



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112376

(13) U

(51) МПК

G01N 33/92 (2006.01)

A61B 5/107 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21) Номер заявки: **u 2016 07061**(22) Дата подання заявки: **29.06.2016**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.12.2016**(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.12.2016, Бюл.№ 23**

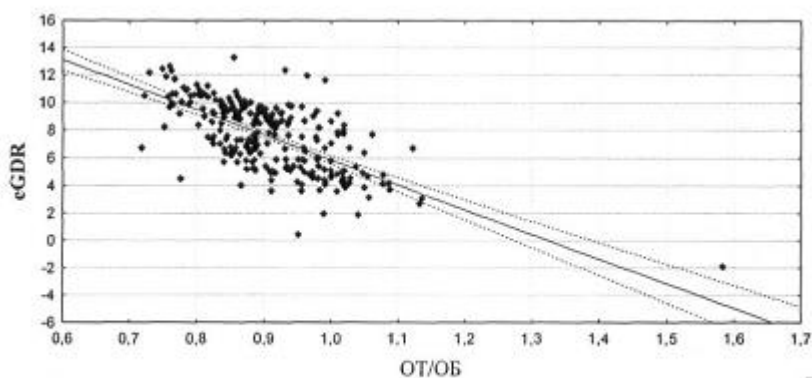
(72) Винахідник(и):

**Хижняк Оксана Олегівна (UA),
Тихонова Тетяна Михайлівна (UA),
Барабаш Надія Євгенівна (UA),
Манська Катерина Геннадіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002 (UA)****(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ****(57) Реферат:**

Спосіб визначення інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 1 типу за допомогою маркерів, які розраховані за антропометричними та клінічними даними. Крім цього за даними антропометричного обстеження, анамнестичними відомостями та показникам рівня у крові тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів високої щільності розраховують коефіцієнти: обвід талії (ОТ)/обвід стегон (ОС), тригліцериди (ТГ)/холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та eGDR, та у разі встановлення принаймні двох маркерів інсулінорезистентності роблять висновок про наявність цього стану у хворого.



Фіг. 1

UA 112376 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до ендокринології, і може бути використана для визначення інсулінорезистентності (IP) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу.

На сьогодні IP розглядається як порушення біологічної відповіді на екзогенний або ендогенний інсулін. Зниження чутливості до інсуліну відбивається на будь-якому його біологічному ефекті: обміні ліпідів та білків, метаболізмі в ендотелії судин та експресії генів. IP тісно пов'язана з серцево-судинними факторами ризику, такими як гіпертонія і дисліпідемія, та врешті у хворих на ЦД визначає прогноз захворювання [1,2].

Загальноновизнано, що феномен IP є патогенетичною основою розвитку та еволюції інсулінонезалежного ЦД (2 типу). Через це у більшості показників, що пропонуються для визначення IP та її ступеня, як один з вихідних параметрів використовується вміст інсуліну в крові, у тому числі при розрахунку найбільш загальноновизнаних індексів HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment), QUICKI (The quantitative insulin sensitivity check index). Зазначене не дозволяє застосування наведених коефіцієнтів за умов розвитку інсулінозалежності та призначення інсулінотерапії [3]. Між тим натеper низкою робіт доведено наявність та необхідність оцінки ступеня IP у певного відсотка хворих на інсулінозалежний ЦД (1 типу) [4, 5].

Найбільш точним методом, "золотим стандартом" оцінки IP у хворих на ЦД 1 типу, є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест. Однак цей метод досить трудомісткий та дорогий, що обмежує його застосування у широкій клінічній практиці [6]. Зазначене стало підставою щодо пошуку різних математичних показників оцінки IP, використання яких є можливим при застосуванні хворими екзогенного інсуліну [7, 8, 9].

Так, для визначення наявності та ступеня IP використовують такий показник, як eGDR, що розраховується за формулою: $eGDR = 24,31 - (12,22 \times OT/OC) - (3,29 \times 1)$ (за наявності ГХ та прийому гіпотензивної терапії) або $x 0$ (за відсутності ГХ) - $(0,57 \times HbA_{1c})$, де OT - обвід талії, OC - обвід стегон, ГХ - гіпертонічна хвороба, HbA_{1c} - глікозильований гемоглобін. Автори розглядають показник менший або рівний 7,5 як маркер IP [8]. Ця математична модель була апробована у хворих азіатської популяції та в певних модифікаціях використовувалася в інших дослідженнях [4].

Також обґрунтовується можливість визначення IP у хворих на ЦД 1 типу за співвідношенням рівня тригліцеридів (ТГ) до холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) у крові (ТГ/ХС-ЛПВЩ), та за загальновідомим антропометричним індексом OT/OC [10, 11]. Між тим, об'єктивність і точність кожного з перерахованих коефіцієнтів недостатня.

Таким чином, на сьогоднішній день результатами низки досліджень переконливо доведена наявність IP у певної кількості хворих на ЦД 1 типу. Зазначене обґрунтовує необхідність пошуку інформативних показників щодо верифікації даного стану у цієї когорти хворих з метою оптимізації схем лікування.

Задача корисної моделі - розробити спосіб визначення IP у хворих на ЦД 1 типу.

Поставлена задача вирішується тим, що для визначення IP у хворих на ЦД 1 типу за даними антропометричного обстеження, анамнестичними відомостями та показниками рівня у крові тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів високої щільності розраховують коефіцієнти OT/OC, ТГ/ХС-ЛПВЩ, eGDR, та у разі встановлення принаймні двох маркерів інсулінорезистентності роблять висновок про наявність цього стану у хворого.

Технічний результат - підвищення ефективності діагностики стану IP у хворих на ЦД 1 типу, що надасть можливість запобігти виникненню та прогресуванню хронічних діабетичних ускладнень, зокрема судинних.

Розроблений комплексний метод з використанням декількох маркерів IP дає можливість об'єктивно оцінити наявність IP у хворих на ЦД 1 типу, що може стати підставою для призначення патогенетично обґрунтованого лікування, а саме своєчасного застосування препаратів, які мають вплив на IP.

Спосіб апробовано на 60 хворих на ЦД 1 типу (35 чоловіків та 25 жінок), які знаходились на обстеженні та лікуванні у клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України", середній вік $(34,38 \pm 10,88)$ років. Усім хворим проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження із визначенням OT, OC, рівнів ТГ, ХС-ЛПВЩ, HbA_{1c} , а також анамнестичних даних щодо наявності ГХ та застосування гіпотензивної терапії.

З урахуванням того, що антропометричним маркером IP є абдомінальний тип розподілу підшкірно-жирової клітковини за наявності ожиріння [12], всі хворі були розподілені на 2 групи, відповідно до даного критерію. Наявність та ступінь ожиріння визначали за індексом Кетле (індексом маси тіла, ІМТ), згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (2000) [13], який розраховується як відношення маси тіла в кілограмах до показника зросту у метрах, що зведений у квадрат. Тип ожиріння оцінювали за загальноприйнятим індексом

ОТ/ОС. Абдомінальний тип ожиріння визначали в жінок при значенні індексу ОТ/ОС більше за 0,85, у чоловіків - більше за 0,9.

До 1-ої групи були віднесені 11 осіб з абдомінальним типом ожиріння, у хворих 2-ої групи (49 осіб) цей показник не був встановлений. Зазначений антропометричний маркер був обраний в якості вихідного, так як дозволяє від самого початку, з моменту фізикального обстеження припустити наявність у хворого ІР без використання додаткових методів.

В подальшому для визначення стану ІР у хворих груп спостереження були обчислені коефіцієнти ТГ/ХС-ЛПВЩ, eGDR. Насамперед, був розрахований коефіцієнт ТГ/ХС-ЛПВЩ (табл. 1).

Таблица 1

Значення коефіцієнта ТГ/ХС-ЛПВЩ у хворих на ЦД 1 типу, ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показник	Контроль	Група, кількість хворих на ЦД		Статистичний показник
	(n=70)	1 група (n=11)	2 група (n=49)	
ТГ, ммоль/л	1,00±0,53	1,58±0,31	1,04±0,08	$P_{K-1} < 0,01$ $P_{K-2} = 0,95$ $P_{1-2} < 0,01$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,49±0,04	1,36±0,12	1,56±0,08	$P_{K-1} = 0,53$ $P_{K-2} = 0,59$ $P_{1-2} = 0,26$
ТГ/ХС-ЛПВЩ	0,74±0,05	1,51±0,42	0,72±0,07	$P_{K-1} < 0,001$ $P_{K-2} = 0,97$ $P_{1-2} < 0,001$

Примітки: значущість визначалась за критерієм Шеффе;

p_{K-1} - значущість відмінностей показників між 1-ою групою та контролем;

p_{K-2} - значущість відмінностей показників між 2-ою групою та контролем;

p_{1-2} - значущість відмінностей показників між групами хворих.

Порівняно з контрольною групою, до якої були віднесені практично здорові особи за відсутності будь-яких маркерів ІР, значуще вище співвідношення ТГ/ХС-ЛПВЩ визначалося у хворих тільки 1-ої групи. Водночас, за даним коефіцієнтом достовірно відрізнялися між собою самі групи спостереження. Вірогідно вищий цей показник у хворих 1 групи служив підтвердженням наявності у них ІР та узгоджувався з антропометричним критерієм.

За результатами визначення коефіцієнта eGDR групи спостереження також відрізнялися. Величина коефіцієнта eGDR < 7,5, що розцінюється як маркер ІР, значуще частіше визначалася у хворих 1-ої групи порівняно з хворими 2-ої групи ($df=1$; $\chi^2=20,537$; $p<0,0001$), та в цілому рівень зазначеного коефіцієнта у хворих 2-ої групи достовірно перевищував такий у осіб 1-ої групи (табл. 2).

Таблица 2

Значення коефіцієнта eGDR у хворих груп спостереження, ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показник	Група, кількість хворих		Статистичний показник
	1 група (n=11)	2 група (n=49)	
eGDR	7,57±0,64	9,62±0,26	$p < 0,002$

Примітка: значущість визначалась за критерієм Шеффе;

p - значущість відмінностей показників між групами хворих.

Таким чином, обчислення всіх трьох маркерів ІР засвідчило співвідносні результати щодо її наявності або відсутності у хворих на ЦД 1 типу. З використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена встановлено зворотні кореляційні зв'язки між індексом ОТ/ОС та коефіцієнтом eGDR ($r = -0,72$; $p < 0,05$) (фіг. 1), між ТГ/ХС-ЛПВЩ та коефіцієнтом eGDR ($r = -0,40$; $p < 0,05$) (фіг. 2), а також прямий кореляційний зв'язок між коефіцієнтом ТГ/ХС-ЛПВЩ та

індексом ОТ/ОС ($r=0,39$; $p < 0,05$) (фіг. 3). Зазначене вказує на об'єктивність отриманих результатів.

Однак, за наявності встановленого кореляційного зв'язку між маркерами ІР, що визначалися, при застосуванні кожного з коефіцієнтів спостерігалися випадки невідповідності отриманих результатів щодо наявності або відсутності ІР у хворого між одним з них та двома іншими. Тобто для остаточної верифікації ІР необхідно, щоб два або більше з запропонованих маркерів свідчили про наявність ІР.

Підтвердженням цього є наступне положення. Одним з маркерів чутливості до інсуліну є кількість одиниць препаратів інсуліну, що необхідна для досягнення компенсації вуглеводного обміну, у перерахунку на кілограм маси тіла хворого. Незважаючи на те, що на цей показник впливають певні інші фактори, такі як, наприклад, продукція антитіл до інсуліну, порушення техніки введення інсуліну тощо, його розцінюють все ж таки як один з методів оцінки ІР. Підвищення зазначеного показника свідчить про зниження чутливості до інсуліну та розвиток ІР. За безперечно інсулінорезистентний вважається стан, при якому доза інсуліну складає 1 од/кг та більше [14]. У цьому контексті слід зазначити, що у обстежених нами хворих, які мали два та більше маркерів ІР, доза інсуліну на кг ваги була достовірно вищою, ніж така у хворих, у яких не визначено ІР або позитивним виявився лише один з показників ($0,74 \pm 0,05$ та $0,43 \pm 0,09$, відповідно, $p=0,000$).

Таким чином, при встановленні з трьох запропонованих (ТГ/ХС-ЛПВЩ $> 0,79$; $eGDR \leq 7,5$ та абдомінальний тип ожиріння за рівнем ОТ/ОС) щонайменше двох маркерів, які вказують на наявність ІР, цілком обґрунтованим є висновок щодо присутності цього стану у хворого на ЦД 1 типу.

Даний спосіб легко доступний і може бути широко використаний у клінічній практиці.

Приклад 1. Історія хвороби № 63343. Хворий Б., 42 роки, знаходився на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП із діагнозом цукровий діабет 1 типу, середньої важкості, діабетична ангіопатія сітківки, ангіопатія нижніх кінцівок, дистальна полінейропатія. В анамнезі гіпертонічна хвороба, постійно приймає гіпотензивні препарати.

При обстеженні встановлені антропометричні маркери ІР, а саме: маса тіла - 97 кг, зріст - 180 см, ІМТ - 30 кг/м^2 , ОТ - 95 см, ОС - 100 см, ОТ/ОС - 0,95 (позитивний маркер ІР). За даними дослідження ліпідів крові виявлено: ТГ - 2,15 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ - 1,00 ммоль/л. Розрахований коефіцієнт ТГ/ХС-ЛПВЩ, що дорівнював 2,15 (позитивний маркер ІР).

За даними рівня HbA_{1c} , який дорівнював 9 %, та анамнестичних даних щодо ГХ у хворого та застосування ним гіпотензивної терапії обчислений $eGDR$:

$$24,31 - (12,22 \times 0,95) - (3,29 \times 1) - (0,57 \times 9) = 4,281 \text{ (позитивний маркер ІР)}.$$

Таким чином, при використанні трьох маркерів отримані співвідносні результати, що свідчать про наявність ІР у хворого.

У даному випадку корекція інсулінового режиму не супроводжувалася суттєвим зниженням показників цукру крові. Тільки додаткове до інсулінотерапії призначення хворому препарату, що впливає на ІР, а саме - метформіну в дозі 850 мг/добу призвело до достовірного зниження середньодобової глікемії ($p < 0,05$).

Приклад 2. Історія хвороби № 82227. Хвора М., 22 роки, знаходилася на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП із діагнозом цукровий діабет 1 типу, середньої важкості, діабетична ангіопатія сітківки.

При обстеженні встановлено:

маса тіла - 63 кг, зріст - 174 см, ІМТ - $20,81 \text{ кг/м}^2$, ОТ - 68 см, ОС - 86 см, ОТ/ОС - 0,79 (негативний маркер ІР), артеріальний тиск - 120/80 мм рт. ст. (негативний маркер ІР);

ТГ - 0,59 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ - 1,82 ммоль/л; ТГ/ХС-ЛПВЩ = 0,32 (негативний маркер ІР);

За показником HbA_{1c} , який дорівнював 7,24 %, та анамнестичних даних щодо відсутності ГХ у хворої обчислений $eGDR$:

$$24,31 - (12,22 \times 0,79) - (3,29 \times 0) - (0,57 \times 7,24) = 10,52 \text{ (негативний маркер ІР)}.$$

У даному випадку всі три коефіцієнти свідчать про відсутність ІР у хворого. У динаміці спостереження завдяки корекції дози інсуліну та режиму харчування була досягнута компенсація вуглеводного обміну на тлі стабільної маси тіла.

Наступний приклад є доказом щодо необхідності використання всіх трьох запропонованих математичних моделей.

Приклад 3. Історія хвороби № 64485. Хворий І., 29 років, знаходився на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП із діагнозом цукровий діабет 1 типу, середньої важкості.

При обстеженні встановлено:

маса тіла - 69 кг, зріст - 170 см, ІМТ - $23,87 \text{ кг/м}^2$, ОТ - 92 см, ОС - 109 см, ОТ/ОС - 0,82 (негативний маркер ІР), артеріальний тиск - 120/80 мм рт. ст.;

ТГ - 1,49 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ - 1,57 ммоль/л; ТГ/ХС-ЛПВЩ = 0,95 (позитивний маркер ІР).

За даними рівня HbA_{1c}, який складав 11,6 %, та анамнестичних відомостей щодо відсутності ГХ у хворого обчислений eGDR:

$24,31 - (12,22 \times 0,82) - (3,29 \times 0) - (0,57 \times 11,6) = 7,38$ (позитивний маркер ІР).

У даного хворого за відсутності антропометричних маркерів ІР отримано докази наявності цього стану завдяки використанню двох інших математичних моделей. Підтвердженням ІР у цього хворого стала можливість досягнення субкомпенсації вуглеводного обміну тільки завдяки застосування поєднаної терапії (інсулін + метформін). Ефективність від застосування в лікування препарату, що впливає на ІР, доводить наявність даного стану у хворого

Таким чином комплексне використання всіх трьох запропонованих маркерів дає можливість об'єктивно оцінити наявність або відсутність ІР у хворого на ЦД 1 типу.

Джерела інформації:

1. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений [Текст]: руководство для врачей / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. - М.: Медицина, 2005. - 511 с.

2. Майоров, А. Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа [Текст] / дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / Майоров Александр Юрьевич; ГУ "Эндокринологический научный центр РАМН". - М., 2009. - 242 с.

3. Майоров, А. Ю. Методы количественной оценки инсулинорезистентности [Текст] / Майоров А. Ю., Урбанова К. А., Галстян Г.Р. // Ожирение и метаболизм. - 2009. - № 2. - С. 19-23.

4. Kilpatrick, E. S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial [Text] / E. S. Kilpatrick, A. S. Rigby, S. L. Atkin // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30, № 3. - P. 707-712.

5. Chillaron, J. J. Metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance [Text] / J. J. Chillaron, A. Goday, Pedro-Botet J. // Med Clin (Bare). - 2008. - Vol. 130, № 12. - P. 466-470.

6. Donga, E. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis [Text] / E. Donga, O.M. Dekkers, E.P. Corssmit, J. A. Romijn // Eur J Endocrinol. - 2015. - Vol. 173, № 1. - P. 101-109.

7. Li, X. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function [Text] // X. Li., Z.G Zhou., H.Y Qi [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. -2004. - Vol. 29, № 4. - P. 419-423.

8. Barrera, J. R. Insulin Resistance among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus at the Philippine General Hospital [Electronic resource] / J. R. Barrera, C A. Jimeno, E. Paz-Pacheco // J. Diab. Metab. - 2013. - Vol. 4, Is. 10. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000315>.

9. 20/(fasting C-peptide x fasting plasma glucose) is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report [Electronic resource] / T. Ohkura, H. Shiochi, Y. Fujioka [et al.] // Cardiovasc Diabetol. 2013.-22; 12:21. doi: 10.1186/1475-2840-12-21.

10. Kawamoto, R. Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults [Electronic resource] /. R. Kawamoto, Y. Tabara, K. Kohara [et al.] // Lipids Health Dis. - 2011.-17;10:79. doi: 10.1186/1476-511X-10-79.

11. Momin, A. A. Determination of HOMA IR cut off value, and efficiency of lipids and lipoprotein ratios as discriminator of insulin resistance in type 2 Diabetes Mellitus patients [Text] / A. A. Momin, M. P. Bankar, G. M. Bhoite // IOSR J. Pharmacy. - 2014. - Vol. 4, Is. 6. - P. 9-14.

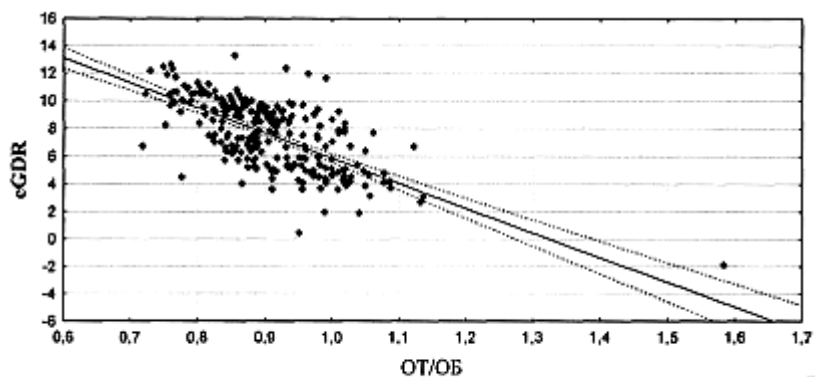
12. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань [Текст]: метод, рекомендації / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів; [авт. О. І. Мітченко, В. В. Карпачов]. - К.: Мопіон, 2009. - 40 с.

13. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report series no. 894 [Text]. - Geneva: WHO, 2000. - 23 p.

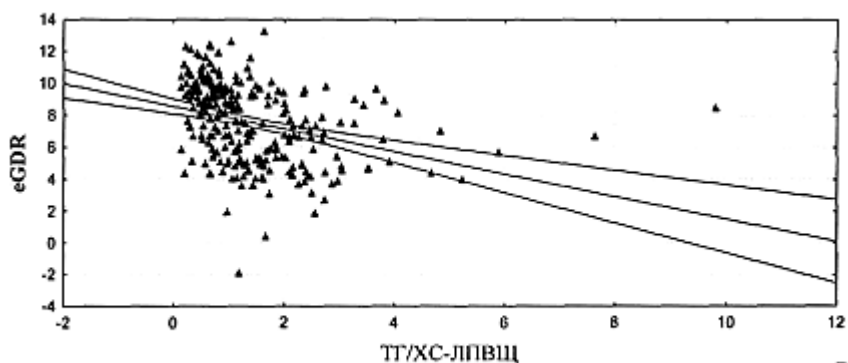
14. Uruska, A. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes [Text] / A. Uruska, A. Araszkiwicz // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. - 2009.- Vol. 15, № 2. - P. 119-123.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

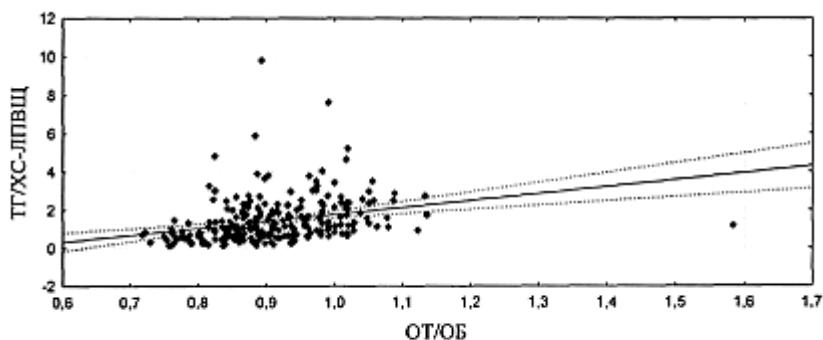
- 5 Спосіб визначення інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 1 типу за допомогою маркерів, які розраховані за антропометричними та клінічними даними, який **відрізняється** тим, що за даними антропометричного обстеження, анамнестичними відомостями та показникам рівня у крові тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів високої щільності розраховують коефіцієнти: обвід талії (ОТ)/обвід стегон (ОС), тригліцериди (ТГ)/холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та eGDR, та у разі встановлення принаймні двох маркерів інсулінорезистентності роблять висновок про наявність цього стану у хворого.
- 10



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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