

УДК 616.379-008.64:612.349.8:615.015.8:616-085

DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96750

Перцева Н.О., Марциник Е.Н., Чурсинова Т.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Проявления инсулинорезистентности у пациентов, длительно страдающих сахарным диабетом 1-го типа, пути ее коррекции

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:13-7. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96750

**Резюме.** *Цель исследования* — оценка инсулинорезистентности (ИР), а также возможности ее коррекции у пациентов с длительным стажем сахарного диабета (СД) 1-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 33 пациента с СД 1-го типа. В основную группу были включены 17 пациентов с большой (от 15 до 31 года) длительностью СД 1-го типа в возрасте от 40 до 50 лет. Группу сравнения составили 16 больных (9 женщин и 7 мужчин), страдающих СД 1-го типа, в возрасте от 20 до 35 лет при длительности заболевания от 5 до 12 лет. Больные обеих групп находились на базисно-болюсной инсулинотерапии. **Результаты.** Анализ потребности пациентов в инсулине показал, что в основной группе больных она превышала рекомендуемые значения и была достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно  $1,04 \pm 0,03$  и  $0,62 \pm 0,02$  ЕД/кг,  $p = 0,0001$ ). Была выявлена прямая корреляционная связь между дозой инсулина и величиной ИМТ у больных основной группы ( $r = 0,87$ ,  $p = 0,07$ ). Увеличение дозы инсулина способствует повышению массы тела больного, что, в свою очередь, усиливает процессы инсулинорезистентности и требует увеличения дозы инсулина, формируя порочный круг. **Выводы.** Среди причин формирования инсулинорезистентности у данной категории больных можно выделить неадекватную инсулинотерапию с использованием высоких доз инсулина, наличие генетической предрасположенности к формированию инсулинорезистентности. Применение метформина в комбинации с инсулинотерапией и модификацией образа жизни оказывало положительное влияние на показатели углеводного обмена и вес пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; инсулинорезистентность; ожирение; артериальная гипертензия; метформин

### Введение

Известно, что сахарный диабет (СД) 1-го типа является заболеванием, возникающим у молодых лиц вследствие деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина и требующим безальтернативной заместительной инсулинотерапии [4, 9]. В то же время снижение чувствительности периферических тканей к инсулину является ведущим звеном патогенеза СД 2-го типа, который развивается у пациентов зрелого и пожилого возраста и является проявлением реализации генетических механизмов старения организма [1, 3]. Как показывают клинические наблюдения, пациенты с многолет-

ним течением СД 1-го типа со временем, кроме существующего инсулинового дефицита, приобретают признаки, связанные с инсулинорезистентностью (ИР), а именно — избыточную массу тела, абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ) [5, 7]. Приобретенная ИР у больных СД 1-го типа формируется, как правило, вследствие хронической передозировки инсулина (неадекватная схема инсулинотерапии при несоблюдении диеты и передании), развитии ожирения, в результате реализации действия clock-генов, которые принимают участие в формировании метаболического синдрома [6, 8]. Пациенты с СД 1-го типа могут приобретать переходящие черты

ИР при декомпенсации диабета, кетоацидозе, инфекционных заболеваниях, после перенесенной гипогликемии.

Для оценки ИР у пациентов с СД 1-го типа могут быть использованы только прямые методы определения чувствительности к инсулину, которые определяют взаимосвязь между инфузией инсулина и метаболизмом глюкозы. К ним относят: инсулиновый тест толерантности, инсулиновый супрессивный тест и эугликемический гиперинсулинемический клэмп, который является золотым стандартом [1, 2]. Данные методы применяются для исследовательских целей и практически не используются в рутинной клинической практике. Непрямые методы оценки ИР, к которым относят пероральный глюкозотолерантный тест, внутривенный глюкозотолерантный тест, постоянную инфузию глюкозы с модельной оценкой, широко применяющиеся при СД 2-го типа, являются недостоверными у пациентов с СД 1-го типа, так как оценивают действие эндогенного инсулина, содержание которого у данной категории больных предельно низкое. Следовательно, надежные и доступные методы диагностики ИР у пациентов с СД 1-го типа нуждаются в разработке.

**Целью** данного исследования явилась оценка инсулинорезистентности, а также возможности ее коррекции у пациентов с длительным стажем сахарного диабета 1-го типа.

## Материал и методы

На базе кафедры эндокринологии были обследованы 33 пациента с СД 1-го типа. В основную группу были включены 17 пациентов с большой (от 15 до 31 года) длительностью СД 1-го типа (медиана длительности заболевания —  $24,47 \pm 1,75$  года) в возрасте от 40 до 50 лет (медиана среднего возраста —  $43,85 \pm 2,69$  года). В числе обследованных было 10 женщин и 7 мужчин. Группу сравнения составили 16 больных (9 женщин и 7 мужчин), страдающих СД 1-го типа, в возрасте от 20 до 35 лет (медиана среднего возраста —  $28,81 \pm 3,26$  года), длительность заболевания — от 5 до 12 лет (медиана длительности за-

болевания —  $8,44 \pm 2,58$  года). Больные обеих групп находились на базисно-болюсной инсулинотерапии. В качестве базального инсулина 22 пациента (66,7 %) принимали НПХ-инсулины, 11 (33,3 %) больных — инсулиновые аналоги (гларгин, детемир), человеческие инсулины короткого действия принимали 24 (72,7 %) пациента, ультракороткие аналоги человеческого инсулина использовали 9 (27,3 %) больных.

Всем больным проводилось физикальное обследование, включающее определение антропометрических показателей — рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), для уточнения типа распределения жировой ткани рассчитывалось отношение окружности талии к росту (ОТ/рост), измерялось систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД). Также пациентам проводилось измерение гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

## Результаты исследования

Результаты исследования антропометрических показателей, измерения артериального давления, уровня HbA1c, данные липидограмм у обследованных больных представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, большинство пациентов основной группы — 10 (58,8 %) имели избыточную массу тела (ИМТ  $27,84 \pm 0,32$  кг/м<sup>2</sup>), у 7 больных (41,2 %) выявлено ожирение I степени (ИМТ  $31,62 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup>). У всех пациентов группы сравнения ИМТ соответствовал норме ( $22,31 \pm 0,42$  кг/м<sup>2</sup>) и был достоверно ниже ( $p = 0,0001$ ) аналогичного показателя основной группы.

Показатель ОТ/рост у пациентов основной группы превышал норму ( $0,56 \pm 0,02$ ) и был достоверно выше ( $p = 0,0001$ ) аналогичного показателя у больных группы сравнения ( $0,44 \pm 0,01$ ). Повышение индекса ОТ/рост у больных с длительным стажем заболевания свидетельствует об увеличении объема

**Таблица 1. Характеристика обследованных больных**

Признаки	Основная группа, n = 17	Группа сравнения, n = 16	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$30,54 \pm 0,61$	$22,31 \pm 0,42$	0,0001
Отношение ОТ/рост	$0,56 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,01$	0,0001
Потребность в инсулине, ЕД/кг	$1,04 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,02$	0,0001
САД, мм рт.ст.	$146,25 \pm 2,44$	$112,14 \pm 2,33$	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	$92,81 \pm 1,77$	$67,86 \pm 1,40$	0,0001
HbA1c, %	$8,60 \pm 0,57$	$8,10 \pm 0,54$	0,529
ОХС, ммоль/л	$5,63 \pm 0,28$	$4,65 \pm 0,19$	0,007
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,21 \pm 0,23$	$2,56 \pm 0,18$	0,033
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,53 \pm 0,10$	$1,67 \pm 0,11$	0,354
ТГ, ммоль/л	$1,22 \pm 0,17$	$0,93 \pm 0,13$	0,185

**Примечание:**  $p < 0,05$  — статистически достоверные расхождения между показателями в исследуемых группах.

висцеральной жировой ткани и высоком риске кардиоваскулярных событий.

Анализ потребности пациентов в инсулине показал, что в основной группе больных потребность в инсулине превышала рекомендуемые значения и была достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно  $1,04 \pm 0,03$  и  $0,62 \pm 0,02$  ЕД/кг,  $p = 0,0001$ ). Была выявлена прямая корреляционная связь между дозой инсулина и величиной ИМТ у больных основной группы ( $r = 0,87$ ,  $p = 0,07$ ). Увеличение дозы инсулина способствует повышению массы тела больного, что, в свою очередь, усиливает процессы инсулинорезистентности и требует увеличения дозы инсулина, формируя порочный круг.

Отягощенный анамнез по СД 2-го типа был выявлен у 6 больных (35 %) основной группы, что позволяет предположить реализацию генетических факторов ИР у данных больных.

У 10 пациентов основной группы (58,8 %) наблюдалась АГ, 2 (11,8 %) обследованных перенесли инфаркт миокарда, 1 пациент (5,9 %) — инсульт. Только 3 (17,6 %) больных, имеющих АГ, достигли целевых показателей АД — 140/90 мм рт.ст., средняя величина САД в группе составила  $146,25 \pm 2,44$  мм рт.ст., ДАД —  $92,81 \pm 1,77$  мм рт.ст., в то время как все пациенты группы сравнения имели нормальные показатели артериального давления (САД —  $112,14 \pm 2,33$  мм рт.ст., ДАД —  $67,86 \pm 1,4$  мм рт.ст.). Развитие АГ у 50 % больных основной группы было обусловлено диабетической нефропатией. У второй половины больных (не имеющих альбуминурии) ИР, возможно, играет патогенетическую роль как фактор, связанный с нарушением нейрогормональной регуляции системного АД [2]. Сочетание СД 1-го типа и АГ увеличивает риски макрососудистых и микрососудистых осложнений диабета.

Уровень HbA1c у больных основной группы был достоверно выше аналогичного показателя в группе сравнения (соответственно  $8,6 \pm 0,57$  и  $8,1 \pm 0,54$  %,  $p = 0,529$ ).

Нарушения липидного обмена были выявлены у 12 (70,6 %) обследованных больных основной группы. Анализ липидограмм показал, что у большинства пациентов — 10 (83,3 %) выявлена дислипидемия Па типа, которая характеризуется повышением уровня ОХС, ХС ЛПНП. У 2 (16,7 %) обследованных диагностирована дислипидемия Пб типа, проявляющаяся увеличением ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Следует отметить, что у данных пациентов отмечался высокий уровень HbA1c — 9,5–10,7 %. Только одна больная из группы сравнения имела дислипидемию Па типа. Выявлено достоверное увеличение концентрации ОХС в сравнении с величиной данного показателя у обследованных пациентов группы сравнения (соответственно  $5,63 \pm 0,28$  и  $4,65 \pm 0,19$  ммоль/л,  $p = 0,007$ ), а также ХС ЛПНП (соответственно  $3,21 \pm 0,23$  и  $2,56 \pm 0,18$  ммоль/л,  $p = 0,033$ ). Уровень ХС ЛПВП у пациентов основной группы соответствовал норме ( $1,53 \pm 0,10$  ммоль/л) и достоверно не отличался ( $p = 0,354$ ) от величины ХС ЛПВП в группе сравне-

ния ( $1,67 \pm 0,11$  ммоль/л). Средняя концентрация ТГ у больных основной группы ( $1,22 \pm 0,17$  ммоль/л) и группы сравнения ( $0,93 \pm 0,13$  ммоль/л) также достоверно не отличалась ( $p = 0,185$ ).

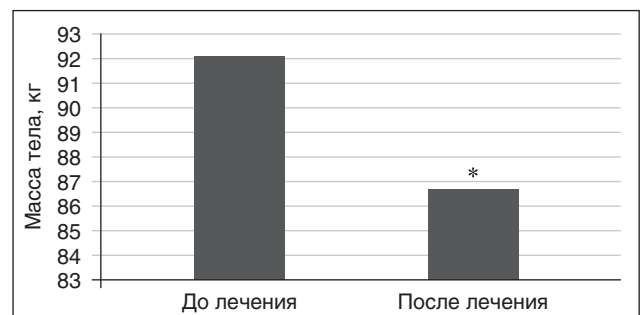
## Обсуждение результатов

Путем анализа развития дислипидемии у пациентов основной группы выявлена прямая корреляционная связь между длительностью СД и уровнем ОХС ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0012$ ), а также ХС ЛПНП ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,01$ ). Также выявлена прямая зависимость между количеством единиц инсулина, приходящихся на 1 кг массы тела больного, и уровнем ОХС ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,02$ ), свидетельствующая о том, что повышение доз инсулина должно быть обоснованным. В обратном случае данная тактика будет способствовать развитию нарушений липидного обмена.

Учитывая наличие у больных основной группы признаков ИР, а именно — избыточной массы тела и ожирения I степени, распределение жировых масс по висцеральному типу, ассоциированных с АГ, нарушениями липидного обмена, декомпенсации углеводного обмена на фоне приема высоких доз инсулина, в схему лечения был включен метформин в суточной дозе 1000–2000 мг. Длительность приема метформина составила 6 месяцев.

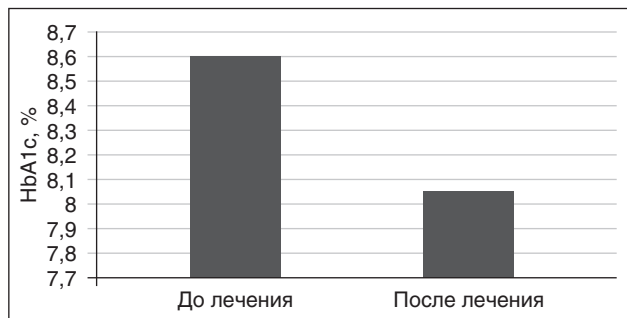
Коррекция ИР у больных СД 1-го типа требует пересмотра диеты, коррекции доз инсулина и повышения физической активности. Всем больным было рекомендовано рациональное питание с исключением легкоусвояемых углеводов и соблюдением регулярного режима приема пищи, ограничением насыщенных жиров. Также определялась потребность в инсулине короткого действия на завтрак, обед и ужин с учетом индивидуальной чувствительности к инсулину. Пациентам были рекомендованы дозированные физические нагрузки с учетом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения веса, повышения чувствительности периферических тканей к инсулину.

Согласно полученным данным, прием метформина в основной группе позволил сократить суточную дозу инсулина в среднем на  $0,12 \pm 0,01$  ЕД/кг, при этом масса тела пациентов уменьшилась в среднем на  $5,46 \pm 0,70$  кг (рис. 1).



**Рисунок 1.** Динамика показателя массы тела (кг) основной группы больных СД 1-го типа на фоне лечения метформином

**Примечания:** \* — различия достоверны в сравнении с исходным показателем.



**Рисунок 2. Динамика показателя гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 1-го типа в основной группе на фоне лечения метформинном**

Снижение массы тела сопровождалось уменьшением уровня АД, при этом САД в среднем уменьшилось на  $4,95 \pm 0,48$  мм рт.ст., ДАД — на  $4,23 \pm 0,27$  мм рт.ст. (рис. 2).

Уровень НвА1с за 6 месяцев комбинированной терапии снизился на 0,55 % и составил в среднем  $8,05 \pm 0,24$  %. Значительной динамики показателей липидного спектра на фоне терапии метформинном не выявлено.

## Выводы

При лечении пациентов с длительным стажем сахарного диабета 1-го типа и особенно достигших возраста старше 40 лет следует учитывать формирование признаков инсулинорезистентности, таких как избыточный вес, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также оценивать риски сердечно-сосудистых событий.

Проведение длительной интенсифицированной инсулинотерапии у части больных СД 1-го типа, имеющих генетическую склонность к формированию инсулинорезистентности, сопровождается прибавкой массы тела, которая может быть спровоцирована неадекватной инсулинотерапией.

У данной категории больных целесообразно временное использование метформина в комбинации с инсулинотерапией с целью коррекции инсулинорезистентности, уменьшения сердечно-сосудистого риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Zak KP, Popova VV. Prediction of development of type 1 diabetes mellitus and diagnostic of its asymptotic phase by means of autoantibodies to the Langerhans islands of pancreas in man long before an origin of his disease. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2016;7(79):11-21. doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86414 (Russian).
2. Mokriy VY, Ziablitsev SV, Kryshchal' MV. Features of forming of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus depending on duration of disease and sex. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2016;5(77):67-71. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78757 (Ukrainian).
3. Pan'kiv VI. Insulin resistance as key physiopathology mechanism of development of metabolic syndrome. *Practical Angiology*. 2012;5-6(54-55):44-48 (Ukrainian).
4. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia*. 2013;56(7):1462-1470. doi: 10.1007/s00125-013-2904-2.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1-16. doi: 10.2337/dc12-0413.
6. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-years follow-up data from the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1374-1379.
7. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):293-302. doi: 10.1038/nrendo.2014.29.
8. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens*. 2011;13(4):238-243.
9. Vella S, Buetow L, Royle P. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010;53:809-820. doi: 10.1007/s00125-009-1636-9.

Получено 17.01.2017 ■

Перцева Н.О., Марцинік Є.М., Чурсінова Т.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

## Прояви інсулінорезистентності у пацієнтів, які тривалий час страждають від цукрового діабету 1-го типу, шляхи її корекції

**Резюме. Мета дослідження** — оцінка інсулінорезистентності (ІР), а також можливості її корекції у пацієнтів із тривалим стажем цукрового діабету (ЦД) 1-го типу. **Матеріали і методи.** Обстежено 33 пацієнти з ЦД 1-го типу. В основну групу було включено 17 пацієнтів з великою (від 15 до 31 року) тривалістю ЦД 1-го типу віком від 40 до 50 років. Групу порівняння склали 16 хворих (9 жінок і 7 чоловіків) з ЦД 1-го типу віком від 20 до 35 років при тривалості ЦД від 5 до 12 років. Хворі обох груп перебували на базисно-болюсній інсуліноте-

рапії. **Результати.** Аналіз потреби пацієнтів в інсуліні показав, що в основній групі хворих потреба в інсуліні перевищувала рекомендовані значення і була вірогідно вищою, ніж в контрольній групі (відповідно  $1,04 \pm 0,03$  і  $0,62 \pm 0,02$  ОД/кг,  $p = 0,0001$ ). Було виявлено прямий кореляційний зв'язок між дозою інсуліну і величиною ІМТ у хворих основної групи ( $r = 0,87$ ,  $p = 0,07$ ). Збільшення дози інсуліну сприяє підвищенню маси тіла хворих, що, у свою чергу, посилює процеси ІР і потребує збільшення дози інсуліну, формуючи хибне коло. **Висновки.** Серед



причин формування інсулінорезистентності у цієї категорії хворих можна виділити неадекватну інсулінотерапію з використанням високих доз інсуліну, наявність генетичної схильності до формування інсулінорезистентності. Застосування метформіну в комбінації з інсу-

лінотерапією і модифікацією способу життя справило позитивний вплив на показники вуглеводного обміну і масу тіла пацієнтів.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу; інсулінорезистентність; ожиріння; артеріальна гіпертензія; метформін

N.O. Pertseva, I.N. Martynik, T.V. Chursinova

State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of Health ministry of Ukraine», Dnipro, Ukraine

### Features of insulin resistance in patients with long history of type 1 diabetes mellitus, methods of its correction

**Abstract. Background.** A research aim is an estimation of insulin resistance (IR), and also possibilities of its correction in patients with long-term experience of type 1 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** 33 patients with type 1 DM were under observation. The study group included 17 patients aged 40 to 50 years with long-term (15–31 years) duration of type 1 DM. The comparison group included 16 patients (9 women and 7 men) aged 20 to 35 years with type 1 DM and DM duration from 5 to 12 years. Patients of both groups received basal bolus insulin therapy. **Results.** The analysis of insulin necessity in patients showed that in the study group of patients, the need for insulin exceeded the recommended values and was significantly higher than in control group (accordingly  $1.04 \pm 0.03$  U/kg and  $0.62 \pm 0.02$  U/kg,  $p = 0.0001$ ). Direct

cross-correlation connection was educed between the dose of insulin and the value of body mass index in patients of the study group ( $r = 0.87$ ,  $p = 0.07$ ). The increase of insulin dose contributes to the increase of body weight that, in turn, enhances the processes of IR and requires the increase of insulin dose, forming circulus viciosus. **Conclusions.** Among the causes for the formation of insulin resistance in these patients, there can be identified the use of unreasonably high doses of insulin, a genetic predisposition to the development of insulin resistance. The administration of metformin in combination with insulin therapy and lifestyle modifications had a positive effect on the parameters of carbohydrate metabolism and weight of patients.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; insulin resistance; obesity; arterial hypertension; metformin