below or equal to 7.0 is 93.6% (predictive value of negative result of the test).

Conclusion

The proposed method of IR screening is easy, convenient for a patient and can be used for a large number of patients (has high throughput). Calculation may be performed in automatic mode without additional economic expenses.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

казателе ХС ЛПВП 0,8 ммоль/л). Углеводный обмен оценивался при нормальных показателях тощачковой гликемии (5,0 ммоль/л) и сохранном уровне ИРИ (7,0 мкМЕ/мл), при нарушении регуляции глюкозы (глюкоза натощак – 6,6 ммоль/л, уровень ИРИ – 10,0 мкМЕ/мл) и нарушении регуляции глюкозы со значимой тощачковой гиперинсулинемией (глюкоза натощак – 6,6 ммоль/л, уровень ИРИ – 15,0 мкМЕ/мл). Оценка результатов гипотетической модели показала, что индекс HOMA-IR превышает пороговое значение при повышении уровня тощачковой гликемии, при этом не реагируя на начальные изменения липидного спектра. В тоже время показатель отношения ТГ к ХС ЛПВП значим при атерогенной дислипидемии, но не отражает развитие ИР у пациентов с сохранным липидным профилем при нарушениях регуляции глюкозы. Таким образом, данные полученные при построении гипотетической модели подтвердили, что прогностическая ценность и эффективность этих тестов в качестве скринингового метода не являются высокими. В отличие от них МИ начинает изменяться при начальных изолированных изменениях углеводного и липидного обменов, а при прогрессировании изменений лабораторных показателей наблюдается постепенное увеличение МИ. Важность отрицательного результата – отсутствие ИР при нормальных показателях МИ и использование для его расчета рутинных лабораторных данных позволяет рекомендовать МИ в качестве индекса используемого для скрининга ИР в клинической практике.

Предлагаемый показатель МИ позволяет дать качественную и количественную оценку состояния инсулинорезистентности. Вероятность отсутствия ИР при значении индекса МИ, равного или менее 7,0, составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста).

Заключение

Способ скрининговой диагностики ИР прост, удобен для пациента, может использоваться для большого количества пациентов (имеет большую пропускную способность). Расчет можно проводить в автоматическом режиме без дополнительных экономических затрат.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

References / Литература

1. Roytberg G.E., Metabolic syndrome. M.: MED press inform; 2007. Russian. (Ройтберг Г.Е., редактор. Метаболический синдром. М.: МЕД пресс информ; 2007).
2. Perova N.V., Metelskaya V.A., Oganov R.G. Metabolic syndrome: pathogenic interrelations and ways of correction. *Cardiologia* 2001;(3): 4-9. Russian. (Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. *Кардиология* 2001; (3): 4-9).
3. Roytberg G.E., Ushakova T.I., Dorosh J.V. Role of insulin resistance in diagnostics of metabolic syndrome. *Cardiologia* 2004; (3): 94-101. Russian. (Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорosh Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома. *Кардиология* 2004; (3): 94-101).
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
5. Roytberg G.E., Ushakova T.I., Sharhun O.O., Dorosh J.V. Integral approach to diagnostics of metabolic syndrome in clinical practice. *Cardiologia* 2012;(10): 45-50. Russian. (Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорosh Ж.В. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. *Кардиология* 2012; (10): 45-50).
6. Sheen A, Paquot N, Lefebvre P. How to measure insulin action in vivo. *Diab Met Rev* 1994; (10): 151-88.
7. Alisheva E.K., Krasnikova E.I., Shliahto E.V. Methods of insulin resistance diagnostics. *Arterialnaya Hypertensia* 2002; (1): 29-34. Russian. (Алишева Е.К., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности. *Артериальная Гипертензия* 2002; (1): 29-34).
8. Bergman R, Finegood D, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Rev* 1985; (6): 45-86.
9. Mari A. Assessment of insulin sensitivity with minimal model: role of model assumptions. *Am J Physiol* 1997; 272: 925-34.
10. Borona E, Moghetti P, Zancanaro C, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 374-8.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
12. Matthews D, Hosker J, Rudenski A. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
13. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study. *Diabetes* 2000; 49(6): 975-80.
14. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96(3): 399-404.

Received / Поступила: 22.04.2014
Accepted / Принята в печать: 31.05.2014