



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27796 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 5/145
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОНІТОРИНГУ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ, ЩО СПРЯМОВАНА НА ЗНИЖЕННЯ АТЕРОГЕННОГО РИЗИКУ, У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

1

(21) u200708508

(22) 24.07.2007

(24) 12.11.2007

(72) ГОРШУНСЬКА МАР'ЯНА ЮРІЇВНА, UA,
КАРАЧЕНЦЕВ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, КРАСОВА
НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА, UA, ПОЛТОРАК ВІКТОРІЯ
ВІТАЛІЇВНА, UA

(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ
ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АМН
УКРАЇНИ, UA

2

(56)

(57) Спосіб моніторингу ефективності антидіабетичної терапії, що спрямована на зниження атерогенного ризику, у хворих на ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому шляхом визначення біохімічних показників, який **відрізняється** тим, що як показник використовують рівень циркулюючого феритину і по характеру його динаміки роблять висновок про ефективність призначеної терапії.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ендокринології і може бути використана для оцінки ефективності проведення антидіабетичної терапії, що спрямована на зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу на тлі метаболічного синдрому.

Глікемічна компенсація - головна мета терапії ЦД, але за даними епідеміологічних досліджень тільки близько у одного пацієнта з сьоми досягається цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну ($\leq 7\%$) [1]. За матеріалами Американської Діабетичної Асоціації тільки 7% хворих на ЦД 2 типу досягають стану компенсації щодо класичного кластеру факторів кардіометаболічного ризику [2].

Враховуючи мультифакторіальність патогенезу ЦД 2 типу та його тісний зв'язок зі складовими метаболічного синдрому, стає очевидною необхідність призначення багатокомпонентної терапії (модифікація стилю життя та харчування, медикаментозна терапія), що спрямована на нормалізацію провідних чинників ризику розвитку та прогресування серцево-судинних ускладнень, які натеper є головною причиною смертності цих хворих.

На сьогодні для контролю ефективності комплексної антидіабетичної терапії та коректної оцінки атерогенного ризику у хворих на ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому необхідним

та достатнім вважається визначення цілого ряду антропометричних та біохімічних показників. Це параметри, що характеризують ступінь ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ), відношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС)), вуглеводний обмін (базальна глікемія та інсулінемія, індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР)), ліпідний профіль (тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ), рівень ліпопротеїнів високої (АпоА) або низької та дуже низької щільності (АпоВ), неестерифіковані жирні кислоти (НЕЖК)), а також інтенсивність субклінічного запалення (С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіни) та оксидативного стресу (гідроперокси, малоновий діальдегід (МДА)).

Проведення повного комплексу досліджень є трудомістким та потребує значних фінансових витрат.

Задача корисної моделі - розробка оптимізованого способу контролю ефективності антидіабетичної терапії, що спрямована на зниження атерогенного ризику у хворих на ЦД 2 типу на тлі метаболічного синдрому.

Поставлена задача вирішується тим, що для моніторингу ефективності антидіабетичної терапії, що спрямована на зниження атерогенного ризику, у хворих на ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому шляхом визначення біохімічних показників, згідно корисної моделі як показник

(19) UA (11) 27796 (13) U

використовується рівень циркулюючого феритину, і по характеру його динаміки роблять висновок про ефективність призначеної терапії.

Технічний результат - підвищення економічності та точності оцінки ефективності антидіабетичної терапії, що спрямована на зниження атероґенного ризику, у хворих на ЦД 2 типу на тлі метаболічного синдрому для своєчасного корегування призначеного лікування.

Феритин - високо консервативний білок, що зв'язує залізо у тканинах та грає ключову роль у підтриманні його гомеостазу в організмі. Крім того, феритин є білком гострої фази запалення та забезпечує захист клітин проти оксидативного стресу. Дослідження останніх років демонструють наявність зв'язку між підвищенням концентрації циркулюючого феритину та інсулінорезистентністю або наявністю ЦД 2 типу [3, 4]. Натепер є зростаюча кількість фактів, що засвідчує асоціацію підвищеного накопичення заліза, визначеного за рівнем феритину, з гіпертензією, дизліпідемією, гіперінсулінемією, гіперглікемією та центральним ожирінням [5, 6]. Відомо, що надлишок заліза підвищує ризик розвитку серцево-судинної патології, головним чином, за рахунок активації вільно-радикальних процесів та ліпідної пероксидації [7]. З іншого боку, доведено, що хронічне запалення низького рівня, наявність якого також віддзеркалює феритин, пов'язано з інсулінорезистентністю, ожирінням та іншими складовими метаболічного синдрому і грає ключову роль у процесах атероґенезу та суттєвого підвищення макросудинних ускладнень у діабетичного загалу [8].

Спосіб апробовано при динамічному дослідженні на жінках (n=21, кількість спостережень - 52) та чоловіках (n=10, кількість спостережень - 30), хворих на ЦД 2 типу, з проявами метаболічного синдрому, діагностованого за критеріями NCEP ATP III [9], та гетерогенним станом глікемічної компенсації. Вік обстеженого діабетичного загалу склав 55,61±1,69 років, тривалість діабету - 7,82±1,16 років. У 30 хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 28 - полінейропатії, у 19 - ретино-, у 6 - енцефало-, у 1 - кардіоміо- та у 1 - нефропатія). У 18 хворих діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), сполучену з есенціальною гіпертонією у 14 випадках, у 11 хворих - ізольовану есенціальну гіпертонію, у 2 хворих були відсутні як ІХС, так і гіпертонія. Пацієнти були обстежені на початку та після 3 місяців терапії, протягом якої вони споживали їжу відповідно до адаптованих дієтичних рекомендацій, а саме, багату на оливкову олію, рибу, овочі та фрукти (адаптована Середземноморська дієта).

Для розрахунку НОМА-ІР індексу використовували наступну формулу:

$$\text{інсулін } 0^{*}22,5e^{-\ln \text{глюкоза}0}, \text{ де}$$

ln - натуральний логарифм; інсулін - мкОд/мл; глюкоза - ммоль/л, 0^{*} - натще

Критерії метаболічного синдрому за NCEP ATP III:

- Центральне ожиріння: обвід талії >102см для чоловіків та >88см для жінок

- Гіпертригліцеридемія: ТГ сироватки крові ≥1,7ммоль/л

- ХС ЛПВЩ <1,1ммоль/л для чоловіків та <1,3ммоль/л для жінок

- Артеріальна гіпертензія: ≥130/85мм рт.ст. або антигіпертензивна терапія

- Гіперглікемія: глюкоза плазми натще ≥5,6ммоль/л.

Досягнення показників нижчих за вищевказані вважається компенсацією кардіометаболічного ризику у хворих на ЦД 2 типу [2].

Нормальні рівні феритину в сироватці крові складають:

- у чоловіків 20-250мкг/л;

- у жінок 10-120мкг/л.

Результати обстеження подані в таблиці.

Рангові коефіцієнти по Спірману між рівнями феритину або глікемією та біохімічними показниками у хворих на ЦД 2 типу

Показники	Феритин	
	r _s	P
1	2	3
Інсулін натще (k=61)	0,263*	0,041
Глюкоза натще	0,309**	0,007
НОМА-ІР індекс (k=61)	0,381**	0,002
НЕЖК	0,008	0,944
СРБ	0,229*	0,049
Інтерлейкін-10	-0,019	0,872
ФНП-α	0,400**	0,000
Адипонектин	-0,262*	0,023
Вітамін Е (α-токоферол)	0,210	0,070
Вітамін А	0,279*	0,015
Вітамін В ₁₂	0,545**	0,000
АпоА	-0,436**	0,000
АпоВ	0,261*	0,024
Тригліцериди	0,449**	0,000
Загальний холестерин	0,142	0,224
Холестерин ЛПВЩ	-0,531**	0,000
Холестерин ЛПНЩ	0,152	0,193
Сечова кислота	0,253*	0,028
Залізовідновлююча, активність плазми	0,359**	0,002
Вільні SH-групи	0,193	0,096
Гідропероксидази	-0,286*	0,013
МДА	0,250*	0,031
Супероксиддисмутаза	-0,093	0,429
Глутатіонредуктаза	-0,172	0,140
Глутатіонпероксидаза	0,021	0,860
Загальний глутатіон	-0,254*	0,028

Примітки:

* Кореляція значуща при 0,05 рівні (2-tailed);

** Кореляція значуща при 0,01 рівні (2-tailed).

Наведені дані засвідчують наявність виразного кореляційного зв'язку між рівнями феритину в циркуляції та провідними біохімічними показниками, що характеризують атероґенез, у дослідженого діабетичного загалу на тлі метаболічного синдрому. В той же час показник базальної глікемії достовірно корелює з меншою

кількістю маркерів кардіометаболічного ризику, в першу чергу, не було відзначено кореляції з рівнем проатерогенних ліпопротеїнів, антиатерогенного холестерину ЛПВЩ та адипонектину, а також з маркером хронічного запалення ФНП- α . Це підтверджує можливість та обґрунтованість використання показника циркулюючого феритину, що вірогідно асоційований з гіперглікемією, інсулінорезистентністю, дизліпідемією, хронічним запальним процесом та оксидативним стресом, для комплексної характеристики ступеня ризику розвитку та прогресування атеросклерозу, призначення патогенетично обґрунтованої антидіабетичної терапії та контролю її ефективності у хворих на ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому.

Спосіб ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Обстежена К.К.І., хвора на ЦД 2 типу, віком 57 років, тривалість діабету - 5 років. На час госпіталізації діагностована надмірна маса тіла (ІМТ - $40,0 \text{ кг/м}^2$) з відкладенням жиру за центральним типом (ОТ/ОС - 0,93), гіпертонічна хвороба (антигіпертензивна терапія), ІХС, глікемічна декомпенсація (глікемія натще - $10,08 \text{ ммоль/л}$), підвищений індекс НОМА-ІР (13,14), гіпертригліцеридемія ($2,7 \text{ ммоль/л}$), знижені АпоА ($1,30 \text{ г/л}$) та ХС ЛПВЩ ($1,00 \text{ ммоль/л}$), підвищені АпоВ ($0,92 \text{ г/л}$), підвищений рівень МДА в сироватці крові ($0,22 \text{ мкмоль/л}$), підвищений рівень ФНП- α ($4,06 \text{ мкг/л}$), але нормальний СРБ ($2,24 \text{ мкг/л}$). Рівень циркулюючого феритину відмічено близько до верхньої межі, але вище за норму ($130,4 \text{ мкг/л}$). Після призначеної терапії (дієта з високим вмістом природних антиоксидантів, метформін по 1000 мг/добу), не зважаючи на глікемічну декомпенсацію (глікемія натще - $9,41 \text{ ммоль/л}$), було відзначено зниження рівня феритину у сироватці крові до нормальної величини ($102,5 \text{ мкг/л}$), яке супроводжувалося нормалізацією ліпідного профілю (ТГ $1,74 \text{ ммоль/л}$, ХС ЛПВЩ $1,28 \text{ ммоль/л}$) та ліпопероксидації (МДА $0,12 \text{ мкмоль/л}$), а також зниження виразності субклінічного запалення (ФНП- α $3,46 \text{ мкмоль/л}$) за відсутності нормалізуючого впливу на індекс НОМА-ІР (15,17), ОТ/ОС та ІМТ.

Висновок: У хворі на час госпіталізації діагностована інсулінорезистентність та атерогенний профіль за всіма досліджуваними параметрами. Нормалізація рівня циркулюючого феритину, яка супроводжувалася зниженням дисліпідемії, маркерів хронічного запалення та ліпідної пероксидації під впливом дієти з високим вмістом різноманітних антиоксидантних компонентів підтверджує суттєвий самостійний внесок вільно-радикальних та запальних процесів в структуру чинників атерогенезу у хворих на ЦД 2 типу. Разом з тим, відсутність достеменної динаміки антропометричних та біохімічних маркерів інсулінорезистентності обґрунтовує необхідність розширення спектру антидіабетичної терапії за рахунок засобів, що підвищують чутливість до інсуліну відмінними від метформіну механізмами. Перевагу при виборі антидіабетичної терапії для досягнення глікемічної

компенсації доцільно надати комбінованій терапії цукрознижуючими препаратами подвійної дії (амарил) у сполученні з сенситизаторами інсуліну (тіазолідиндіони), а також гіполіпідемічними засобами (фізичне навантаження, фармакологічні препарати) на тлі продовження антиатерогенної дієти.

Приклад 2. Обстежена Л.Л.Ф., хвора на ЦД 2 типу, віком - 52 роки, тривалість діабету - 2,5 роки. При госпіталізації діагностована надмірна маса тіла (індекс маси тіла - $32,0 \text{ кг/м}^2$) з центральним типом відкладення жиру (ОТ/ОС - 0,90), гіпертонічна хвороба (антигіпертензивна терапія), глікемічна декомпенсація (глікемія натще - $11,83 \text{ ммоль/л}$), помірно підвищений індекс НОМА-ІР (7,38), гіпертригліцеридемія ($2,55 \text{ ммоль/л}$), атерогенне співвідношення ліпопротеїнів (АпоА $1,14 \text{ г/л}$ та АпоВ $0,85 \text{ г/л}$), знижений рівень ХС ЛПВЩ ($0,76 \text{ ммоль/л}$), значно підвищені рівні МДА ($0,26 \text{ мкмоль/л}$) та маркерів хронічного запалення (СРБ $5,50 \text{ мкг/л}$ та ФНП- α $8,35 \text{ мкг/л}$). Рівень циркулюючого феритину значно вище за норму ($525,8 \text{ мкг/л}$). Після проведення терапії (антиатерогенна дієта, гліклазид по 60 мг + метформін по 850 мг на добу під час їжі), не зважаючи на відсутність нормалізації вуглеводного обміну (базальна глікемія та НОМА-ІР індекс) було відзначено суттєве зменшення концентрації циркулюючого феритину, який однак не досягав нормальних величин ($363,30 \text{ мкг/л}$), покращення ліпідного профілю (ТГ $2,37 \text{ ммоль/л}$, ХС ЛПВЩ $0,93 \text{ ммоль/л}$ та Апо А $1,22 \text{ г/л}$), виразне зниження ліпопероксидації (МДА $0,16 \text{ мкмоль/л}$) та зменшення рівня маркерів хронічного запального процесу (СРБ $1,70 \text{ мкг/л}$ та ФНП- α $5,03 \text{ мкг/л}$).

Висновок: У хворі діагностована інсулінорезистентність, сполучена з усіма провідними маркерами кардіометаболічного ризику. Не зважаючи на глікемічну декомпенсацію після проведення традиційної фармакологічної терапії, доповненої антиатерогенною дієтою, виразне зниження рівня феритину супроводжувалося покращенням ліпідного профілю, стану субклінічного запалення та ліпідної пероксидації, що значно знижує ризик розвитку та прогресування серцево-судинних ускладнень. В зв'язку з необхідністю досягнення глікемічної компенсації та подальшої нормалізації ліпідного обміну доцільно доповнити лікування антидіабетичними засобами, що підвищують чутливість до регулюючої дії інсуліну на ліпідний метаболізм з більш генералізованим (порівняно до метформіну) механізмом дії, а саме, тіазолідиндіонами та гіполіпідемічними засобами (фізичне навантаження, фармакологічні препарати).

Приклад 3. Обстежений Е.Н.П., хворий на ЦД 2 типу, вік - 69 років, тривалість діабету - 5 років. На час госпіталізації верифікована надмірна маса тіла (ІМТ - $32,5 \text{ кг/м}^2$) з відкладенням жиру за центральним типом (ОТ/ОС - 0,95), гіпертонічна хвороба (антигіпертензивна терапія), ІХС, глікемічна субкомпенсація (глікемія натще - $7,66 \text{ ммоль/л}$), нормальний індекс НОМА-ІР (2,59), нормотригліцеридемія ($1,44 \text{ ммоль/л}$), знижені

АпоА (1,15г/л) та ХС ЛПВЩ (0,87ммоль/л), помірне підвищення маркерів хронічного запалення (СРБ 3,18мг/л та ФНП- α 3,60мкг/л) та нормальний рівень ліпопероксидації (МДА 0,10ммоль/л). Рівень циркулюючого феритину близько до нижньої межі норми (45,40мкг/л). Після терапії (антиатерогенна дієта, інсулін 47Од/добу) глікемічна компенсація досягнута не була, однак спостерігалось помірне зниження (на 37%, 28,50мкг/л) феритину, яке супроводжувалося додатковим зниженням ТГ (1,12ммоль/л), нормалізацією ХС ЛПВЩ (1,19ммоль/л) та СРБ (1,25мг/л), а також зниженням ФНП- α (3,19мкг/л).

Висновок: У хворого на час госпіталізації діагностована незначна інсулінорезистентність на тлі глікемічної субкомпенсації з деякими проявами атерогенної дисліпідемії та нормальним рівнем феритина в циркуляції. Досягнуте за допомогою комбінованої терапії інсуліном та антиатерогенною дієтою додаткове зниження феритину супроводжувалося нормалізацією показників ліпідного профілю та хронічного запалення. Для досягнення глікемічної компенсації доцільно відкорегувати дозу інсуліну.

Приклад 4. Обстежений Ч.Ю.А., хворий на ЦД 2 типу, вік - 64 роки, тривалість діабету - 1 рік. На час госпіталізації верифікована нормальна маса тіла (ІМТ - 24,0кг/м²) з відкладенням жиру за центральним типом (ОТ/ОС - 0,99), гіпертонічна хвороба (антигіпертензивна терапія), ІХС, глікемічна субкомпенсація (глікемія натще - 7,57ммоль/л), близький до нормального індекс НОМА-ІР (3,90), нормотригліцеридемія (1,44ммоль/л), підвищені рівні проатерогенного АпоВ (1,16г/л), маркеру запалення СРБ (5,04мг/л) та ліпопероксидації (МДА 0,34ммоль/л). Рівень циркулюючого феритину спостерігався в межах норми (146,97мкг/л). Після проведення терапії (антиатерогенна дієта, гліклазид 30мг на добу) стан глікемічної компенсації не змінився, однак за умов виразного зниження феритину (56,00мкг/л), спостерігалася значна нормалізація ліпідного профілю (ТГ 0,99ммоль/л, ХС ЛПВЩ 1,40ммоль/л, АпоВ 0,81г/л) та ліпопероксидації (МДА 0,12ммоль/л).

Висновок. У хворого на час госпіталізації діагностована помірна інсулінорезистентність на тлі глікемічної субкомпенсації, з надлишком проатерогенних ліпопротеїнів, підвищеною ліпідною пероксидацією та нормальним рівнем феритина в циркуляції. Антиатерогенна дієта призводила до виразного зниження феритину (більше ніж у 2 рази проти вихідного рівня), що супроводжувалося значним покращенням показників ліпідного профілю та оксидативного стресу. Доцільним вважається відкорегувати дозу сульфонілсечовинного цукрознижуючого засобу, або доповнити лікування антидіабетичними препаратами подвійної дії (амарил), сполученими з гіполіпідемічними засобами (фізичне навантаження, фармакологічні препарати) на тлі продовження антиатерогенної дієти.

Таким чином, характер динаміки рівнів циркулюючого феритину та його кореляція із численними біохімічними маркерами

кардіометаболічного ризику (концентрація в сироватці крові тригліцеридів, ХС ЛПВЩ, про- та антиатерогенних ліпопротеїнів, маркерів хронічного запалення, продуктів перекисного окислення ліпідів, загального глутатіону, інсуліну натще, індексу НОМА-інсулінорезистентності, гіперглікемії) дає змогу оцінити ступінь проатерогенного метаболічного дисбалансу і за урахуванням останнього розробити алгоритм відновлюючої терапії (антиатерогенна дієта у сполученні, відповідно, з цукрознижувачими препаратами сульфонілсечовини, метформіну, тіазолідиндіонів), як і забезпечити моніторинг ефективності терапії та її достатності у хворих на ЦД 2 типу для зменшення частоти макросудинних ускладнень.

Використана література

1. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes / Diabetes Care. - 1999. - Vol.22, N3. - P.403-408.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care for the patients with diabetes mellitus // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26, Suppl. 1. - P.S33-50.
3. Fernandez-Real J.M., Lopez-Bermejo A., Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes // Diabetes - 1999. - Vol. 51. - P.2348-2354.
4. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin / A.S. Gonzalez, D.B. Guerrero, M.B. Soto et al. // Europ. J. Clin. Nutr. - 2006 - Vol. 60. - P.802-809.
5. Jehn M., Clark J.M., Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27, №11. - P.2422-2428.
6. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR study) / F. Fumeron, F. Pean, F. Driss et al. // Diabetes Care. - 2006. - Vol. 29, №9. - P.2090-2094.
7. Association between serum ferritin and circulating oxidized low-density lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes / Y. Ikeda, T. Suehiro, S. Yananaka et al. // Endocrine J. - 2006. - Vol. 53, №5. - P.665-670.
8. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study / K. Klipstein-Grobusch, J.F. Koster, D.E. Grobbee et al. // Am. J. Clin. Nutr. - 1999. - Vol. 69. - P.1231-1236.
9. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P.2486-2497.