

УДК 616.379-008.64-08:615.252.349.7:615.015.5

Т.О. Перцева, К.Ю. Маляр

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Дніпропетровська державна медична академія
Обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечнікова, Дніпропетровськ

ВСТУП

На сучасному етапі захворюваність на цукровий діабет (ЦД) в усьому світі досягла епідемічного рівня. За розрахунками вчених, до 2025 року у світі хворіти на ЦД будуть щонайменше 300 млн. осіб, ще близько 300 млн. будуть мати порушену чутливість до глюкози. Згідно з сучасною класифікацією, ЦД 2-го типу характеризується як стан, обумовлений хронічною гіперглікемією та порушенням резистентності до інсуліну, а також відносним інсуліновим дефіцитом. Інсулінорезистентність (ІР) — типова, практично постійна ознака у хворих на ЦД 2-го типу, яка виявляється порушеною біологічною відповіддю периферичних тканин організму на дію ендогенного або екзогенного інсуліну. Відомо, що показники ІР є прогностично важливими маркерами розвитку мікро- та макросудинних ускладнень цукрового діабету.

У клінічній практиці використовуються декілька методик, що дозволяють визначити ІР. «Золотим стандартом» є методика еуглікемічного інсулінового клемпа, розроблена 1966 року R. Andres і колегами та удосконалена 1979 року R. De Fronzo [15], яка дозволяє визначити чутливість до інсуліну *in vivo*, оскільки прямо оцінює здатність інсуліну стимулювати утилізацію глюкози, а також модифікована «мінімальна модель» еуглікемічного інсулінового клемпа, розроблена R.N. Bergman (1987) [2, 15, 16]. Методики ґрунтуються на одночасному введенні глюкози та перфузії інсуліну (або проведення глюкозотолерантного тесту) та розрахунку індексів, що відбивають метаболізм глюкози під впливом введенного інсуліну та характеризують ІР. Методики є досить точними, але складними для виконання, і тому їх використання у популяційних дослідженнях є недоцільним. За даними M. Laakso [1, 14, 15], найпростішим у виконанні методом є визначення імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плаз-

мі венозної крові натще. Цей показник надто точно характеризує ІР в осіб із нормоглікемією і дещо менше в осіб із порушеною толерантністю до вуглеводів (ПТГ) або ЦД. Тому вивчення ІРІ як самостійного показника в дослідженнях не проводиться. Зазвичай для оцінки ІР використовуються різноманітні індекси, в основу яких покладено співвідношення концентрацій інсуліну натще та глікемії у сироватці крові натще. Найвідоміший із них — індекс ІР НОМА-ІР (мала модель гомеостазу), запропонований D.R. Matthews і співавт. 1985 року [1, 2, 15], який розраховують за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / 22,5$.

Що вищий індекс НОМА-ІР, то нижча чутливість до інсуліну та, відповідно, більша ІР. Значення індексу НОМА-ІР понад 2,27 оцінюється як ІР. А. Katzea і співавт. 2000 року [2, 4, 16] запропонували кількісну методику визначення ІР — індекс QUICKI, який розраховується за формулою: $\text{QUICKI} = 1 / \log \text{інсуліну (мкМО/мл)} + \log \text{глюкози (мг/дл)}$. З 1991 року використовується також індекс F. Caro [2,15]: індекс Caro = концентрація глюкози (ммоль/л) / концентрація інсуліну (мкМО/мл).

У нормі індекс Caro не перевищує 0,33. За даними G.M. Reaven, F. Abbasi [15], математичні моделі НОМА-ІР та QUICKI є надзвичайно зручними, вимагають лише одного зразка крові та можуть використовуватись як для осіб без ЦД, так і для пацієнтів із ПТГ і більшості хворих із ЦД 2-го типу (зі збереженою секрецією підшлункової залози), а індекс НОМА-ІР є найбільш вживаним методом у широкомасштабних епідеміологічних і клінічних дослідженнях.

Мета роботи — проаналізувати зміну маркерів ІР у поєднанні з динамікою показників компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу з тривалістю захворювання до 3 місяців і різними схема-

ми цукрознижувальної терапії, що були призначені відповідно до ступеня початкової компенсації вуглеводного обміну та показників ІР, для визначення пріоритетних напрямків лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До дослідження включено 100 хворих на ЦД 2-го типу з тривалістю захворювання до 3 місяців, віком від 38 до 78 років (середній вік — $55,5 \pm 0,82$ року), серед яких було 56 (56%) чоловіків і 44 (44%) жінки. Усіх хворих розподілили на 4 групи залежно від початкового рівня компенсації — значень HbA1c (від $8,12 \pm 0,28\%$ до $12,10 \pm 0,50\%$) і глікемії натще (від $8,41 \pm 0,38$ до $15,28 \pm 0,24$ ммол/л), а також маркера ІР — індексу HOMA-IR (від $6,51 \pm 0,81$ до $12,09 \pm 0,98$). Групи були порівнянними за статтю ($p > 0,50$ за критерієм χ^2) і віком ($p > 0,20$ за ANOVA).

Критеріями вилучення із дослідження були: тяжкі ускладнення ЦД (багаторічний недиагностований діабет) — препроліферативна та проліферативна ретинопатія, нефропатія 3-го і більше ступеня, дистальна симетрична полінейропатія 2-го ступеня і вище, різні форми синдрому діабетичної стопи, діабетичний кетоз, а також ЦД 1-го типу та ЦД після оперативних втручань на підшлунковій залозі. Протипоказаннями до включення у дослідження також були тяжкі супутні кардіоваскулярна, онкологічна, легенева, нефрологічна, гінекологічна та гастроентерологічна патології, вагітність і зловживання алкоголем.

Після проведення сегрегації пацієнтам кожної групи диференційовано призначали терапію. Перед початком терапії усі хворі пройшли курс навчання у школі самоконтролю ЦД. Пацієнти 1-ї групи отримували лише дієтотерапію (до 1800 ккал на добу, з вмістом вуглеводів із низьким глікемічним індексом до 60%, білків — до 20%, насичених жирів — до 10%, поліненасичених жирів — 10% і збагачена клітковиною); 2-ї групи — терапію дієтою та піоглітазоном у добовій дозі 15 мг (на ніч); 3-ї групи — терапію дієтою та метформіном у добовій дозі 2000 мг (титрування дози з 500 мг на добу до 2000 мг на добу протягом тижня, приймання препарату 1000 мг в обід з їжею та 1000 мг на ніч); 4-ї групи — комбіновану терапію дієтою, метформіном у дозі 2000 мг за принципами призначення метформіну та пролонгованим інсуліном (НПХ або інсуліном детемір на ніч із титруванням дози з 8 МО о 22 годині з поступовим збільшенням на 2 МО на добу та контролем глікемії о другій годині ночі та вранці натще).

На початку терапії 1-а та 2-а групи були порівнянними ($p > 0,05$) за всіма дослідженими показниками; 3-я та 4-а групи — за показниками ІМТ, окружності талії (ОТ), індексом HOMA-IR та ІРІ.

Дослідження проводили впродовж 10 місяців, контрольні візити з поглибленим лабораторним дослідженням виконували на початку терапії (1-е дослідження), через 12 тижнів (2-е дослідження) і 24 тижні (3-є дослідження) терапії. Крім того, хворих оглядали раз на два тижні (а хворих 4-ї групи — щоденно до моменту добору адекватної дози інсуліну). Усім пацієнтам виконано антропометричні і клінічні дослідження — вимірювання зросту, ваги, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання окружності талії, артеріального тиску. Проведено біохімічні та гормональні дослідження: вимірювання глюкози капілярної крові ферментативним колориметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі А 25 («Biosystems», Іспанія), гексокіназним із реактивами BIOCON® (Німеччина) та глюкозооксидазним із реактивами «Biosystems» (Іспанія); імунореактивного інсуліну (ІРІ) на мікропланшетному ридері Anthos 2010 (Австрія); HbA1c на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS 330 («Biosystems», Іспанія) [1, 2, 14–16].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм статистичного аналізу Statistica v. 6.1 [13]. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак для порівняння використано параметричні та непараметричні критерії: дисперсійний аналіз ANOVA і Крускала-Уолліса, критерії Стьюдента, Манна-Уїтні і Вілкоксона. Для відносних показників застосовано критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Результати наведено у вигляді середнього арифметичного зі стандартною похибкою середнього ($M \pm m$). Динаміку оцінено за показниками абсолютної та відносної (у відсотках) різниці середніх рівнів. Критичний рівень статистичної значущості відмінностей (p) — $\leq 0,05$, для корекції ефекту множинних міжгрупових порівнянь — $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протягом 24-тижневої терапії призначеними комбінаціями препаратів відзначено позитивну динаміку показників вуглеводного обміну та маркерів ІР в усіх групах дослідження, в тому числі з високим рівнем статистичної значущості відмінностей ($p < 0,01-0,001$) у групах із політерапією (табл. 1).

Як видно з таблиць 1 і 2, у пацієнтів, які отримували монотерапію дієтою, до 3-го дослідження відзначалося вірогідне ($p < 0,001$) зниження показників,

Динаміка основних показників вуглеводного обміну та маркерів ІР (М±m)

Показник	1-а група		2-а група		3-я група		4-я група	
	1-е досл.	3-є досл.	1-е досл.	3-є досл.	1-е досл.	3-є досл.	1-е досл.	3-є досл.
Глюкоза натще (ммоль/л)	8,41±0,38	8,08±0,45	8,76±0,39	6,38±0,29***	11,01±0,43	6,17±0,30***	15,28±0,24	7,83±0,36***
HbA1c (%)	8,12±0,28	7,70±0,25*	9,27±0,63	7,62±0,35***	8,68±0,25	6,85±0,26***	12,10±0,50	8,05±0,27***
ІРІ (мкМО/мл)	18,22±2,04	16,70±2,17	16,92±1,65	13,12±1,39**	21,98±2,05	14,24±1,62***	17,69±1,38	13,60±1,22**
Індекс НОМА-ІR	6,51±0,81	5,97±0,78	6,70±0,66	3,69±0,31***	10,83±1,12	3,76±0,40***	12,09±0,98	4,80±0,52***
ОТ (см)	103,8±0,21	102,2±0,25***	103,6±0,45	100,5±0,49***	107,8±0,81	103,2±0,90***	108,7±0,59	105,3±0,60***
ІМТ	32,5±0,22	31,4±0,22***	32,6±0,17	30,2±0,17***	35,0±0,28	31,9±1,45***	34,4±0,27	32,2±0,34***

Примітка: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ порівняно з початковим рівнем (1-е дослідження) за критеріями Стьюдента і Вілкоксона.

що характеризують надлишок маси тіла або ожиріння: ІМТ зменшився у середньому на 1,10, або на 3,4%, ОТ — на 1,55 см (на 1,5%). Причому зниження ІМТ відбулося в усіх 20 хворих цієї групи, ОТ — у 19 хворих (95%) і залишилося без змін в 1 пацієнта. Крім того, відзначено вірогідне ($p < 0,05$) зменшення середнього рівня HbA1c на 0,42%, у тому числі показник знизився у 13 хворих (65%), підвищився у 5 (25%), залишився без змін у 2 осіб (10%).

У групі, де хворі отримували терапію дієтою та піоглітазоном у дозі 15 мг на добу, відбулися більш статистично значущі зміни ($p < 0,01-0,001$) всіх показників вуглеводного гомеостазу як у середньому по групі (табл. 1), так і на індивідуальному рівні. Зокрема, глікемія натще зменшилася у середньому на 27,2%, HbA1c — на 17,8%, індекс НОМА-ІR — на 44,9% (табл. 2).

У 3-й групі, хворі якої отримували терапію дієтою та метформіном у добовій дозі 2000 мг, також

відзначено суттєву позитивну динаміку основних показників ($p < 0,001$), найбільш виражену відносно корекції глікемії (зменшення на 44,0%), та індексу НОМА-ІR (на 65,2%) й ІРІ (на 35,2%).

Зміни показників вуглеводного обміну та маркерів ІР у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію дієтою, метформіном у добовій дозі 2000 мг та інсуліном, були аналогічними таким у хворих 3-ї групи ($p > 0,05$), за винятком динаміки показників ІМТ і ОТ, яка була менш вираженою у 4-й групі (табл. 2).

Отже, аналіз отриманих результатів показав, що зниження глікемії було найбільш вираженим у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію дієтою, метформіном та інсуліном пролонгованої дії на ніч (НПХ або детеміром); менш вираженим, але досить значущим, — у хворих, які отримували терапію дієтою та метформіном; ще менш вираженим — в осіб, які лікувалися дієтою та піоглітазо-

Таблиця 2

Зміни основних показників вуглеводного обміну та маркерів ІР у динаміці лікування

Показник	1-а група		2-а група		3-я група		4-а група	
	абс. знач.	%	абс. знач.	%	абс. знач.	%	абс. знач.	%
Глюкоза натще (ммоль/л)	-0,33	-3,9 ^{p-2,3,4}	-2,38	-27,2 ^{p-1,3,4}	-4,84	-44,0 ^{p-1,2}	-7,45	-48,8 ^{p-1,2}
HbA1c (%)	-0,43	-5,2 ^{p-2,3,4}	-1,65	-17,8 ^{p-1,4}	-1,83	-21,1 ^{p-1}	-4,06	-33,5 ^{p-1,2}
ІРІ (мкМО/мл)	-1,52	-8,3 ^{p-3}	-3,80	-22,5	-7,74	-35,2 ^{p-1}	-4,08	-23,1
Індекс НОМА-ІR	-0,53	-8,2 ^{p-2,3,4}	-3,01	-44,9 ^{p-1,3,4}	-7,06	-65,2 ^{p-1,2}	-7,28	-60,3 ^{p-1,2}
ОТ (см)	-1,55	-1,5 ^{p-2,3,4}	-3,10	-3,0 ^{p-1}	-4,60	-4,3 ^{p-1,4}	-3,40	-3,1 ^{p-1,3}
ІМТ	-1,10	-3,4 ^{p-2,3,4}	-2,35	-7,2 ^{p-1}	-3,10	-8,9 ^{p-1,4}	-2,28	-6,6 ^{p-1,3}

Примітка: ^{p-1,2,3,4} — $p < 0,01-0,001$ порівняно з відповідною групою за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні.

ном; мінімальним, але вірогідним — у хворих, які отримували лише дієтотерапію. Показник HbA1c зменшився найбільшим чином у групі, яка отримувала терапію дієтою та метформіном, практично рівнозначно змінився у групах, які отримували терапію дієтою разом із піоглітазоном або комбіновану терапію дієтою, препаратами метформіну та пролонгованим інсуліном (НПХ/детемір); мінімально змінився у групі, яка отримувала терапію дієтою. Значення ІМТ змінилося максимально у групі, яка отримувала терапію дієтою та метформіном, а також у групі на комбінованій терапії дієтою, метформіном та інсуліном детемір; дещо менше зниження відзначено у групі, яка отримувала терапію дієтою та піоглітазоном. Мінімальні зміни відбулися в групах, які отримували комбіновану терапію дієтою, метформіном та інсуліном НПХ, а також монотерапію дієтою. Максимальне зменшення ОТ відбулося у групі, яка отримувала терапію дієтою та метформіном, дещо менші зміни зафіксовано у групі, яка отримувала комбіновану терапію дієтою, метформіном та інсулінами (детемір/інсулін НПХ); мінімальні зміни — у групі, яка отримувала монотерапію дієтою. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR максимально зменшився у хворих, які отримували терапію комбінацією дієти, метформіну та інсуліну (детемір/інсулін НПХ), а також дієтою та піоглітазоном; дещо менше — у хворих, які лікувалися дієтою та метформіном. Мінімальне зменшення відбулося у пацієнтів, які отримували монотерапію дієтою. Відзначено пряму кореляцію динаміки показників індексу НОМА-IR, глікемії натще, ОТ та ІМТ.

ВИСНОВКИ

1. Монотерапію дієтою доцільно призначати хворим із помірними глікемією натще (від 7,8 до 8,41 ммоль/л) та значеннями індексу НОМА-IR (2,27–6,5).

2. Хворим із високими значеннями глікемії (>15,2 ммоль/л), індексу НОМА-IR (>11,0), ОТ (>107,0 см) доцільно на початковій стадії призначати комбіновану терапію дієтою, метформіном у добовій дозі 2000 мг та інсулінами детемір/НПХ із поступовим титруванням дози, що дозволяє швидко знижати глікемію натще, індекс НОМА-IR, а також суттєво зменшувати ІМТ.

3. Терапію дієтою та метформіном доцільно призначати хворим, які мають високі значення індексу НОМА-IR (9,5–16,5), але помірну глікемію натще (від 8,1 до 13,1 ммоль/л), що приводить до суттєвого

зниження всіх маркерів ІР і досить повільного зниження глікемії та зменшення ІМТ.

4. Терапія піоглітазоном на тлі дієти доцільна для пацієнтів, які мають помірні значення глікемії натще (7,8–8,7 ммоль/л) і підвищені ОТ та індекс НОМА-IR (>6,5).

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 // Тер. архив. — 2004. — № 10. — С. 54–58.
2. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. — М.: Мультипринт, 2005. — С. 59–65.
3. Хадипаш Л.А., Перова Н.В., Мамедов М.Н. Кластеры компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т.47, № 4. — С. 30–34.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. — М.: Медиа Медика, 2004. — С. 47–49.
5. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 3(9). — С. 47–52.
6. Jane E.B., Reusch, Draznin B.B. Атеросклероз при диабете и инсулинорезистентности // Ліки України. — 2009. — № 5(131). — С. 43–56.
7. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н., Сакало Е.А. Инсулин и инсулинотерапия больных сахарным диабетом. — Киев: Здоров'я, 2000. — 35 с.
8. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. — Киев, 2002. — 56 с.
9. Войтченко И.В., Дорошенко И.В., Костенко И.Г. Лабораторные тесты. Клиническое использование. — Киев, 2008. — 135 с.
10. Корпачов В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — Киев, 2001. — 358 с.
11. Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р., Полозова Л.Г., Хижняк О.О. Руководство по диагностике и лечению сахарного диабета. — Харьков, 2007. — 250 с.
12. Стаут Р. Гормоны и атеросклероз. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
13. Реброва О.Ю. Руководство — пакет прикладных программ Statistika 6.0. — Москва, 2003. — 215 с.
14. Lakka H.M., Laaksonen D.E. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged man // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2709–2716.
15. Abbasi F., Reaven G.M. Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin

sensitivity in humans // *Metabolism*. — Vol. 51(2). — P. 235–237.

16. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease (syndrome X) an expanded definition // *Annual Review of Medicine*. — 1993. — Vol. 44. — P. 121–131.

РЕЗЮМЕ

Динамика показателей инсулинорезистентности в зависимости от вида сахароснижающей терапии у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа

Т.О. Перцева, К.Ю. Маляр

Проведен анализ динамики показателей инсулинорезистентности, компенсации углеводного обмена и выраженности абдоминального ожирения у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и длительностью заболевания до 3 месяцев, получающих дифференцированную сахароснижающую терапию. Дана оценка целесообразности применения в дебюте заболевания того или иного вида терапии, а также проанализирована степень снижения показателей инсулинорезистентности на протяжении наблюдения пациентов под воздействием различных схем лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин, сахароснижающая терапия, индекс HOMA-IR, индекс QUICKI, индекс Caro.

SUMMARY

The dynamics of insulin resistance due to selection of different lines of glucose reduce therapy in naive patients with diabetes mellitus type 2

T. Pertseva, K. Malyar

The investigation of dynamics of insulin resistance was performed in patients with diabetes mellitus type 2 (duration of disease less than three month) in the direct connection to the exchange of compensation of glucose homeostasis after start of different lines of glucose reduce therapy according to initial metabolic state of the patients. Totally 100 naive patients with diabetes mellitus type 2 was divided in 4 groups. All of them got the differentiated glucose reduce therapy in accordance with the initial state of the compensation of diabetes (the fasting and prandial level of the glucose, and level of HBA1C), as well as markers of insulin resistance (HOMA-IR insulin resistance index, and waste volume). Reasonability of selection of different option (line) of treatment in debut of disease was evaluated. The decrease of the insulin resistance markers under the influence of the different glucose reduce therapy schemes in analyzed patients with diabetes mellitus type 2 was demonstrated.

Key words: diabetes mellitus type 2, insulin resistance index, glycated hemoglobin, glucose lowering therapy, index HOMA-IR, index QUICKI, index Caro.

Дата надходження до редакції 24.08.2010 р.