

Інсулінорезистентність: новітні можливості предикції та контролю ефективності ведення пацієнтів

Підходи до визначення синдрому інсулінорезистентності (ІР) (метаболічного синдрому) постійно змінювалися. Його незмінними основними компонентами є: ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія (АГ). ІР визначають як стан резистентності клітин різних органів і тканин до цукрознижувальної дії інсуліну, що супроводжується зниженням утилізації глюкози тканинами організму.

Таблиця. Визначення синдрому ІР у міжнародних керівництвах		
Всесвітня організація охорони здоров'я, 1998	Міжнародна діабетична федерація, 2005 (IDF, 2005)	Міжнародне товариство з вивчення діабету в дітей і підлітків, 2018 (ISPAD, 2018)
абдомінальне ожиріння відношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС): >0,9 – у чоловіків, >0,85 – у жінок та/або перевищення індексу маси тіла (ІМТ) >30 кг/м²; порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу та/або ІР, що поєднується з ≥2 нижченаведеними критеріями: • підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/90 мм рт. ст.; • підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові (>1,7 ммоль/л) та/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) <0,9 ммоль/л у чоловіків та <1,0 ммоль/л у жінок; • мікроальбумінурія (вміст альбуміну в сечі 30 мг/дл або відношення альбуміну до креатиніну 30 мг/г)	центральне ожиріння для європейців: ОТ ≥94 см у чоловіків і ≥80 см у жінок плюс будь-які 2 з 4 нижченаведених факторів: • підвищений рівень ТГ (≥1,7 ммоль/л) у плазмі крові або гіполіпідемічна терапія; • знижений рівень ХС ЛПВЩ <1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,29 ммоль/л у жінок або гіполіпідемічна терапія; • підвищений АТ: систолічний ≥130 мм рт. ст. або діастолічний ≥85 мм рт. ст. або лікування вперше виявленої АГ; • підвищений рівень глюкози плазми натще ≥5,6 ммоль/л або раніше виявлений ЦД 2 типу	ЦД 2 типу в молодих зазвичай характеризується резистентністю до інсуліну, а також наявністю інших особливостей метаболічного синдрому: • ожиріння (особливо абдомінального або вісцерального); • дисліпідемії (підвищений рівень ТГ та/або низькі рівні ЛПВЩ); • акантозу; • жирової хвороби печінки; • синдрому полікістозних яєчників; • АГ

Основні захворювання і стани, що спричиняють ІР:

- фізіологічну (пубертатний вік, вагітність, дієта, багата жирами, порушення нічного сну);
- метаболічну (ЦД 2 типу, ожиріння, декомпенсація ЦД 1 типу, виражена недостатність харчування, зловживання алкоголем);
- ендокринну (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитома, синдром полікістозних яєчників, лікування глюкокортикоїдами або пероральними контрацептивами);
- неендокринну (есенціальна гіпертензія, цироз печінки, ревматоїдний артрит, травма, опіки, сепсис, хірургічні втручання).

Діагностика ІР — переваги й обмеження

Визначення ІР може бути корисним для прийняття рішення про тактику лікування й зниження ризику серцево-судинних ускладнень гіперінсулінемії в пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну. Використання в клінічній практиці для діагностики математичних моделей оцінки ІР може бути застосовано для динамічного спостереження або використано у великих епідеміологічних дослідженнях, але не завжди підходить для вирішення питань про призначення цукрознижувальної терапії.

Для визначення ІР є декілька методів. Найбільш достовірним вважається гіперінсулінемічний еуглікемічний клемп. На жаль, сьогодні цей метод застосовується виключно в науково-дослідницькій сфері, бо він дуже складний, дорогий і потребує спеціальної підготовки, тому в широкій клінічній практиці майже не використовується.

Математичні індекси, засновані на визначенні рівня глюкози, інсуліну та/або С-пептиду в плазмі натще або під час перорального глюкозотолерантного тесту (ПГГТ), дають можливість розрізнити межові значення чутливості периферичних тканин до інсуліну. Однак вони недостатньо відображають помірне зниження швидкості утилізації глюкози тканинами, а крім того, індивідуальний розкид даних є досить великим.

Оцінка рівня інсуліну в плазмі

Гіперінсулінемія при нормоглікемії свідчить про наявність ІР і є передвісником розвитку ЦД 2 типу. Однак за наявності ЦД 2 типу рівень глікемії зростає, а інсуліну (С-пептиду) — знижується. У результаті рівень інсуліну не відображає тільки чутливості до інсуліну, на нього також впливає дефект β-клітин і гіперглікемія. Труднощі представляє також стандартизація методу визначення рівня інсуліну в крові, оскільки нормальні значення інсулінемії вкрай варіабельні.

Оцінка рівня глюкози в плазмі

Класично діагноз ЦД встановлюється на підставі рівня глюкози в плазмі натще >7,0 ммоль/л і/або глюкози в плазмі >11,1 ммоль/л через 2 год після перорального прийому 75 г глюкози. З 2010 року Американська асоціація діабету (ADA) рекомендувала використовувати вимір глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) як для діагностики діабету (HbA_{1c} ≥6,5%), так і в якості потенційного скринінгового тесту виявлення предіабету (HbA_{1c} 5,7–6,4%). У дослідженнях показано, що HbA_{1c} у зазначених межах дозволяє виявити не більше 23% пацієнтів із предіабетом. Також у 2018 р. ISPAD було підкреслено: «Значення HbA_{1c} <6,5% не виключає діабету, діагностованого з використанням тестів глюкози».

Розрахунок індексу НОМА

Більше як 500 публікацій повідомляють про оцінку результатів розрахунку індексу НОМА: чим вище індекс НОМА-ІР, тим нижче чутливість до інсуліну і, отже, вище ІР. Метод широко застосовується в клінічній практиці, однак має високу варіабельність даних, тому менше специфічний для індивідуальної оцінки ІР, аніж при використанні в епідеміологічних дослідженнях. Для достовірної індивідуальної оцінки ІР саме за рівнем індексу НОМА рекомендується не менш ніж триразове дослідження показника для прийняття адекватного рішення щодо ведення пацієнта.

Визначення рівня проінсуліну

В епідеміологічних дослідженнях підвищення рівня проінсуліну ідентифіковано як:

- стабільний, достовірний, індивідуальний маркер ІР (Pfutzner Science & Health Institute 2016);
- достовірний предиктор розвитку ЦД 2 типу протягом наступних 2–7 років. Зв'язування проінсуліну з рецепторами інсуліну в ендотеліальних клітинах у пацієнтів із діабетом і предіабетом також сприяє розвитку макросудинних захворювань внаслідок активації мітоген-активованої протеїнкінази з подальшим розвитком атеросклерозу. Таким чином, підвищений рівень проінсуліну в крові (а також рівень проінсуліну >15 пмоль/л через годину після їжі) — простий інструмент для виявлення пацієнтів із β-клітинною дисфункцією, які протягом наступних 7 років піддаються високому ризику розвитку ЦД 2 типу і/або кардіоваскулярних подій;
- маркер для вибору для моніторингу відповідного терапевтичного режиму. Pfutzner Science & Health Institute сформувався такий алгоритм оцінки рівня інтактного проінсуліну:

Крок 1. Визначити вихідний рівень інтактного проінсуліну. Вперше виявлений підвищений рівень проінсуліну є базовим значенням для моніторингу успішності подальших лікувальних заходів.

Крок 2а. У пацієнтів групи ризику вперше виявлений підвищений рівень проінсуліну потребує проведення ПГГТ:

- проінсулін-позитивному пацієнту з негативним результатом ПГГТ слід рекомендувати зміну способу життя для запобігання прояву хвороби. Дієта та фізичні вправи продемонстрували також і зниження рівня проінсуліну;
- проінсулін-позитивному / ПГГТ-негативному пацієнту також рекомендується регулярно вимірювати рівень глюкози (наприклад, щотижня) до і після їжі, щоб зафіксувати час маніфестації хвороби;
- проінсулін-позитивний результат потребує ретельної перевірки судинного статусу пацієнта із застосуванням відповідних діагностичних процедур;
- лікувальні заходи ефективні, якщо призводять до зменшення стресу β-клітин підшлункової залози і зменшення рівня інтактного проінсуліну. Рекомендується проводити скринінг щорічно, щоб зафіксувати час подальшого прогресування захворювання.

Крок 2б. У пацієнтів із діагностованим діабетом, виявленим за допомогою скринінгу рівня проінсуліну з наступним підтвердженням за допомогою ПГГТ, дисфункція β-клітин, безумовно, є одним із ключових факторів впливу на хворобу. Таким пацієнтам рекомендовано використовувати переважно препарати — протектори функції β-клітин (наприклад, інсулін, піоглітазон, агоністи глюкагоноподібного пептиду — GLP-1, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози або лікарські засоби з нейтральною дією на рівень інтактного проінсуліну (наприклад, метформін). З огляду на патофізіологічні процеси, необхідно уникати застосування препаратів, активно націлених на зниження рівня глюкози шляхом нерегульованого посилення секреції β-клітин і безконтрольного підвищення рівня інсуліну в крові, наприклад препаратів сульфонілсечовини або глінідів.

На відміну від інших лабораторій перевагами визначення інтактного проінсуліну у МЛ ДІЛА є:
наявний нижній референс, висока аналітична чутливість методики — можливість достовірно оцінити найменші коливання рівня маркеру.

Висновки

Для вибору адекватної тактики ведення пацієнтів українцями актуальним є використання достовірних і надійних методів кількісної оцінки ІР. Комплекс Проінсулін + Індекс НОМА + С-пептид + Глікований гемоглобін узагальнює вимоги актуальних медичних гайдлайнів щодо досліджень, які треба застосовувати для оцінки ІР і порушень вуглеводного обміну.

Діагностичне рішення «Комплекс досліджень Проінсулін + Індекс НОМА + С-пептид + Глікований гемоглобін» враховує переваги/обмеження монодосліджень, що дає можливість адекватно проводити предикцію, скринінг/діагностику, моніторинг ефективності лікування ІР і порушень вуглеводного обміну.

МЛ ДІЛА дотримується вимог протоколів медичної практики. На відміну від інших лабораторій дослідження в МЛ ДІЛА мають такі переваги.

Глюкоза у венозній крові натще (відповідно й індекс НОМА, і ГТТ із 75 г глюкози) — біоматеріал для дослідження — плазма, вакутейнер — з фторидом натрія, референтні значення згідно з протоколами. HbA_{1c} — метод дослідження — високопродуктивна рідина хроматографія. Проінсулін інтактний — наявний нижній референс, висока аналітична чутливість методики — можливість достовірно оцінити найменші коливання рівня маркеру.

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації, 2019 (ADA, 2019) діагноз ЦД встановлюють при використанні різних значень глюкози плазми венозної крові з тієї ж самої проби пацієнта. З огляду на це, унікальна послуга від МЛ ДІЛА — «резерв біоматеріалу» дає можливість дозаволення досліджень у крові пацієнта, що зберігається до 1 місяця.

Обстеження в МЛ ДІЛА дозволяє здійснити повний діагностичний пошук в оптимальні терміни, отримати достовірні результати досліджень для різних вікових груп, на основі відповідних референтних значень провести адекватну оцінку результатів обстеження, що допоможе лікарю обрати адекватну тактику ведення пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

Система менеджменту якості (TQM)

Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189

Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)

Актуальні рішення клінічних задач

Клінічна верифікація результатів

Термінове повідомлення про критичні показники

Індивідуальний професійний консалтинг 0 800 600 911, consult@dila.com.ua

- Інноваційні методи, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 606 777, 0 800 752 180

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародних стандартів ISO 9001:2015 та ISO 15189:2013. Атестація про акредитацію наведено до ДЗ «УІД» (10.10.2015) (ІНН 60131889-2012) (01.10.2015) та ДЗ «УІД» (10.10.2015) (ІНН 60131889-2012) (01.10.2015). Акредитаційний сертифікат вийшов 01.10.2015 № 1010158 від 01.10.2015.