

М.А. Плеханова

ИНДЕКСЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

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

М.А. Plekhanova

INSULIN RESISTANCE INDICES AS A PROGNOSTIC FACTOR OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

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-IR, 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 study revealed a positive correlation between insulin resistance and the HOMA-IR, QUICKI, Matsuda, and TyG indices in children with type 2 diabetes mellitus and unspecified hyperglycemia.

Keywords: insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, indices, metabolic syndrome.

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 ≈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 ценить прогностическое значение индекса TyG.

Материал и методы. В ходе исследования были проанализированы амбулаторные карты 76 пациентов 3 – 18 лет, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» с диагнозом E14 – СД неуточненный и R73.9 – гипергликемия неуточненная на момент первичной консультации. В дальнейшем по результатам динамического клинико-лабораторного наблюдения были уточнены диагнозы и сформированы 4 группы: 1 группа – с инсулинозависимым СД (СД1, n=30, мальчики (М) – 20, девочки (Д) – 10; возраст от 3 до 18 лет); 2 группа – с установленным MODY-диабетом (MOD, n=5, М – 3, Д – 2; возраст от 8 до 14 лет); 3 группа – с инсулинонезависимым диабетом (СД 2, n=9, М – 6, Д – 3; возраст от 12 до 18 лет); 4 группа – с нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе (НГ, n=32, М – 20, Д – 12; возраст от 7 до 18 лет). С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков следует определять как +2 SDS ИМТ, а избыточную массу тела – от +1 до +2 SDS ИМТ. Проведена оценка физического развития детей из всех групп с помощью приложения AntroCalc с подсчетом стандартных отклонений по Z-Score. Дефицит массы тела регистрировался у детей при Z-Score ИМТ к возрасту < –1. В ходе работы использованы данные исследований: показатели гликемии и концентрации инсулина, С-пептида, полученные при выполнении ПГТТ натощак и через 2 часа, HbA1c, антитела к инсулину, антитела к β -клеткам, антитела к глютаматдегидрогеназе (GAD), тощаковый уровень триацилглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. Следующим этапом был подсчет индексов, являющиеся косвенными признаками ИР:

1. $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$.
2. $\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{инсулин натощак, мкЕд/мл}) + \log(\text{глюкоза натощак, мг/дл}))$
3. $\text{Matsuda} = 10000 / \sqrt{(\text{Инсулин натощак, мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак, мг/дл} \times \text{средний уровень инсулина при проведении ПГТТ, мкЕд/мл} \times \text{средний уровень глюкозы при проведении ПГТТ, мг/дл})}$
4. $\text{TyG} = \ln [\text{триглицериды натощак, ммоль/л} \times \text{глюкоза натощак, мг/дл}] / 2[4]$.

Табл. 1. Величины индексов ИР и атерогенности у здоровых детей [4]

Индекс	HOMA-IR	QUICKI	Matsuda	TyG
Норма	<2,7	>0,33	>2,6	<4,99

Полученные данные обработаны методом вариационной с программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждение. Величины индекса массы тела (ИМТ), использованного для оценки физического развития детей, приведены в таблице 2.

Табл. 2. Величины ИМТ у детей с нарушениями углеводного обмена ($m \pm \text{SDS}$)

№ п/п	Клиническая группа	Число пациентов	ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$
1	СД 1-го типа	30	$20,3 \pm 0,12$
2	MODY-диабет	5	$17,6 \pm 2,8$
3	СД 2-го типа	9	$32,2 \pm 4,84$, $P_{1-3} < 0,05$; $P_{2-3} < 0,03$
4	Нарушение тощачовой гликемии и/или толерантности к глюкозе	32	$25,1 \pm 4,51$ $P_{4-3} < 0,1$

В результате оценки физического развития у детей четырех клинических групп определили, что в группе СД 1-го типа (СД1) средний показатель ИМТ составил $20,3 \text{ кг}/\text{м}^2$ и соответствовал возрастным величинам, так как отклонения от 50 перцентили составили $-0,02 \text{ SDS}$. В группе с установленным MODY-диабетом средняя величина ИМТ составил $17,6 \text{ кг}/\text{м}^2$ и оказался ниже $-1,3 \text{ SDS}$ 50 перцентили составили для детей соответствующего возраста и пола. В третьей группе (СД2) средний показатель ИМТ составил $32,2 \text{ кг}/\text{м}^2$ и Z-score был выше, чем для детей соответствующего возраста и пола в среднем на $2,84$. В четвертой группе средний ИМТ был равен $25,1 \text{ кг}/\text{м}^2$ и превышал 50 перцентиль ИМТ для детей соответствующего возраста и пола в среднем на $+1,35 \text{ SDS}$. 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 – $55,6\%$, 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% - тощачовой гликемии. Среди пациентов с MODY-диабетом у 80% отмечалось повышение тощачовой гликемии $\geq 5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$ и нарушение толерантности к глюкозе. При СД2 на момент постановки диагноза нарушения гликемии натощак и тощачовой 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 тощачовой гликемии.

Табл. 3. Уровни тощакового инсулина и HbA1c у детей с нарушениями углеводного обмена ($m \pm \text{SDS}$)

№ 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 тощаковой 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 [10]. 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 глюта-матдегидрогеназе (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 ≥ 1 панкреатических аутоантител, указывая на аутоиммунное разрушение бета-клеток поджелудочной

железы. «Золотым стандартом» диагностики ИР раньше был эугликемический гиперинсулинемический клэмп, но сейчас чаще используют ПГТТ. Из-за сложности метода применяют косвенные индексы: **HOMA-IR** (глюкоза и инсулин натощак), **QUICKI** (логарифмическая версия HOMA), **Matsuda** (данные ПГТТ) и **TyG** (с липидным профилем) [6]. HOMA оценивает ИР и функцию β -клеток, QUICKI лучше коррелирует с чувствительностью к инсулину, а Matsuda учитывает печеночную и периферическую чувствительность.

Табл. 4. Расчетные величины индексы чувствительности к инсулину и липотоксичности у детей с нарушениями углеводного обмена ($m \pm \text{SDS}$)

№ п/п	Клиническая группа	Величина индекса			
		HOMA-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 HOMA-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 сохраненные 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 $HbA1c \geq 6,5\%$ указывает в пользу СД1.

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 $HbA1c$ до $6,5\%$ при первичном выявления 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 СД2 даже при уровнях $HbA1c$ до $6,5\%$.

4. Правильное использование индексов ИР и чувствительности к инсулину, липотоксичности имеют важное значение для дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена даже при отсутствии диабет-ассоциированных антител и уровнях $HbA1c$ 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.