



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101461** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2015 03192	(72) Винахідник(и):	Кравчун Павло Павлович (UA)
(22) Дата подання заявки:	06.04.2015	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.09.2015	(74) Представник:	Євтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2015, Бюл.№ 17		

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу включає дослідження крові хворого. Для прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay визначають вміст васпіну та за допомогою тест-системи Human Omentin-1 ELISA визначають рівень оментину. При вмісті васпіну $602,328 \pm 2,151$ пг/мл, і рівні оментину $429,597 \pm 1,195$ нг/мл, діагностують інсулінорезистентність. При тенденції до збільшення вмісту васпіну та зменшення рівня оментину прогнозують прогресування інсулінорезистентності.

UA 101461 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу.

Відомо, що клінічний синдром інсулінорезистентності - це сполучення резистентності до інсулін-залежного захвату глюкози, ожиріння, дисліпідемії, порушеної толерантності до глюкози, цукрового діабету 2 типу. Цукровий діабет (ЦД) сприяє розвитку коронарного атеросклерозу і реалізує негативний вплив на прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС). Надзвичайну небезпеку становить поєднання ЦД 2 типу та ІХС, так як індивідуальний ризик кожного з них посилює ефекти один одного, тобто вони надають синергічний вплив, і в цілому ризик ІХС стає дуже високим. При ЦД 2 типу у пацієнтів із серцево-судинною патологією велику роль у розвитку та прогресуванні ІР і різних її проявів грають біомаркери ризику, що мають різні локальні, периферійні і центральні ефекти. Ці ефекти впливають на метаболічні процеси, формування оксидативного стресу, порушення з боку серцево-судинної системи. Прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу є актуальною задачею практичної медицини.

Останнього часу для прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу широко використовують лабораторні методи діагностики, які підрозділяють на прямі (інсуліновий тест толерантності, інсуліновий супресивний тест, еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп) та непрямі (пероральний глюкозо-толерантний тест, постійна інфузія глюкози з модельною оцінкою). Найбільш простим методом оцінки резистентності до інсуліну є індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР - показник, що пов'язаний з розробкою математичної гомеостатичної моделі для оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-ІР-Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [Алишева Е.К. Методы диагностики инсулинорезистентности /Е.К. Алишева, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто //Артериальная гипертензия. - 2002. - № 1. - С. 29-34].

Даний спосіб діагностики інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу є найбільш близьким аналогом за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим.

Основним недоліком відомих способів, в тому числі і найближчого аналога є неможливість прогнозування розвитку ІР. Відомі як прямі, так і непрямі методи лише констатують факт ІР. В той час як попередження розвитку ІР, як наслідку прогнозування, сприяло би більш адекватному та своєчасному лікуванню основної патології.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисною моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування прогресування ІР у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики ІР у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу, який включає дослідження крові хворого, згідно з корисною моделлю, для прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay визначають вміст васпіну та за допомогою тест-системи Human Omentin-1 ELISA визначають рівень оментину і, якщо вміст васпіну $602,328 \pm 2,151$ пг/мл, а рівень оментину $429,597 \pm 1,195$ нг/мл, діагностують ІР, а при тенденції до збільшення вмісту васпіну та зменшення рівня оментину прогнозують прогресування ІР.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розробка способу прогнозування прогресування ІР у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу, обумовлений синергізмом якісних та кількісних ознак медичної технології, яка заявляється.

Спосіб виконують наступним чином: для прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay визначають вміст васпіну та за допомогою тест-системи Human Omentin-1 ELISA визначають рівень оментину і, якщо вміст васпіну $602,328 \pm 2,151$ пг/мл, а рівень оментину $429,597 \pm 1,195$ нг/мл, діагностують ІР, а при тенденції до збільшення вмісту васпіну та зменшення рівня оментину прогнозують прогресування ІР.

Ефективність способу доказана клінічними дослідженнями.

Проведено комплексне обстеження 68 осіб з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу (основна група), які перебували на лікуванні в кардіологічному та інфарктному відділеннях.

Середній вік обстежених - $64,38 \pm 1,08$ років, з них чоловіків - 32 (47 %), жінок - 36 (53 %). У дослідження не залучалися пацієнти з тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок і з онкологічними захворюваннями. Групу порівняння склали 80 пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом без діабету. Середній вік пацієнтів - $63,47 \pm 1,28$ років, з них чоловіків - 42 (52,5 %), жінок - 38 (47,5 %). Групи були порівнянні за віком та статтю. Контрольна група - 35 практично здорових осіб. Середній вік - $58,23 \pm 1,39$ років.

Діагноз перенесеного інфаркту міокарда визначали за критеріями ESC /ACCF /AHA /WHF (2012).

Діагностика ЦД проводилася за критеріями Всесвітньої федерації цукрового діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2013). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD).

Використовували індекс IP HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою: $\text{інсулін (мОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$. При індексі HOMA $> 2,77$ пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Для контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом. Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми "Реагент" (Україна), згідно з доданою інструкцією. Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи ELISA Kit виробництва фірми Monobind (США).

Вміст васпіну в сироватці крові пацієнтів визначали імуноферментним аналізом за допомогою набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit виробництва фірми RayBio® (Грузія). Для визначення рівня оментину був застосований імуноферментний аналіз з використанням комерційної тест-системи Human Omentin-1 ELISA виробництва фірми BioVendor (Чеська Республіка).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Кількісні ознаки при нормальному розподілі представлені у вигляді середнє \pm стандартна помилка середнього ($M \pm m$). Для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Для визначення ролі гормонів жирової тканини в патогенезі поліморбідності був проведений аналіз вмісту васпіну і оментину в крові пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом у залежності від наявності діабету (табл. 1).

Таблиця 1

Роль гормонів жирової тканини в патогенезі ЦД 2 типу у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом ($M \pm m$)

Показник	Група			p
	постінфарктний кардіосклероз + ЦД 2 типу, n=68	постінфарктний кардіосклероз, n=80	контрольна група, n=35	
Васпін, пг/мл	$623,769 \pm 2,194$	$422,278 \pm 3,195$	$192,207 \pm 2,126$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Оментин, нг/мл	$420,760 \pm 1,226$	$519,657 \pm 1,321$	$559,838 \pm 1,362$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Із табл. 1 видно, що рівень васпіну в осіб з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу склав $623,769 \pm 2,194$ пг/мл, достовірно відрізняючись від групи порівняння ($422,278 \pm 3,195$ пг/мл) і контролю ($192,207 \pm 2,126$ пг/мл) на 32,30 і 69,19 % відповідно ($p < 0,001$). У свою чергу рівень оментину, навпаки, був нижчий у осіб основної групи ($420,760 \pm 1,226$ нг/мл) порівняно з особами групи з постінфарктним кардіосклерозом ($519,657 \pm 1,321$ пг/мл) і контрольної групи ($559,838 \pm 1,362$ нг/мл) на 19,03 і 24,84 % відповідно ($p < 0,001$).

Рівень васпіну підвищувався в групі пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу в порівнянні з хворими без діабету і контрольною групою. Це свідчить, що васпін може бути пусковим фактором виникнення метаболічних порушень, пов'язаних з розвитком і прогресуванням ЦД. Зміни оментину мали зворотний напрямок - його рівень достовірно

5

знижувався у групі пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу, що може бути пов'язано із збільшенням ступеня ІР, який залежить від рівня оментину.

Отримані результати демонструють, що у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу відзначається дисфункція жирової тканини, що виявляється експресією васпіну і пригніченням синтезу оментину. Виявлені зміни показують роль гормонів жирової тканини, а саме васпіну і оментину, у патогенезі ЦД 2 типу у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом.

10

В основі патогенезу ЦД 2 типу лежить ІР, яка є первинною і має основне значення в ініціації механізмів, що призводять до розвитку діабету та його судинних ускладнень.

Для визначення взаємозв'язку ІР з гормонами жирової тканини пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім ЦД 2 типу були розподілені на тертилі залежно від рівня індексу ІР НОМА: I тертиль - НОМА ≤ 5 (n=26), II тертиль - НОМА від 5,1 до 10 (n=27), III тертиль - НОМА $\geq 10,1$ (n=27) (табл. 2).

15

Таблиця 2

Гормони жирової тканини у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу, розподілені на тертилі за рівнем ІР ($M \pm m$)

Показник	Тертиль			p
	I	II	III	
Васпін, пг/мл	602,328 \pm 2,151	627,256 \pm 2,218	648,345 \pm 2,143	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Оментин, нг/мл	429,597 \pm 1,195	418,468 \pm 1,203	409,547 \pm 1,324	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Аналіз вмісту адипоцитокінів в осіб з постінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2 типу показав збільшення рівня васпіну відповідно до наростання ІР від I до III тертиля (602,328 \pm 2,151 пг/мл; 627,256 \pm 2,218 пг/мл і 648,345 \pm 2,143 пг/мл відповідно) і зниження рівня оментину (429,597 \pm 1,195 пг/мл; 418,468 \pm 1,203 пг/мл і 409,547 \pm 1,324 пг/мл) (p<0,05).

20

При цьому васпін позитивно корелював з глікозильованим гемоглобіном (r=0,30; p<0,05), індексом НОМА (r=0,5; p<0,05) і рівнем інсуліну (r=0,57; p<0,05), тоді як оментин мав негативні зв'язки з рівнем інсуліну (r=-0,33; p<0,05), індексом НОМА (r=-0,29; p<0,05) і рівнем васпіну (r=-0,67; p<0,05).

25

Отримані дані вказують на те, що гормони жирової тканини, а саме васпін і оментин, мають патогенетичні аспекти у формуванні метаболічних порушень, що передують або пов'язані з розвитком і прогресуванням ІР. Таким чином, васпін і оментин можуть бути використані як нові біомаркери розвитку та прогресування ІР у хворих з поєднаним перебігом кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу, що включає дослідження крові хворого, який **відрізняється** тим, що для прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay визначають вміст васпіну та за допомогою тест-системи Human Omentin-1 ELISA визначають рівень оментину і, якщо вміст васпіну 602,328 \pm 2,151 пг/мл, а рівень оментину 429,597 \pm 1,195 нг/мл, діагностують інсулінорезистентність, а при тенденції до збільшення вмісту васпіну та зменшення рівня оментину прогнозують прогресування інсулінорезистентності.

35

40

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601