



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60702 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/49 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РАНЬОЇ СТАДІЇ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗЕРВІВ БЕТА-КЛІТИН ОСТРІВЦІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЛЮДЕЙ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

1

2

(21) u201014779

(22) 09.12.2010

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ЧИЖОВА ВАЛЕНТИНА ПЕТРІВНА, КОРКУШКО ОЛЕГ ВАСИЛЬОВИЧ, ШАТИЛО ВАЛЕРІЙ БРОНІСЛАВОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ ІМ. Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб визначення ранньої стадії порушення функціональних резервів β-клітин острівців підш-

лункової залози у людей літнього віку з інсуліноре-  
зистентністю, що включає стандартний глюкозотолерантний тест, який **відрізняється** тим, що одночасно з визначенням НОМА-IR визначають концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) через 2 години, якщо він перевищує 40 мкОД/мл, вважають функціональні резерви збереженими, а при встановленні менше 40 мкОД/мл - знижені функціональні резерви β-клітин острівців підшлункової залози.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фізіології та геронтології.

В структурі населення більшості країн світу спостерігається тенденція до збільшення частки осіб літнього віку. З віком збільшується частота розвитку порушень вуглеводного обміну - зниженої толерантності до глюкози та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). За результатами досліджень ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова " Національної АМН України порушена толерантність до глюкози визначається у 5 % практично здорових молодих людей і у 29 % осіб літнього віку [Коркушко О.В., Шатило В.Б., Чижова В.П. Инсулинорезистентность и нарушенная толерантность к глюкозе в разные возрастные периоды // Эндокринология. - 2010. - Т. 15, № 2 - с. 205-213]. Доведено, що одним із механізмів розвитку порушення толерантності до глюкози та ЦД 2 типу є інсулінорезистентність, яка формується не лише внаслідок зниження чутливості тканин до дії інсуліну, але і в результаті продукції β-клітинами острівців підшлункової залози неповноцінного інсуліну.

Відомий спосіб оцінки функціональної активності β-клітин інсулярного апарату підшлункової залози, заснований на визначенні концентрації у крові С-пептиду (Barnett A.H. Insulin in the Management of type 2 Diabetes. Diabetes review international 1996; 5(1): 12-4, Colwell JA. Should we use intensive insulin therapy after oral agent failure in type 2 diabetes? Diabetes Care Aug 1996; 19(8):

896-8.). Спосіб використовується для обґрунтування показань щодо призначення хворим на ЦД 2 типу замінної терапії препаратами інсуліну. Постійна інсулінотерапія призначається при виснаженні β-клітин інсулярного апарату підшлункової залози, на що вказує зниження рівню С-пептиду в крові натще та після прийому стандартної дози глюкози, відповідно, менше 0,2 нмоль/л та 0,6 нмоль/л. Недоліком даного способу є необхідність багатократних вимірювань концентрації С-пептиду в плазмі крові протягом тривалого часу, що унеможливує визначення порушення інсулінпродукуючої функції підшлункової залози на ранній стадії порушення толерантності до глюкози, тобто ще до розвитку ЦД 2-го типу, а також висока вартість.

Найбільш близьким до запропонованого нами способу є рекомендований ВООЗ (WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organisation; 1999. Report no. 99.2.) стандартний оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ), який проводиться на фоні не менш ніж 3-денної звичайної лікарняної дієти із вмістом вуглеводів близько 250-300 г, але не менш 150 г і звичайної фізичної активності. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, толерантність до глюкози вважають нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще менше 6,7 ммоль/л, а через

(19) UA (11) 60702 (13) U

2 години після прийому 75 г глюкози - менше 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натще не перевищує 6,7 ммоль/л, але через 2 години перебуває в межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікується як порушення толерантності до глюкози (ПТГ) незалежно від віку обстежених. Порушення толерантності до глюкози вважається одним із проявів преддіабетичної стадії порушення вуглеводного обміну і розглядається також як непрямий маркер зниження функціональної спроможності інсулін-продукуючих  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Порушена толерантність до глюкози певним чином також свідчить про стан інсулінорезистентності тканин.

Недоліком даного способу є недостатня точність виявлення ранньої стадії порушення функціональних резервів  $\beta$ -клітин підшлункової залози у людей літнього віку з інсулінорезистентністю. Це зумовлено тим, що в умовах інсулінорезистентності для її подолання і збереження нормального рівня глюкози в крові підшлункова залоза реагує компенсаторним підвищенням продукції і секреції інсуліну. У зв'язку з цим рівень інсуліну в крові натще і, особливо, при проведенні навантаження з глюкозою у осіб літнього віку з інсулінорезистентністю значно підвищений, що маскує ранні прояви зниження функціональних резервів бета-клітин підшлункової залози. На відміну від молодих людей без інсулінорезистентності, у людей літнього віку з інсулінорезистентністю зниження функції бета-клітин підшлункової залози може виникати при більш високих рівнях інсуліну в плазмі крові.

Таким чином, в основу запропонованого способу покладене завдання розробити більш точний спосіб визначення порушення функціональних резервів інсулярного апарату підшлункової залози у людей літнього віку з інсулінорезистентністю на ранній стадії за рахунок того, що при проведенні ОГТТ будуть також проведені вимірювання концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ), що дозволить визначити не лише порушення толерантності до глюкози на ранній стадії, а також виявити наявність чи відсутність інсулінорезистентності.

Інсулінорезистентність (ІР) визначається загальноприйнятим методом шляхом розрахунку індексу інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою (Matthews D. M. та співавт., 1985)

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5$$

Критерієм ІР є значення індексу HOMA-IR більше 2,77 ум.од.

Для розробки способу обстежено 25 практично здорових людей літнього віку, старше 60 років, без інсулінорезистентності зі збереженою, не порушеною толерантністю до глюкози (група 1) та 27 осіб літнього віку, старше 60 років, у яких визначено інсулінорезистентність. Серед останніх у 8 чол. виявлена порушена толерантність до глюкози (група 2), у інших 19 чол. толерантність до глюкози збережена (група 3).

У відібраних групах осіб літнього віку вивчали функціональні резерви бета-клітин підшлункової залози шляхом проведення стандартного орального глюкозо-толерантного тесту з одночасним

визначенням концентрації інсуліну та глюкози натще і через 2 години після прийому 75 г глюкози.

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали радіоімунним методом використовуючи набори Insulin(e) IRMA KIT фірми Immunotech, Чеська Республіка для визначення інсуліну *in vitro* в крові за допомогою гамма-лічильника для вимірювання активності  $^{125}\text{I}$ . Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкометром Accu-Chek Go, Німеччина, Roche Diagnostics GmbH, а потім одержаний показник в ммоль/л перемножували на коефіцієнт перерахунку 1,11 і отримували рівень глюкози в плазмі крові.

У людей літнього віку з інсулінорезистентністю і нормальною толерантністю до глюкози (група 2) індекс HOMA-IR достовірно вищий, ніж у людей похилого віку без інсулінорезистентності і з нормальною толерантністю до глюкози (група 1), відповідно  $5,14 \pm 0,61$  та  $1,36 \pm 0,14$  ум. од.

В обох групах людей похилого віку з інсулінорезистентністю (групи 2 та 3) індекс інсулінорезистентності HOMA-IR не відрізнявся, але у обстежених з порушеною толерантністю до глюкози (група 3) рівень інсуліну через 2 години глюкозо-толерантного тесту нижчий, ніж у осіб без порушеної толерантності до глюкози. Більше того, у 75 % осіб літнього віку з порушеною толерантністю до глюкози концентрація інсуліну в плазмі через 2 години перевищувала 40 мкОд/мл. тоді як у 79 % осіб літнього віку без порушеної толерантності до глюкози концентрація інсуліну менша 40 мкОд/мл (відмінність між групами  $p < 0,05$ ). Таким чином, критерієм зниження функціонального резерву бета-клітин підшлункової залози у людей літнього віку з інсулінорезистентністю і компенсаторною гіперінсулінемією є рівень інсуліну в плазмі крові через 2 год. після навантаження 75 г глюкози менше 40 мкОд/мл. У переважної більшості літніх осіб з наявністю цього критерію була знижена толерантність до глюкози, що також свідчить про зниження функціональних можливостей інсулярного апарату.

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є виявлення порушень толерантності до глюкози та інсулінорезистентності. Проте, запропонована корисна модель відрізняється тим, що дозволяє більш точно, швидко та одночасно визначати ранню стадію порушення функціональних резервів бета-клітин підшлункової залози у людей літнього віку, коли рівень інсуліну в плазмі крові ще досить високий, але вже має місце підвищений рівень глюкози в крові при стандартному оральному глюкозотолерантному тесті.

Ефективність способу показана на наступних прикладах.

Приклад 1.

Чоловік П., 75 років. Наявність інсулінорезистентності підтверджено розрахунком індексу HOMA-IR, збережена толерантність до глюкози - даними глюкозотолерантного тесту. Зокрема, індекс HOMA-IR становив  $4,28$  ум.од., концентрація глюкози в плазмі: натще -  $5,99$  ммоль/л, через 2 години глюкозотолерантного тесту -  $6,99$  ммоль/л; концентрація інсуліну в плазмі крові: натще  $16,10$  мкОд/мл, через 2 години глюкозотолерантного

тесту - 58,1 мкОд/мл. Таким чином, рівень гіперінсулінемії після навантаження глюкозою у обстеженого літнього віку з інсулінорезистентністю перевищує 40 мкОд/мл, що свідчить про збережені функціональні резерви бета-клітин підшлункової залози. Це також підтверджує високий рівень в крові С-пептиду натще - 1193,6 пмоль.

#### Приклад 2.

Обстежена П., 68 років. Наявність ІР підтверджено розрахунком індексу HOMA-IR та порушена толерантність до глюкози - даними глюкозотолерантного тесту. Індекс HOMA-IR становив 4,2 ум. од., концентрація глюкози в плазмі: натще - 6,55 ммоль/л, через 2 години глюкозотолерантного тесту - 8,32 ммоль/л; концентрація інсуліну в плазмі крові: натще 13,8 мкОд/мл, через 2 години глюкозотолерантного тесту - 29,10 мкОд/мл.

Тобто, рівень гіперінсулінемії після навантаження глюкозою у обстеженого літнього віку з інсулінорезистентністю не перевищує 40 мкОд/мл, що свідчить про знижені функціональні резерви бета-клітин підшлункової залози. Це також підтверджує знижений рівень в крові С-пептиду натще - 405,7 пМ.

Запропонований спосіб доцільно використовувати для ранньої діагностики порушення інсулін-

продукуючої функції підшлункової залози у людей літнього віку.

Результат, який досягається при здійсненні запропонованої корисної моделі, полягає в тому, що у осіб літнього віку з інсулінорезистентністю буде вчасно виявлятися початкова стадія зниження функціональних резервів інсулярного апарату підшлункової залози. Це дозволить проводити у таких осіб відповідну корекцію порушень вуглеводного обміну на ранніх стадіях з метою запобігання розвитку більш тяжких порушень вуглеводного обміну, зокрема цукрового діабету 2-го типу, тобто підвищить ефективність профілактики ЦД 2-го типу у даної категорії осіб шляхом своєчасного їх виявлення та призначення їм препаратів для покращення функції підшлункової залози.

Впровадження запропонованого способу дозволить більш точно визначати зниження функціональних резервів інсулярного апарату підшлункової залози у літніх людей з інсулінорезистентністю. Спосіб може бути використаний в установах системи охорони здоров'я.

Перевагою запропонованого способу є можливість проведення дослідження в амбулаторних умовах.