

М.А. Плеханова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА: ЗНАЧЕНИЕ ИНДЕКСОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Научный руководитель: д-р. мед. наук, доц. И.М. Хмара

*Кафедра детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии
с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

M.A. Plekhanova

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS EXCHANGE: THE VALUE OF INSULIN RESISTANCE INDICES

Tutor: associate professor I.M. Khmara

*Department of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology
with Advanced Training and Retraining Course
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Установлена возможность комплексной оценки индексов инсулинорезистентности (ИР), чувствительности к инсулину и липотоксичности (НОМА-ИР, QUICKI, Matsuda, TyG) с учетом физического развития для дифференциальной диагностики различных типов сахарного диабета (СД) у детей даже при величинах гликированного гемоглобина (HbA1c) не превышающих диагностический уровень.

Ключевые слова: сахарный диабет, индексы, инсулинорезистентность, липотоксичность.

Resume. The possibility of a comprehensive assessment of the indices of insulin resistance (IR), insulin sensitivity and lipotoxicity (НОМА-ИР, QUICKI, Matsuda, TyG), taking into account physical development, has been established for the differential diagnosis of various types of diabetes mellitus (DM) in children, even at values of glycated hemoglobin (HbA1c) not exceeding the diagnostic level.

Keywords: diabetes mellitus, indices, insulin resistance, lipotoxicity.

Актуальность. В последние годы повсеместно отмечается рост случаев СД, ожирения и нарушений углеводного обмена у детей. Классификация ВОЗ выделяет четыре основных типа СД, однако также рассматриваются гибридные формы заболевания: нарушения углеводного обмена даже при высоконормальных значениях HbA1c [1, 2]; отсутствие диабет-ассоциированных антител у $\approx 16\%$ детей с СД1 [2]; наличие аутоантител у 30% пациентов с клиникой СД2, что затрудняет дифференциальную диагностику. Дефицит инсулина и ИР приводят к метаболическим нарушениям: гипергликемии, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии и артериальной гипертензии [3]. Многообразие форм СД и их клинических проявлений осложняет своевременную диагностику и начало терапии, что подчеркивает необходимость разработки новых диагностических подходов.

Цель: оценить возможность комплексной оценки расчетных индексов на основе показателей глюкозы и уровня инсулина натощак в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ), показателей жирового обмена для дифференциальной диагностики различных типов СД.

Задачи:

1. Оценить физическое развитие детей с нарушениями углеводного обмена для оценки роли избыточной массы и ожирения в патогенезе нарушений метаболизма.
2. Рассчитать индексы чувствительности к инсулину (ИР) у детей с нарушениями углеводного обмена.
3. Дать сравнительную характеристику данных лабораторных показателей и уровня физического развития у групп пациентов, дифференцированных с учётом клинического диагноза.
4. Рассчитать индексы ИР, липотоксичности (TyG) и оценить их величины при различных типах СД.
5. Определить возможные новые комплексные лабораторные критерии для дифференциальной диагностики оценить прогностическое значение индекса TyG.

Материалы и методы. Ретроспективно были изучены 76 амбулаторных карт детей 3–18 лет с неуточненными нарушениями углеводного обмена (E14, R73.9). По данным динамического наблюдения пациенты распределены на 4 группы: 1 группа – СД 1 типа (СД1), n=30, 3-18 лет; 2 группа – с MODY-диабетом (MOD), n=5, 8-14 лет; 3 группа – СД 2 типа (СД 2), n=9, 12-18 лет; 4 группа – с нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе (НГ), n=32, 7 - 18 лет. Оценка физического развития проведена с помощью приложения AntroCalc с подсчетом стандартных отклонений по Z-Score (ожирение: ИМТ $\geq +2$ SDS, избыточная масса: ИМТ $+1...+2$ SDS, дефицит массы: ИМТ < -1 SDS). Оценивались: показатели гликемии и концентрации инсулина во время ПГТТ натощак и через 2 часа, гликированный гемоглобин (HbA1c), антитела к инсулину, антитела к β -клеткам, антитела к глютаматдегидрогеназе (GAD), уровень триацилглицеридов (ТГ). Далее проводился подсчет индексов: HOMA-IR, QUICKI, Matsuda, TyG. Полученные данные обработаны методом вариационной программы Microsoft Office Excel 2007

Результаты и их обсуждение.

Табл. 1. Величины ИМТ у детей с нарушениями углеводного обмена ($m \pm$ SDS)

№ п/п	Клиническая группа	Число пациентов	ИМТ кг/м ²	Отклонение от нормы (SDS)
1	СД 1-го типа	30	20,3 \pm 0,12	-0,02 (норма)*
2	MODY-диабет	5	17,6 \pm 2,8	-1,3 (ниже нормы)*
3	СД 2-го типа	9	32,2 \pm 4,84, P 1-3 < 0,05; P 2-3 < 0,03	+2,84 (значительно выше нормы)*
4	Нарушение тощачковой гликемии и/или толерантности к глюкозе	32	25,1 \pm 4,51 P 4-3 < 0,1	+1,35 (выше нормы)

В результате оценки физического развития у детей четырех клинических групп определили, что в группе СД 1-го типа (СД1) средний показатель ИМТ составил 20,3 кг/м² и соответствовал возрастным величинам, так как отклонения от 50 перцентили составили -0,02 SDS. В группе с установленным MODY-диабетом средняя величина

ИМТ составил 17,6 кг/м² и оказался ниже -1,3 SDS 50 перцентили составили для детей соответствующего возраста и пола. В третьей группе (СД2) средний показатель ИМТ составил 32,2 кг/м² и Z-score был выше, чем для детей соответствующего возраста и пола в среднем на 2,84. В четвертой группе средний ИМТ был равен 25,1 кг/м² и превышал 50 перцентиль ИМТ для детей соответствующего возраста и пола в среднем на +1,35 SDS. Как следует из табличных данных самый высокий ИМТ имела 3 группа с установленным диагнозом СД2. Среди детей с СД2 избыток массы тела имели 22,2% пациентов, ожирение – 77,8% пациентов, из них: I степени – 71,4%, II степени – 22,2%. Избыток массы тела регистрировали у детей 4 клинической группы (НГ) в 34%, ожирение в 6,25%. При первичной диагностике СД1 у 60% детей выявлено нарушение гликемии натощак, а у 80% - тощачковой гликемии. Среди пациентов с MODY-диабетом у 80% отмечалось повышение тощачковой гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л и нарушение толерантности к глюкозе. При СД2 на момент постановки диагноза нарушения гликемии натощак и тощачковой гликемии наблюдались у 33,3% и 44,4% детей соответственно. В 4-й группе 46% детей имели нарушение гликемии натощак, 53,1% - нарушение толерантности к глюкозе. Поводом для обследования в этой группе послужили избыточная масса тела и/или выявленное при профилактическом осмотре повышение тощачковой гликемии.

Табл. 2. Уровни тощачового инсулина и HbA1c у детей с нарушениями углеводного обмена (m \pm SDS)

№ п/п	Клиническая группа	Инсулин, мкМЕ/мл	HbA1c, %
1	СД 1-го типа, n = 30	8,22 \pm 2,21	7,5 \pm 0,87
2	MODY-диабет, n = 5	6,54 \pm 1,95	6,2 \pm 0,55
3	СД 2-го типа, n = 9	45,63 \pm 6,13 P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05	6,1 \pm 0,74
4	Нарушение тощачковой гликемии и/или толерантности к глюкозе, n = 32	16,8 \pm 4,51 P ₄₋₃ <0,05	5,7 \pm 0,65

Анализ уровня инсулина натощак выявил значительные межгрупповые различия (таблица 3). У детей с СД1 средний показатель составлял 8,22 мкМЕ/мл (снижение у 10% случаев), при MODY - 6,54 мкМЕ/мл (снижение у 20%). Наиболее выраженная гиперинсулинемия отмечалась при СД2 - 45,63 мкМЕ/мл (77,7% пациентов превышали норму). В группе с нарушениями углеводного обмена средний уровень инсулина составил 16,8 мкМЕ/мл с вариабельностью показателей: у 9,3% - снижение, у 21,8% - повышение относительно референсных значений. Уровень HbA1c превышал диагностический порог у пациентов с СД1 (таблица 3). Величины HbA1c у пациентов с установленным СД1 распределились следующим образом: < 5,7 % – 3 пациента (15%), 5,8-6,4 % – 6 пациентов (30%) и $\geq 6,5\%$ – у 11 пациентов (55%). Во 2-й и 3-й группах, пациенты с MODY-диабетом и СД2, средняя величина HbA1c не соответствовала критерию установления диагноза диабета и была ниже 6,5%. В группе пациентов с установленным MODY-диабетом (2-я группа) величины HbA1c распределились следующим образом: < 5,7 % – не определили, 5,8-6,4 % – 4 пациентов (80%) и $\geq 6,5\%$ – у 1 пациента (20%). В 3 группе исследования у одного

пациента (11%) уровень HbA1c составил < 5,7%, у 3-х (33, 4%) – показатель в диапазоне 5,8- 6,4 % и у 5 пациентов (55, 6%) – \geq 6,5 %. У пациентов 4-й группы средние величины HbA1c равные $5,7 \pm 0,65\%$ характеризовали нарушение углеводного обмена как состояние предиабета. В 4 группе признак распределился более равномерно менее 5,7 % – 14 детей (43,75%), 5,8-6,4 % – 11 детей (34,35%) и \geq 6,5% – 7 пациентов (21,9%) Повышение уровня триацилглицеридов (ТГ) в сыворотке крови у пациентов 1 группы (СД1) установили у 4 человек (15% случаев); во 2-й группе (MODY-диабет) повышение ТГ отметили у одного ребенка, что соответствует 20%. У пациентов в 3 группе (СД2) содержание ТГ выше 1,7 ммоль/л наблюдалось у 7 (77,8%) детей. У детей с нарушением углеводного обмена (4-я группа) превышение концентрации ТГ более 1,7 ммоль/л в крови имело 12 (37,5%) пациентов. В качестве дифференциальной диагностики типов диабета используется анализ на наличие антител к инсулину, антител к β -клеткам и антитела к глютаматдегидрогеназе (GAD). В данном исследовании полное отсутствие всех видов антител наблюдалось у пациентов 3 группы. У пациентов 4-й группы антитела к GAD определили в 34,37% случаев. У 88,3% пациентов с СД1 имеется \geq 1 панкреатических аутоантител, указывая на аутоиммунное разрушение бета-клеток поджелудочной железы. Для помощи в дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена, были предложены косвенные способы оценки ИР на основе сравнения значений глюкозы и инсулина в крови пациента натощак с расчетом индексов НОМА-IR, QUICKI, Matsuda. В связи с частыми метаболическими кардиоваскулярными осложнениями ИР были предложены и другие индексы, включающие в расчеты показатели липидного обмена, в том числе индекс TyG.

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5.

QUICKI = $1 / (\log(\text{инсулин натощак, мкЕд/мл}) + \log(\text{глюкоза натощак, мг/дл}))$

Matsuda = $10000 / \sqrt{(\text{Инсулин натощак, мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак, мг/дл} \times \text{средний уровень инсулина при проведении ПГТТ, мкЕд/мл} \times \text{средний уровень глюкозы при проведении ПГТТ, мг/дл})}$

TyG = $\ln [\text{триглицериды натощак, ммоль/л} \times \text{глюкоза натощак, мг/дл}] / 2$

Табл. 3. Расчетные величины индексы чувствительности к инсулину и липотоксичности у детей с нарушениями углеводного обмена ($m \pm \text{SDS}$)

№ п/п	Клиническая группа	Величина индекса			
		НОМА-IR	QUICKI	Matsuda	TyG
1	СД 1-го типа, n = 30	1,82 \pm 0,18	0,59 \pm 0,02	12,99 \pm 2,57	4,57 \pm 0,09
2	MODY-диабет, n = 5	1,82 \pm 1,95	0,59 \pm 0,04	9,21 \pm 1,86	4,73 \pm 0,02
3	СД 2-го типа, n = 9	41,04 \pm 4,74 P _{1,2-3} <0,05	0,31 \pm 0,02 P _{1,2, 4-3} <0,05;	1,99 \pm 0,01 P _{1,2-3} <0,05	5,31 \pm 0,12 P _{1,2, 4-3} <0,05
4	Нарушение тощаковой гликемии и/или толерантности к глюкозе, n = 32	3,69 \pm 1,23 P ₄₋₃ <0,05	0,49 \pm 0,16	2,70 \pm 1,02 P _{1,2-4} <0,05	4,96 \pm 0,13

Анализ индекса НОМА-IR выявил существенные различия между группами пациентов. У детей с СД1 и MODY-диабетом показатели находились в пределах нормы ($1,82 \pm 0,18$ и $1,82 \pm 0,24$ соответственно), тогда как при СД2 отмечалась выраженная ИР ($17,07 \pm 4,74$). В группе с гипергликемией значение $3,69 \pm 1,23$ свидетельствовало о начальных нарушениях инсулиновой чувствительности. Результаты индекса QUICKI подтвердили выявленные закономерности: при СД1 и MODY значения находились в пределах нормы ($0,59 \pm 0,02$ и $0,59 \pm 0,04$ соответственно), тогда как при СД2 отмечалось значительное снижение показателя ($0,31 \pm 0,02$). В 4 группе индекс QUICKI составил $0,49 \pm 0,06$, что хотя и оставалось в пределах допустимых значений, но было ниже, чем в группах СД1 и MODY, отражая начальные изменения инсулиновой чувствительности. Оценка периферической чувствительности по индексу Matsuda показала сохранные значения при СД1 ($12,99 \pm 2,57$) и MODY ($9,21 \pm 1,86$), но выраженное снижение при СД2 ($1,99 \pm 0,01$). В группе гипергликемии показатель $2,7 \pm 1,02$ был ниже, чем при других типах диабета. Индекс TyG, отражающий метаболические нарушения, оказался повышенным только при СД2 ($5,31 \pm 0,12$). Хотя в группе с нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе значение $4,96 \pm 0,13$ оставалось в пределах нормы, оно превышало показатели СД1 ($4,57 \pm 0,09$) и MODY ($4,73 \pm 0,02$), что может указывать на нарушения углеводного обмена.

Выводы:

1. При первичном выявлении гипергликемии у ребенка с ИМТ, не выходящей за пределы ± 1 SDS для данного пола и возраста при отсутствии отклонений в расчетных индексах печеночной ИР (НОМА-IR), количественной QUICKI и периферической чувствительности к инсулину (Matsuda) и при отсутствии роста индекса липотоксичности (TyG) в случаях определения инсулина в пределах референтной нормы, особенно при уровнях HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ указывает в пользу СД 1.

2. Дефицит массы тела по Z-Score ИМТ к возрасту < -1 , нормальные величины индексов НОМА-IR, QUICKI, Matsuda при отсутствии роста индекса TyG с уровнями HbA_{1c} до 6,5% при первичном выявлении нарушений углеводного обмена предполагает вероятность развития MODY-диабета.

3. Впервые выявленное нарушение углеводного обмена у детей с избытком массы тела по Z-Score ИМТ к возрасту, повышенными уровнями инсулина натощак при росте расчетной величины печеночной ИР (индекс НОМА-IR) в сочетании с низкими величинами индексов QUICKI, Matsuda с ростом расчетных значений индекса TyG указывает в пользу СД 2 даже при уровнях HbA_{1c} до 6,5%.

4. Избыток /нормальный масса тела по Z-Score ИМТ к возрасту, пограничные значения лабораторных данных, с преобладанием уровня HbA_{1c} до 5,7%, большой диапазон в значениях индексов НОМА-IR, QUICKI, Matsuda при росте TyG, но меньше, чем при СД 2 -го типа, и наличием антител у некоторых детей из данной группы свидетельствуют о наличии неуточненных типов нарушения углеводного обмена и состояния преддиабета, а также требуют дальнейшей углубленной диагностики и наблюдения за детьми данной группы.

5. Правильное использование индексов инсулинорезистентности и чувствительности к инсулину, липотоксичности имеют важное значение для

дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена даже при отсутствии диабет-ассоциированных антител и уровнях HbA_{1c} ниже диагностических.

Литература

1. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? *Сахарный диабет*. 2020;23(4):329-339.
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю., Титович Е.В.. Сахарный диабет 1 типа у детей. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):4-40.
3. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – №1. – С. 48-55.
4. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Постникова А.Д. Индексы инсулинорезистентности: возможность и необходимость их применения для оптимизации ведения больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):529–535.