

**Т.О. Перцева,
К.Ю. Маляр**

РОЛЬ ОЦІНКИ ПОКАЗНИКІВ ГЛІКЕМІЇ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В АЛГОРИТМАХ ВИБОРУ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. - член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова
(гол. лікар- д. мед. н., проф. В.О. Павлов)*

Ключові слова: цукровий діабет,
інсулінорезистентність,
дисліпідемія, глікозильований
гемоглобін, HOMA-IR

Key words: diabetes mellitus type 2,
insulin resistance index, glycated
hemoglobin, dislipidemia, HOMA-IR

Резюме. Проведен анализ антропометрических данных, лабораторных показателей (липидный спектр, показатели инсулинорезистентности, иммунореактивный инсулин и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, гликозилированного гемоглобина) у пациентов с впервые установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа» (80 человек). В зависимости от первичных лабораторных и антропометрических данных (уровень гликемии натощак и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR) сформированы группы пациентов (по 20 человек) для начала дифференцированной стартовой глюкозоснижающей терапии. Предложенный алгоритм по завершению исследования позволит дать оценку целесообразности и эффективности применения той или иной программы терапии при первичной диагностике заболевания на основании динамики лабораторных и антропометрических показателей.

Summary. The analysis of anthropometrical findings, parameters of lipids spectrum, insulin resistance index, immunoreactive insulin, HOMA-IR rate was investigated in patients with first established diabetes mellitus type 2 (80 persons). Depending on the initial laboratory and anthropometric data, glycemia index on an empty stomach and insulin resistance index HOMA-IR, groups of patients (20 persons in each) were formed to begin differential starting glucose-lowering therapy. An offered algorithm after the end of research will allow to assess expediency and efficacy of one or another therapy program in primary diagnostics of the disease on the basis on dynamics of laboratory and anthropometric findings.

Цукровий діабет (ЦД) є найбільш розповсюдженим ендокринним захворюванням. Відомо, що приріст хворих здебільшого здійснюється за рахунок хворих на ЦД 2 типу. Найбільшу загрозу для життя та здоров'я хворих становлять саме серцево - судинні та церебральні ускладнення некомпенсованого ЦД. У ризику розвитку ускладнень найбільш вагомими факторами є надлишкова маса тіла, дисліпідемія, інсулінорезистентність та рівень компенсації ЦД [4,5,10]. Серед причин формування атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу виділяють найбільш вагомі – гіпертригліцеридемію та зменшення рівня ЛПВЩ, що супроводжується двократним підвищенням ризику розвитку ІХС та смертності від ІХС навіть при відсутності інших факторів ризику [10]. Інсулінорезистентність у більшій мірі, ніж гіперінсулінемія, асоціюється з атеросклерозом, тромбогенезом, АГ, ожирінням та ЦД [11]. Надлишкова маса тіла підвищує ризик

розвитку ЦД 2 типу від 2 до 5 разів, а смертність чоловіків з масою тіла, що перевищує ідеальну на 10-20%, у 2 рази вище, ніж смертність чоловіків з нормальною масою тіла[11]. З багатьох досліджень відомо, що рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) є інтегративним показником компенсації вуглеводного обміну, кожен 1% зниження рівня HbA1c клінічно та статистично значуще пов'язаний зі зменшенням ризику судинних ускладнень.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes, 2005) та Протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія» (Україна, Київ, 2009) [6], лікування хворих на ЦД 2 типу з надмірною масою тіла (ІМТ>30) розпочинають з гіпокалорійної дієти (базова терапія, дієта з обмеженням кількості ккал до 1800 на добу) та препаратів метформіну (перша лінія терапії, вра-

ховуючи протипоказання, клас 1 рівень доказовості А-тобто ефективний контроль глікемії при мінімальному розвитку гіпоглікемічних станів) [8,9]. Не забороняється також призначення тiazолідиндіонів-препарати призначаються здебільшого при домінуванні інсулінорезистентності та при відсутності ефекту від поєднання дієти та фізичних навантажень [9]. Показанням для призначення інсулінотерапії як монотерапії є неефективність поєднання дієти та максимальних доз пероральних цукрознижувальних препаратів, НвА1С понад 7,5%, глікемія натще понад 8,0 ммоль/л та зниження ІМТ менш ніж 25 кг/м², але в той же час вважається доцільною комбінація інсуліну з пероральними цукрознижувальними препаратами в окремих випадках комбінації надлишкової маси тіла з високим рівнем глікемії, особливо гіперглікемії натще [3]. Для інсулінотерапії хворих на ЦД 2 типу лікарським засобом вибору є людські генноінженерні інсуліни (клас 2 А, рівень доказовості В)[3,6], аналогові форми інсуліну призначаються у випадках непереносності інших видів інсуліну, лабільному перебігу ЦД та схильності до тяжких гіпоглікемій. Звертаючи увагу на практично 100% поєднання ЦД 2 типу з дисліпідемією, інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією, практичний інтерес викликає дослідження перебігу вищезазначених факторів при призначенні тієї чи іншої лінії терапії у вперше виявлених хворих (термін захворювання до 3 місяців) з урахуванням постулатів Міжнародної діабетичної федерації та Українських протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія», для чого було проведено обстеження групи хворих на ЦД 2 типу з терміном виявлення хвороби до 3 місяців.

Мета даної роботи – розробити алгоритми лікування вперше виявлених хворих на ЦД 2 типу в залежності від початкового стану компенсації, антропометричних даних та рівня інсулінорезистентності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Загалом обстежено 80 осіб із вперше виявленим ЦД, з яких не отримували взагалі ніякої цукрознижувальної терапії 32 особи - 40,0%, отримували дієту з зменшенням вуглеводів 42 особи - 52,5%, дієту в поєднанні з препаратами метформіну у добових дозах до 1000 мг 8 осіб - 7,5%. Більшість хворих знаходилась на стаціонарному лікуванні - 64 (80%) особи, частина спостерігалася амбулаторно - 16 (20%) особи.

Хворі обстежені стандартними клінічними методиками, як то: антропометричні- вимірю-

вання росту, ваги, розрахунок індексу маси тіла, вимірювання об'єму талії, вимірювання артеріального тиску; біохімічні та гормональні дослідження- вимірювання глюкози капілярної крові ферментативними калориметричними методами (автоматичний біохімічний аналізатор А 25 «Biosystems» Іспанія, 2005р.; гексокіназний - реактивами BIOCON® Німеччина, та глюкозооксидазний – реактивами «Biosystems» Іспанія; ліпідів – загального холестерину(ЗХ), тригліцеридів (ТГ),ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (автоматичний біохімічний аналізатор А 25 «Biosystems» Іспанія, 2005р.;методики – спектрофотометрична ферментативна); імунореактивний інсулін (І.Р.І)- (Мікропланшетний рідер Anthos 2010, Австрія 2003р; імуноферментний ELISA - твердофазний метод); НвА₁С (напівавтоматичний біохімічний аналізатор BTS 330 «Biosystems» Іспанія, 2003р., методика високошвидкісної хроматографії); математичні методи- розрахунок індексів НОМА-ІR, CARO [4].

Віковий склад досліджених хворих становив від 41 до 78 років, найбільша кількість хворих у віці від 45 до 58 років (68%). Кількість жінок – 36 (45,0%) осіб, кількість чоловіків – 44 (55,0%) особи. На початку дослідження усі хворі мали некомпенсовані рівні глікемії натще та індекс маси тіла, більший за 30. У дослідження не були включені хворі, які на момент діагностики ЦД вже мали тяжкі ускладнення (багаторічний не діагностований діабет) - проліферативна та проліферативна ретинопатія, нефропатія 3 і більше ступеня, дистальна симетрична поліневропатія 2 ступеня, синдроми «діабетичної стопи» (ступінь більший, ніж 1 за Вагнером), а також ЦД з діабетичним кетозом. Предметом вилучення з дослідження також була тяжка супутня кардіо - васкулярна, онкологічна, легенева, нефрологічна, гінекологічна та гастроентерологічна патологія.

При детальному аналізі обраної когорти хворих та при визначенні основних скринінгових антропометричних та лабораторних показників, як то: індекс маси тіла, об'єм талії, глікемія натще та індекс НОМА-ІR, виявлено, що група практично однорідна за рівнем індексу маси тіла (від 31 до 37кг/м²), але відрізняється за рівнем глікемії натще (від 6,4 до 17,4 ммоль/л). Окрім того, група досить нерівнозначна за індексом НОМА-ІR (від 1,8 до 37,0), що є суттєво важливим для призначення варіанту цукрознижувальної терапії згідно з уже існуючими вітчизняними та міжнародними рекомендаціями.

Рекомендовані цільові показники вуглеводного та ліпідного обміну (European Diabetes Policy Group 1998-1999)

Глюкоза натще	НвА1С	ЗХ	ЛПНЦ	ЛПОНП	ЛПВЩ	ТГ	ІМТ
<5,5	6,5<	4,5<	2,5<	1,04<	>1,0	1,7<	18-25

Значення індексу НОМА-ІR, більше ніж 2,27, оцінюється як інсулінорезистентність.

Таким чином, у залежності від ступеня декомпенсації вуглеводного обміну (рівень глікемії натще) та також значення індексу НОМА-ІR, усі хворі були розподілені на чотири групи.

Критерії для призначення цукрознижувальної терапії у сформованих групах наступні.

У групу №1 були віднесені хворі на ЦД 2 типу з ІМТ ($30,5 \pm 0,17 \text{ кг/м}^2$), що відповідає ожирінню 1 ступеня; середній рівень глікемії натще $8,8 \pm 0,39$ ммоль/л, індекс інсулінорезистентності – $6,7 \pm 0,66$. Відповідно до даної комбінації антропометричних та лабораторних показників була призначена дієта у комбінації з піоглітазоном, завдяки властивостям препарату ефективно знижувати рівень рецепторної інсулінорезистентності та рівень глікемії, а також враховуючи дозозалежний ефект збільшення маси тіла. Призначена доза препарату складала 15 мг на добу ввечері.

В групу №2 були віднесені хворі на ЦД 2 типу з призначеною за наступними ознаками комбінацією дієтотерапії з метформіном: ІМТ ($35,0 \pm 0,28 \text{ кг/м}^2$) суттєво перевищує норму - 2 ступінь ожиріння. Показники глікемії натще ($11,01 \pm 0,43$ ммоль/л) та індекс інсулінорезистентності ($10,83 \pm 1,12$) значно перевищують нормативні рівні. Оскільки бігуаніди ефективно знижують продукцію глюкози печінкою, гальмують її всмоктування у тонкій кишці та водночас не збільшують секрецію інсуліну, що веде до зменшення маси тіла, рівня АТ та покращення функції ендотелію, використання цієї групи цукрознижувальних препаратів є доцільним у таких пацієнтів. Препарат метформіну було призначено у стартовій дозі 500 мг на добу та поступово збільшено до 2000 мг на добу (у два прийоми - під час обіду та на ніч).

Група №3 характеризувалась ІМТ ($30,5 \pm 0,22 \text{ кг/м}^2$), що перевищує норму-1 ступінь ожиріння, показниками глікемії натще ($8,4 \pm 0,38$ ммоль/л) та індексом інсулінорезистентності ($5,51 \pm 0,8$), що є найнижчими у даній групі в порівнянні з іншими. Хворим була рекомендована низькокалорійна дієта як монотерапія (<1800 ккал) з

обмеженням легкозасвоюваних вуглеводів та наступним рекомендованим складом їжі: 50 -60% - складні вуглеводи, до 10% - насичені жири, до 10% - поліненасичені жири, білки - до 20%, а також із включенням до раціону продуктів, багатих рослинними волокнами; помірне вживання некалорійних цукрозамінників.

Група №4 характеризувалась комбінацією: ІМТ - $35,9 \pm 0,21 \text{ кг/м}^2$, що є найвищим у порівнянні з іншими групами, рівень глікемії натще теж є найвищим у даній групі ($15,0 \pm 0,29$ ммоль/л), що є приводом для призначення генноінженерного інсуліну середньої тривалості дії (нейтральний протамін Хагедорну-НПХ) на ніч. Рівень інсулінорезистентності в цій групі теж був найвищим у порівнянні з іншими групами, що зумовлює доцільність сумісного призначення метформіну та інсуліну НПХ, що має підвищити периферичну чуттєвість до інсуліну у тканинах та знизити масу тіла. Таким чином, хворим цієї групи була призначена комбінована терапія дієтою в поєднанні з метформіном (2000 мг/добу) та НПХ інсуліном за наступним алгоритмом: інсулін середньої дії був призначений на ніч (22 години) у початкових дозах 0,2 Од/кг маси тіла з титрацією дози до «нічних» рівнів глікемії - 4,5 - 5,5 ммоль/л; доза метформіну складала 2000 мг на добу (1000 мг в обід та 1000 мг на ніч, разом з ін'єкцією інсуліну). Ін'єкції виконувалися хворими у ділянку живота, інсуліновими шприцями ВД (100 Од/мл).

Для оцінки ступеня ефективності терапії та впливу призначеної програми цукрознижувальної терапії на ліпідний спектр, компенсацію вуглеводного обміну та інсулінорезистентність проводилось вивчення наступних лабораторних показників: ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЦ, ЛПДНЦ, ТГ, НвА1с; проводився розрахунок індексу НОМА-ІR, CARO, визначення базальної гіперінсулінемії (І.Р.І.). Статистична обробка даних виконана за допомогою програмного забезпечення Excel 2007 та пакету прикладних програм [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При детальному аналізі отриманих результатів обстеження було визначено, що хворі,

включені в дослідження, не мають тяжкої супутньої патології. Сімейний анамнез простежувався у 92% хворих ЦД 2 типу, ЦД ускладнений – у 63% осіб. У першій групі - 15 (75%) випадків, у другій групі - 13 (65%) випадків, у третій групі - 8 (40%) випадків, у четвертій групі - 16 (80%) випадків.

Характеристика антропометричних даних, показників ліпідного профілю, інсулінорезистентності у сформованих групах хворих на ЦД 2 типу

У групі №1 (20 осіб) при аналізі антропометричних та лабораторних показників хворих виявлено, що вік обстежених коливається від 43 до 65 років ($52,6 \pm 1,57$), переважну кількість складають чоловіки – 11 (55%), кількість жінок - 9 (45%). Індекс маси тіла знаходиться в діапазоні від 31 до 33 ($32,5 \pm 0,17 \text{ кг/м}^2$), об'єм талії від 101,00 до 108,00 см ($103,6 \pm 0,45$ см). Рівень глікемії натще становить від 6,5 до 12 ммоль/л ($8,8 \pm 0,39$ ммоль/л), що статистично достовірно відрізняється від аналогічного показника у групах 2 та 4 ($p < 0,05$). Артеріальну гіпертензію мають 5 (25%) осіб. Індекс НОМА-IR складає від 1,8 до 11,9 ($9,7 \pm 0,66$), що статистично відрізняється від показника у групах 4 та 3 ($p < 0,05$). При подальшому вивченні отриманих показників доведено, що віковий склад хворих групи №2 (20 осіб) становить від 41 до 69 років ($54,55 \pm 1,75$), кількість жінок складає 6 (30%), чоловіків - 14 (70%). Індекс маси тіла коливається від 33 до 37 ($35 \pm 0,28 \text{ кг/м}^2$), значення об'єму талії становлять від 103,00 до 118,00 см ($107,8 \pm 0,81$ см). Показники глікемії натще становлять від 8,7 до 13,7 ммоль/л ($11,01 \pm 0,43$ ммоль/л), що значно пере-

вищує норму. Артеріальну гіпертензію мають 17 (85%) осіб. Значення індексу НОМА-IR становлять від 3,5 до 20,6 ($10,83 \pm 1,12$), що статистично достовірно відрізняється від груп 3 та 1 ($p < 0,05$). Отримані результати у групі №3 (20 осіб) характеризується віковим складом хворих від 46 до 73 років ($58 \pm 1,68$) та перевагою кількості жінок - 11 (55%) над чоловіками - 9 (45%). Значення індексу маси тіла становлять від 30 до 31 ($30,5 \pm 0,22 \text{ кг/м}^2$). Показники рівней глікемії натще - від 6,9 до 11,1 ммоль/л ($8,4 \pm 0,38$ ммоль/л), що практично співпадають зі значеннями у першій групі. Об'єм талії хворих коливається від 102,00 до 105,00 ($103,8 \pm 0,21$ см). Артеріальну гіпертензію мають 10 (50%) осіб. Індекс НОМА-IR становить від 2,3 до 14,6 ($6,51 \pm 0,81$). У групі №4 (20 осіб) вік хворих складає від 45 до 71 років ($57,77 \pm 1,65$), за гендерним складом група практично однорідна: кількість жінок - 10 (50%), чоловіків - 10 (50%). Індекс маси тіла хворих складає від 34 до 37 ($35,9 \pm 0,21$). Об'єм талії - від 105,00 до 116,00 ($109,80 \pm 0,61$ см). Рівень глікемії натще - від 13,1 до 17,4 ($15,21 \pm 0,29$ ммоль/л), що є значно вищими показниками, ніж у усіх інших групах ($p < 0,05$). Артеріальну гіпертензію мають 14 (70%) осіб. Індекс НОМА-IR - від 3,90 до 12,00 ($13,04 \pm 1,66$), що достовірно вище, ніж у групах 3, 2 та 1 ($p < 0,05$).

В усіх групах хворих перед початком лікування були досліджені показники глікемії натще, ліпідного спектру, НвА_{1с}, імунореактивного інсуліну та індексу НОМА-IR. Дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати лабораторних досліджень (ліпідограма, НвА_{1с} та показники інсулінорезистентності) у хворих у сформованих групах (M ± m)

№ групи	Глюкоза натще	НвА _{1с}	І.Р.І.	ЗХ	ЛПВЩ	ЛПОНЩ	ЛПНЩ	ТГ	Індекс НОМА-IR
1	8,76 ± 0,39*	9,27 ± 0,63	16,92 ± 1,6	5,31 ± 0,3	1,4 ± 0,07	0,7 ± 0,09	3,03 ± 0,22	1,99 ± 0,3	9,7 ± 0,66*
2	11,01 ± 0,43*	8,68 ± 0,25*	21,98 ± 2,05	6,35 ± 0,29	1,69 ± 0,14	1,04 ± 0,16	3,35 ± 0,31	2,64 ± 0,55*	10,83 ± 1,12
3	8,41 ± 0,38*	7,72 ± 0,28*	18,22 ± 2,04	5,67 ± 0,26	1,55 ± 0,13	0,71 ± 0,08	3,37 ± 0,26	1,77 ± 0,3	5,51 ± 0,81*
4	15,21 ± 0,50	9,95 ± 0,35	19,13 ± 2,15	4,95 ± 0,18	1,33 ± 0,07	0,68 ± 0,05	3,02 ± 0,21	1,38 ± 0,13	13,04 ± 1,66

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні із 4 групою

Проведений аналіз отриманих результатів обстеження у сформованих групах хворих показав, що групи хворих практично однорідні за гендерним та віковим фактором, індексом маси тіла, але відрізняються за ступенем інсулінорезистентності, об'ємом талії, індексом НОМА-

IR та показниками компенсації вуглеводного обміну - рівнем глікемії та НвА_{1с}. Найбільшим чином відрізняються показники глікемії натще та на індекс НОМА-IR, що дозволяє їх визначити ключовими для обґрунтування стратегії лікування. Водночас не було виявлено суттєвих

відмінностей у показниках ліпідного спектру на початковому етапі глюкозознижувальної терапії у виділених групах.

ВИСНОВКИ

1. У всіх хворих на вперше виявлений ЦД 2 типу, які мають надлишкову масу тіла, відмічається інсулінорезистентність різного ступеня, яка прямо корелює з індексом маси тіла та рівнем глікемії натще.

2. При призначенні стартової цукрознижувальної терапії доцільно враховувати індекс маси тіла та рівень інсулінорезистентності.

3. Не виявлено суттєвої різниці між рівнями показників ліпідного спектру на початку лікування у групах хворих, які були сформовані за рівнями глікемії та показниками інсулінорезистентності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии.-М.:ООО «Медицинское информационное агентство»,2009.-496 с.

2. Войтченко И.В., Дорошенко И.В., Костенко И.Г. Лабораторные тесты. Клиническое использование.- К.: Здоровье, 2008.-124 с.

3. Инсулин и инсулинотерапия больных сахарным диабетом / А.С. Ефимов, Н.А.Скробонская, С.Н. Ткач, Е.А. Сакало. – К.: Здоров'я, 2000.-154с.

4. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома.- М.:Мультипринт,2005.-121с.

5. Органов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца.- М.: Синергия, 2002.-125с.

6. Про затвердження протоколів надання медич-

ної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія»: Наказ №356. – К., 2009. – 43с.

7. Реброва О.Ю. Руководство-пакет прикладных программ Statistika 6.0. – М.: Синергия, 2003. - 68с.

8. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска / Н.А.Кравчун, А.В.Казаков, Ю.И.Караченцев и др. – Харьков: Новое слово, 2010.-254с.

9. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. – К.: Здоровье, 2002. -122с.

10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром.- М.:Медиа Медика, 2004. – 89с.

11. Lakka H.M.Laaksonen D.E. The metabolik syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged man // JAMA. – 2002. – Vol.288.-P.2709-2716.

