

Методы количественной оценки инсулинорезистентности

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

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. В статье представлено определение понятия инсулинорезистентности, а также факторы, определяющие чувствительность тканей к инсулину, описана концепция синдрома инсулинорезистентности (метаболического синдрома), представлены его критерии, перечислены основные заболевания, сопровождающиеся инсулинорезистентностью. Подчеркнуто, что золотым стандартом количественной оценки действия инсулина является гиперинсулинемический эугликемический клэмп. Обсуждаются также различные индексы для косвенной оценки инсулинорезистентности и возможности использования математических моделей для этих целей. *Ключевые слова:* инсулинорезистентность, сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемия, ожирение, гиперинсулинемический эугликемический клэмп.

Methods for quantitative assessment of insulin resistance

The article delineates the definition of concept of insulin resistance as well as the factors that determine tissue insulin sensitivity; defines the conception of «insulin resistance syndrome» (metabolic syndrome), its criteria and diseases that it accompanies. It is pointed that the golden standard for quantitative assessment of insulin action is hyperinsulinemic euglycemic clamp. Different indexes for indirect measurement of insulin resistance and possibilities of use of mathematical models for this matter are discussed. *Key words:* insulin resistance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, obesity, hyperinsulinemic euglycemic clamp.

Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. Частота возникновения этого заболевания значительно превысила ожидаемые параметры и на данный момент заболеваемость СД характеризуется Международной диабетической федерацией как эпидемия. По данным экспертной оценки количество больных СД на 2007 год составляет 246 млн (около 6% населения в возрасте 20–79 лет), а к 2025 году увеличится до 380 млн [1]. Около 90–95% составляют пациенты с СД 2 типа. Еще больше пациентов (308 млн) имеют ранние нарушения углеводного обмена: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе. При этом эксперты говорят о том, что количество невыявленного СД может превышать зарегистрированный уровень в 2–3 раза.

Всемирная организация здравоохранения определяет СД 2 типа как нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с ИР или без нее [2]. Таким образом, СД 2 типа представляет собой группу гетерогенных нарушений углеводного обмена. Во многом этим объясняется отсутствие общепринятых теорий этиологии и патогенеза данного заболевания. Несомненным является то, что при СД 2 типа одновременно имеется два основных дефекта: ИР и нарушение функции β -клеток. У большинства больных СД 2 типа ухудшение тканевой чувствительности к инсулину представляет собой первичный (наследуемый) дефект. Если β -клетки не способны поддерживать достаточно высокий уровень секреции инсулина, чтобы преодолеть ИР, развивается гипергликемия. Такая последователь-

ность событий характерна как для больных с метаболическим синдромом, так и для больных с нормальной массой тела. Но у некоторых больных СД 2 типа первичный дефект может возникать на уровне β -клеток и манифестировать в виде нарушения секреции инсулина. ИР у таких больных развивается сочетанно с или вслед за нарушением секреции инсулина. Больные такого типа встречаются гораздо реже и в основном представлены лицами с нормальной массой тела. Но какой бы дефект (т.е. снижение секреции инсулина или ИР) не инициировал развитие СД 2 типа, он затем ведет к возникновению второго дефекта. Важно то, что для возникновения значительного нарушения углеводного обмена должны быть представлены оба механизма. Следовательно, крайне актуальным является использование достоверных и надежных методов количественной оценки нарушения действия инсулина на уровне тканей.

Определение понятия инсулинорезистентности

В широком смысле слова под ИР понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [3, 4, 5]. Впервые Himsworth H. и Kerr L. использовали термин нечувствительности к инсулину (синоним ИР) для определения относительно плохого ответа на введение экзогенного инсулина у больных сахарным диабетом (СД) и ожирением [6]. Но поскольку

биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов), современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [4, 7].

Чувствительность периферических тканей к инсулину определяется наличием специфических рецепторов, функция которых опосредует стимулирующее влияние инсулина на утилизацию глюкозы с участием глюкозных транспортеров (ГЛЮТ) периферическими тканями [8]. Инициация передачи гормонального сигнала инсулина начинается с фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Это фосфорилирование, а затем поддерживающееся аутофосфорилирование рецептора инсулина необходимо для последующих этапов пострецепторного действия инсулина и, в частности, для активирования и транслокации ГЛЮТ.

Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидолитическому действию инсулина, приводящему к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюко-неогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровотоки [9]. Эти процессы в печени активируются вследствие отсутствия их подавления инсулином [7].

Наряду с термином инсулинорезистентности существует концепция синдрома инсулинорезистентности (метаболического синдрома). Он представляет собой сочетание клинических и лабораторных проявлений: нарушение углеводного обмена: нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или СД, центральное ожирение, дислипидемия (повышение уровня триглицеридов и ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП), артериальная гипертензия, увеличение уровня тромботических и антифибринолитических факторов и, в конечном итоге, высокая предрасположенность к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями метаболического синдрома согласно определению Международной диабетической федерации (IDF, 2005) являются [10]:

- центральное ожирение (для европейцев окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин), плюс любые два из четырех перечисленных факторов:
- повышенный уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия;
- сниженный уровень ХС ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия;
- повышенное АД: систолическое ≥ 130 или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. или лечение прежде выявленной гипертензии;

- повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее выявленный СД 2 типа.

Метаболический синдром — наиболее частое проявление ИР [11, 12, 13]. Однако понятие состояния ИР гораздо шире. Классическими примерами тяжелой наследуемой ИР являются лепречаунизм, синдром Рабсон—Менденхола, ИР типа А. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы: возраст, избыточная масса тела и особенно распределение жировой ткани, артериальное давление, наличие дислипидемии, физическое состояние и тренированность организма, курение, ишемическая болезнь сердца и семейный анамнез по СД, а также ряд соматических заболеваний [3]. ИР является генетически детерминированным фактором приложения внешних воздействий, таких как качество питания, низкая активность, злоупотребление алкоголем, возраст, пол (риск развития метаболического синдрома выше у женщин в постменопаузальном периоде), психоэмоциональные факторы, лекарственные препараты (глюкокортикоиды, никотиновая кислота, половые гормоны) [14, 15]. ИР встречается не только при СД 2 типа, но и при других заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обмена веществ. ИР встречается более чем у 25% практически здоровых лиц без ожирения, при этом ее степень выраженности сопоставима с выраженностью ИР, наблюдаемой у больных СД 2 типа [16]. Ниже перечислены основные заболевания и состояния, сопровождающиеся ИР:

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

Основные методы оценки ИР

Понятие чувствительности к инсулину до сих пор не имеет четкой нормы, снижение ниже которой рассматривалось бы как ИР. Однако известно, что при наиболее низких показателях значительно чаще наблюдается ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня липидов, повышение АД и нарушения в свертывающей системе крови, чем в остальной популяции. Следует отметить, что при измерении чувствительности к инсулину у здоровых людей показатели колеблются в широких пределах [16, 17, 18]. Более того, те же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

На современном этапе наибольшее внимание уделяется следующим методам количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемический эугликемический клэмп и структурные математические модели на основе внутривенного (минимальная модель, FSIGTT) и перорального (OSIG) глюкозотолерантного теста или определения глюкозы и инсулина натощак (с вычислением целого ряда индексов, в том числе HOMA, QUICKI) [19].

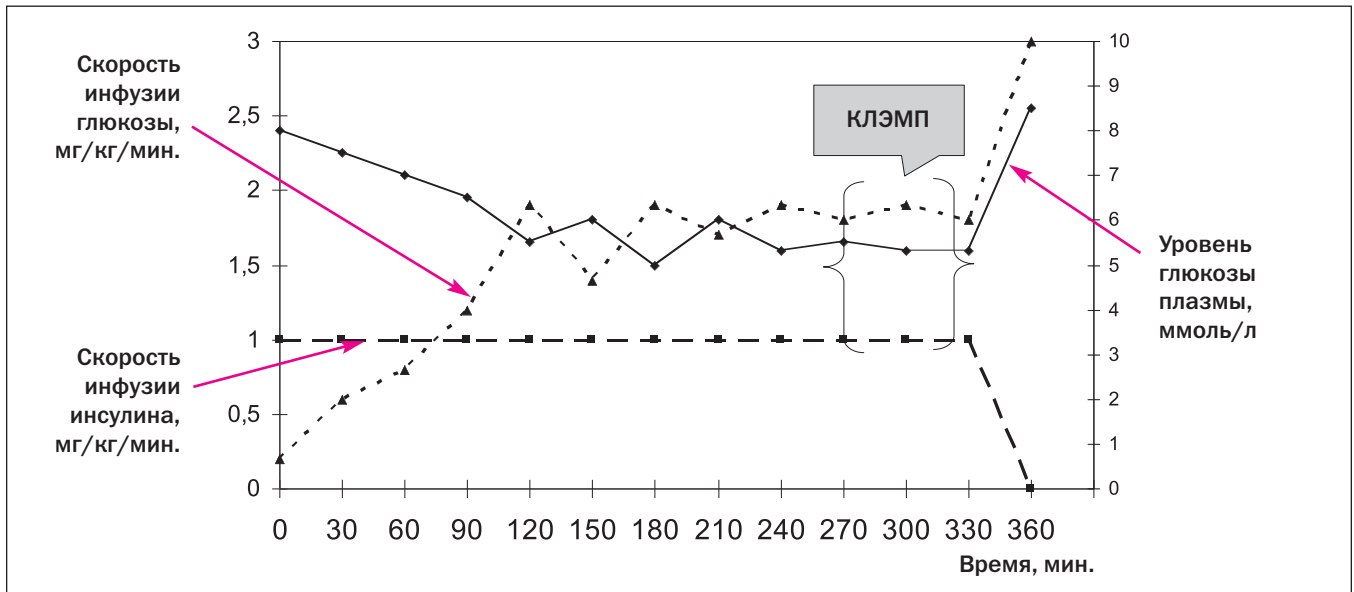


Рис. 1. Техника гиперинсулинемического эугликемического клэмп

Клэмп-метод

Наиболее точным методом, признанным, «золотым стандартом» оценки ИР, является эугликемический гиперинсулинемический клэмп, предложенный Andres R. и соавт. в 1966 г. и разработанный DeFronzo K. и соавт. в 1979 г. [20]. Для оценки ИР тест считается наиболее достоверным и воспроизводимым как при СД, так и у здоровых людей. Техника проведения включает в себя внутривенное введение инсулина с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (50–400, в среднем 100 мкЕд/мл) с целью подавления продукции глюкозы печенью и собственной секреции инсулина и поддержание уровня гликемии на постоянном нормальном уровне путем изменения скорости введения глюкозы. Обычно скорость инфузии инсулина составляет 40 мЕд на 1 м² поверхности тела в минуту или приблизительно 1 мЕд/кг/мин. Измерение гликемии производят каждые 5–10 мин. на анализаторах глюкозы или используют постоянный контроль уровня гликемии с помощью аппарата искусственной поджелудочной железы («Биостатор»). Чтобы устранить влияние самой гипергликемии на утилизацию глюкозы и исключить глюкозурию, используют нормогликемический вариант клэмп-метода, отклонения от выбранного целевого уровня гликемии не должны превышать 10%. При снижении гликемии ско-

рость введения глюкозы увеличивают, при нарастании — снижают. Через 120–240 мин. достигается динамическое равновесие: скорость введения глюкозы равна скорости ее поглощения тканями. Таким образом, общее количество глюкозы, вводимое за последние 60–120 мин. исследования в равновесном состоянии, характеризует индекс чувствительности к инсулину (рис. 1).

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

Скорость введения глюкозы в равновесном состоянии определяет скорость утилизации глюкозы периферическими тканями, что и используется для вычисления коэффициента утилизации (M-индекс), как среднего арифметического из 10–12 дискретных значений скорости инфузии глюкозы, деленного на массу тела обследуемого или на нежировую массу тела (если она определена), за 1 мин. Чем больше глюкозы необходимо ввести за единицу времени для поддержания стабильного



Рис. 2. Техника гиперинсулинемического эугликемического клэмп

уровня гликемии, тем больше пациент чувствителен к действию инсулина. Если количество введенной глюкозы невелико, значит, пациент резистентен к инсулину.

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

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

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

Минимальная модель

Как попытка разработать более практичный метод измерения ИР для использования в больших популяциях, Bergman и соавт. в 1979 г. была предложена минимальная модель [21, 22]. При этом частые определения глюкозы и инсулина проводят в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста в течение 180 минут. Результаты заносятся в компьютерную модель (MINMOD), основанную на определенных допустимых принципах кинетики глюкозы и инсулина. Метод позволяет одновременно определить индекс чувствительности к инсулину (SI) и острый инсулиновый ответ (AIR). У здоровых людей результаты достоверно коррелируют с данными клэмп-метода [23]. Однако при СД имеются серьезные ограничения к его применению. Из-за ослабления стимулированной секреции инсулина в ответ на введение глюкозы, исходной гипергликемии и резкого снижения чувствительности к инсулину, часто индексы минимальной модели близки к нулю. Кроме того, имеется большая, чем при использовании клэмпса, вариабельность результатов. С другой стороны, исследование более простое, дает ценные эпидемиологические данные, а также характеризует одновременно действие и секрецию инсулина, которые являются основными предикторами развития СД 2 типа. И тем не менее, несмотря на широкое применение в научных исследованиях, в клинической практике тест используется ограниченно из-за высокой стоимости, сложности и длительности процедуры. В больших эпидемиологических исследованиях применяются также укороченные варианты внутривенного и перорального глюкозотолерантного теста с использованием принципов минимальной модели: FSIGTT, OSIG [24, 25].

Определение уровня инсулина и глюкозы плазмы

Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике методом оценки ИР является изменение концентрации инсулина плазмы крови натощак. Гиперинсулинемия при нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии ИР и является предвестником развития СД 2 типа. Однако при развитии СД 2 типа уровень гликемии растет, а инсулина — снижается. В результате уровень инсулина не отражает только чувствительность к инсулину, на него также оказывает влияние дефект β-клеток и гипергликемия. Трудность представляет также стандартизация этого метода, поскольку нормальные значения инсулинемии крайне вариабельны [26].

Кроме того, предложены различные индексы для оценки ИР, рассчитываемые по соотношению концентраций инсулина и глюкозы плазмы натощак и/или после пищевой нагрузки. Учитывая приблизительность метода, его использование возможно только в больших эпидемиологических исследованиях и мало применимо для индивидуальных измерений.

Наиболее часто используемые индексы:

- 1) ИРИ натощак (или 1/ИРИ0)
- 2) Индекс Caro — соотношение глюкозы и инсулина натощак (ГПН/ИРИ0) [27]
- 3) Индекс Raynaud — 40/ИРИ0
- 4) Индекс Belfiore натощак =

$$\frac{2}{(\text{ИРИ0} \times \text{ГПН}) + 1}$$

- 5) FIRI (fasting insulin resistance index) — индекс ИР натощак =
- $$\frac{\text{ГПН} \times \text{ИРИ0}}{25}$$

- 6) ИРИ на 120 мин ПТТГ (1/ИРИ120)

- 7) соотношение площадей под кривыми глюкозы и инсулина в ходе ПТТГ (ППК ГПН/ППК ИРИ)

$$8) \text{ Индекс Matsuda} = \frac{10000}{\sqrt{(\text{ГПН} \times \text{ИРИ0}) \times (\text{сред ГП ПТТГ} \times \text{сред ИРИ ПТТГ})}}$$

- 9) Индекс Belfiore в ходе ПТТГ =
- $$\frac{2}{(\text{ППК ИРИ} \times \text{ППК ГП}) + 1}$$

$$10) \text{ Индекс Cederholm в ходе ПТТГ} = \frac{75000 + (\text{ГП0} - \text{ГП120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{масса тела}}{120 \times \log \text{сред ИРИ ОТТГ} \times \text{сред ГП ПТТГ}}$$

$$11) \text{ Индекс Gutt в ходе ПТТГ} = \frac{75000 + (\text{ГП0} - \text{ГП120}) \times 0,19 \times \text{масса тела}}{120 \times \log ((\text{ИРИ0} + \text{ИРИ120})/2) \times (\text{ГП0} + \text{ГП120})/2}$$

$$12) \text{ Индекс Stumvoll в ходе ПТТГ} = 0,22 - 0,0032 \times \text{масса тела} - 0,0000645 \times \text{ИРИ} - 0,0037 \times \text{ГП90}$$

13) определение глюкозы и инсулина натощак (НОМА — homeostasis model assessment) с вычислением коэффициентов ИР и секреции инсулина. Эти индексы получили наиболее широко распространение в клинической практике. Модель была разработана D. Matthews [28, 29]:

$$\text{Индекс ИР} = \frac{\text{ИРИ0 (мкЕд/мл)} \times \text{ГПН (ммоль/л)}}{22,5}$$

$$\text{Функциональная активность } \beta\text{-клеток} = \frac{20 \times \text{ИРИО (мкЕд/мл)}}{\text{ГПН (ммоль/л)} - 3,5}$$

Так же можно проводить расчет данной модели, скорректированной с помощью специальной компьютерной программы – НОМА-2, в том числе с использованием уровня С-пептида вместо ИРИ [30].

Чем выше индекс НОМА-ИР, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью рутинного скрининга.

14) M.N. Duncan с соавт. установили, что степень выраженности ИР более четко характеризует другой, не менее простой индекс, который вычисляется по следующей формуле [31]:

$$\text{Индекс ИР} = \frac{\text{ИРИО} \times \text{ГПН}}{25}$$

15) QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) – количественный индекс чувствительности к инсулину [32] =

$$\frac{1}{\log \text{ИРИО} + \log \text{ГПН}},$$

где: ИРИ – иммунореактивный инсулин, ГП – глюкоза плазмы, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе.

Другие методы оценки ИР

Кроме того, отражением степени выраженности ИР является снижение уровня глюкозы в крови в ответ на

внутривенную нагрузку инсулином (проба с инсулином из расчета 0,1 Ед инсулина на кг массы тела) с вычислением индекса чувствительности к инсулину, которая была предложена в 70-е годы, как проба для оценки секреции гормона роста [19].

CIGMA (continuous infusion of glucose with model assessment) – инфузия низких доз глюкозы [19].

GIT (glucose infusion test) – инфузия высоких доз глюкозы [19].

IST (insulin suppression test) – фиксированная комбинированная инфузия глюкозы и инсулина, иногда в сочетании с соматостатином [19].

В заключение следует сказать, что для научных исследований наиболее достоверными методами оценки ИР являются гиперинсулинемический эугликемический клэмп и минимальная модель. Математические индексы, основанные на определении уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе ПТТГ, позволяют различать только крайние значения чувствительности периферических тканей к инсулину, плохо отражая умеренное снижение скорости утилизации глюкозы тканями. Следует подчеркнуть, что индивидуальный разброс данных является достаточно большим. Использование в клинической практике с диагностической целью математических моделей оценки ИР имеет ряд ограничений и не всегда допустимо для решения вопроса о назначении сахароснижающей терапии, но может быть применено для динамического наблюдения или использовано в больших эпидемиологических исследованиях.

Литература

1. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, 2006.
2. Report of WHO Consultation. Geneva, 1999.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., Медицина, 2000.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., Универсум Паблишинг, 2003.
6. Himsworth H.P., Kerr R.B. Insulin-sensitive and Insulin-insensitive types diabetes mellitus. // Clin Sci, 1939, 4: 119–152.
7. Шестакова М.В., О.Ю. Брескина. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium medicum, 2002, № 10.
8. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления // Врач, 2006, № 11.
9. Bock G., Chittilapilly E., Basu R., et al Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose. Role of increased rates of gluconeogenesis // Diabetes, 2007, 56: 1703–1710.
10. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005.
11. Cowie C.C., Rust K.F., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population Diabetes Care, 2006, 29: 1263–1268.
12. Nathan D. M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance // Diabetes Care, 2007, 30: 753–759.
13. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition // Annual Review of Medicine 1993; 44: 121–131.
14. Engl J., M. Laimer, W. W. Fleischhacker, C. F. Ebenbichler To: Mackin P, Watkinson HM, Young AH (2005) Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study // Diabetologia, 2005, 48: 215–221.
15. Kahn S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes // Diabetologia, 2005, 48: 3–19.
16. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes, 1988, 37: 1595–1607.
17. Clausen J.O., Bergman R.N., Hougaard P., Pedersen O. et al. / Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors // Journal Clinical Investigations, 1996, 98(5): 1195–209.
18. Del Prato S., Leonetti F., Matsuda M., DeFronzo R.A. et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. // Diabetologia, 1994, 37: 1025–1035.
19. Groop L.C., Widén E., Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? // Diabetologia, 1993, 36: 1326–1331.
20. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // American Journal of Physiology, 1979, 237(3): E214–E223.
21. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // American Journal of Physiology, 1979, 236(6): E667–E677.
22. Bergman R.N. Insulin sensitivity from minimal model // Research methodologies in human diabetes. Edit. By Mogensen C.E., Standl E. Berlin, New-York, 1995, vol. V, part 2: 55–71.
23. Bergman R.N., Prager R., Volund A., Olefsky J.M. Equivalence of the insulin sensitivity index in men derived by the minimal model method and the euglycaemic glucose clamp // Journal Clinical Investigations, 1987, 79: 790–800.
24. Haffner S.M., Mykkänen L., D'Agostino R., Saad M.F. et al. Insulin sensitivity in subject with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes Care, 1999, 22: 562–568.
25. Mari A., Pacini G., Murphy E., Nolan J.J. et al. A model-based methods for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. // Diabetes Care, 2001, 24: 539–548.
26. Robbins D.C., Andersen L., Haffner S., Polonsky K., et al. Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay // Diabetes, 1996, 45: 242–256.
27. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // J Clin Endocrinol Metabol, 1991, 73: 691–695.
28. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Turner R.C. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia, 1985, 28: 412–419.
29. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling // Diabetes Care, 2004, 27: 1487–1495.
30. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program // Diabetes Care, 1998, 22: 2191(Letter).
31. Duncan M N, Singh B M, Wise P H et al. A simple measure of insulin resistance // Lancet, 1995, 346: 120–121.
32. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Quon M.J. et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans // J Clin Endocrinol Metabol, 2000, 85: 2402–2410.