

Інсулінорезистентність: актуальність проблеми, асоційовані стани, шляхи виявлення та можливості лікування

У рамках 20-ї, ювілейної, «Школи ендокринолога», яка відбулась у лютому в Києві, обговорювалося багато гострих і актуальних тем галузі. Одна з них – це інсулінорезистентність (ІР), її діагностика й корекція цього стану. Основні питання з обговорюваної проблеми були висвітлені доцентом кафедри ендокринології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), науковим консультантом МЛ ДІЛА, кандидатом медичних наук Мариною Іванівною Бобрік.



М.І. Бобрік

Що таке ІР та які причини виникнення цього стану?

ІР – універсальна міждисциплінарна проблема, одна з ключових ланок патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). ІР буває варіантом норми за певних умов – це фізіологічна реакція на стрес, у пубертатний період життя, при вагітності та в людей похилого віку. Внутрішні фактори ІР як патологічного процесу – генетична схильність, рівень тиреоїдних гормонів (тиреотоксикоз та гіпотиреоз) та адипокінів, субклінічне запалення жирової тканини та слабкість префронтальної кори головного мозку. До зовнішніх чинників ІР належать дефіцит міді та вітаміну D, гіподинамія, переїдання та недостатній сон.

Чи є певний механізм розвитку ІР?

Так, звичайно. Є 3 рівні формування цього стану: пререцепторний, рецепторний та післярецепторний. Типи ІР відповідно до клітин-мішеней – м'язова, печінкова й жирова. Так, ІР м'язової тканини пов'язана зі збільшенням кількості тригліцеридів і зміною метаболізму вільних жирних кислот, унаслідок чого в м'язах відбувається порушення надходження та утилізації глюкози. Печінкова ІР зумовлена тим, що інсулін не справляє інгібіторної дії на глюконеогенез. ІР жирової тканини полягає в зниженні антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до накопичення вільних жирних кислот і гліцерину.

Які захворювання пов'язані з ІР?

ІР – це стан, який зумовлює та супроводжує захворювання не тільки ендокринні, наприклад ЦД 2 типу, ожиріння, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалію, феохромоцитому, СПКЯ та еректильну дисфункцію, а й неендокринні. ІР має місце при таких поширених захворюваннях, як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок, цироз печінки, ревматоїдний артрит, подагра, а також при травмах, опіках, сепсисі, раковій кахексії та хворобі Альцгеймера.

Чи правда, що ожиріння – це вже маркер ІР?

Так, ожиріння – це одна з причин розвитку ІР. У разі збільшення маси тіла на 35-40% від норми чутливість тканин до інсуліну знижується на 40%. На жаль, за прогнозами, до 2030 року в Європі від ожиріння будуть страждати майже 73% чоловіків та 63% жінок.

Розкажіть, будь ласка, детальніше про ІР і пов'язані з цим станом ендокринні захворювання.

Основне захворювання, при якому ІР виступає базовим патогенетичним механізмом розвитку, – це, звичайно, ЦД 2 типу.

Причини ІР при цій хворобі гетерогенні: це генетичні фактори та наявність ожиріння. Саме розуміння ключової ролі ожиріння та ІР у патогенезі порушень при ЦД 2 типу призвело до появи нового терміну «DIABESITY», що в перекладі дослівно означає «ДІАБЕТООЖИРІННЯ». Гіперглікемія та ІР – найпотужніші та незалежні фактори, які зумовлюють розвиток макро- та мікросудинної патології, порушення неврологічної регуляції.

Щодо тиреоїдних гормонів: вони не тільки антагоністи, але, за впливом на периферичні тканини, – синергісти інсуліну і сприяють транспорту та утилізації глюкози. І гіпотиреоз, і тиреотоксикоз посилюють ІР. Як у кожній окремої людини відбуватиметься вплив тиреоїдних гормонів на вуглеводний обмін та від чого це залежить (від преморбідного статусу, успадкованої схильності до ІР або інших чинників) – відповідь треба шукати в площині персоналізованої медицини.

Варто звернути увагу, що ожиріння також найбільш ранній і частий клінічний прояв стану гіперкортицизму, яке спостерігається в 90% пацієнтів, має диспластичний центріпетальний характер та не буває масивним – індекс маси тіла (ІМТ) 27-35 кг/м².

Яким саме пацієнтам ви б запропонували пройти обстеження на виявлення гіперкортицизму?

Скринінг ендокринологічного гіперкортицизму потрібно призначити: молодим особам із нехарактерними для їхнього віку захворюваннями і станами (АГ, остеопороз, ЦД 2 типу, погане загоєння ран, інфекції); пацієнтам із множинними прогресуючими симптомами (легке утворення синців, матронізм, проксимальна міопатія, стрії >1 см завширшки); дітям зі сповільненим ростом і збільшенням маси тіла; пацієнтам з інциденталоміями наднирників.

А яким чином пов'язані ІР та серцево-судинна патологія?

Відомо, що в 25-47% осіб, які страждають на АГ, має місце ІР або порушена толерантність до глюкози. ІР провокує розвиток запальної реакції в тканинах, активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), викликає гіперактивацію симпатичної нервової системи. Результати кількох великих проспективних досліджень свідчать про те, що підвищений рівень інсуліну спричиняє розвиток ІХС і є незалежним предиктором ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) і смерті від ІХС. ІР пов'язана з розвитком ІМ навіть за відсутності таких традиційних факторів ризику, як АГ, ожиріння, ЦД та дисліпідемія. Також встановлено, що ІР пов'язана з наявністю ускладнень ІМ у вигляді порушень ритму і провідності серця, ранньої постінфарктної стенокардії, високого класу гострої СН і розвитком несприятливого прогнозу захворювання через 12 міс після ІМ.

НАЖХП та ІР – взаємопов'язані стани чи їх варто оцінювати як дві окремі патології?

На сьогодні НАЖХП розцінюється як печінковий прояв синдрому ІР. Спостерігається асоціація між показниками ІР і ознаками ураження печінки: рівнем інсуліну сироватки крові і наявністю лабораторного синдрому цитолізу; рівнем С-пептиду і ступенем стеатозу, який визначається ультрасонографічним методом, розмірами печінки; збільшенням показника НОМА-ІР і ступенем фіброзу печінки.

Останнім часом усе більше уваги приділяється вивченню вітаміну D. Чи відіграє він будь-яку роль у розвитку ІР?

Результати багатьох досліджень, зокрема проведених на кафедрі ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця, вказують на зв'язок між дефіцитом вітаміну D і резистентністю до інсуліну, порушенням толерантності до вуглеводів, розвитком метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. З виникненням ІР пов'язують також дефіцит міді.

Як правильно діагностувати ІР?

Найточнішим методом, визнаним золотим стандартом оцінки ІР, є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп. Для оцінки ІР цей тест найбільш достовірний і добре відтворюваний як за наявності, так і за відсутності в людини ЦД. Але, на жаль, він доволі трудомісткий і дорогий, тому в рутинній клінічній практиці зазвичай не використовується. НОМА-ІР широко застосовують в епідеміологічних дослідженнях, але для індивідуального обстеження він вважається менш специфічним. У разі розвитку ІР порушуються механізми секретії інсуліну, тому одноразове вибіркове дослідження рівня інсуліну, С-пептиду, індексу НОМА може бути неінформативним або не відповідати клінічній картині. Для правильної діагностики

ІР потрібне повне діагностичне рішення, тобто комплекс досліджень: проінсулін інтактний; індекс НОМА (інсулін натще (мкМО/мл) × глікемія натще (ммоль/л)/22,5); С-пептид; глікований гемоглобін (HbA_{1c}).

Чому так важливо вчасно діагностувати ІР?

За 10-12 років до розвитку маніфестного ЦД у пацієнтів із генетичною схильністю наявна ІР. Раннє виявлення предіабету дає можливість розпочати ранню інтервенцію і зменшити негативні наслідки.

Кому б ви порадили пройти діагностику на предіабет і як часто?

Є певні критерії, які сигналізують лікарям про необхідність діагностики пацієнтів на предіабет, це:

- особи з надмірною масою тіла (ІМТ ≥25 кг/м²) за наявності факторів ризику;
- родич 1-ї лінії, хворий на ЦД;
- кардіоваскулярне захворювання в анамнезі;
- артеріальний тиск ≥140/90 мм рт. ст. або лікована АГ;
- хЛПВЩ <0,9 ммоль/л та/або ТР >2,82 ммоль/л;
- полікістоз яєчників, гіподинамія, прояви ІР (тяжка ступінь ожиріння, *acanthosis nigricans*);

жінки, які планують вагітність, з надмірною масою тіла чи ожирінням і/або наявністю ≥1 додаткового фактора ризику.

Щодо календаря лабораторного обстеження на предіабет:

- пацієнти з предіабетом мають проходити обстеження щороку;
- жінки з виявленим гестаційним ЦД – 1 раз на 3 роки пожиттєво;
- скринінг на предіабет треба проходити починаючи з 45 років, якщо результати нормальні – кожні 3 роки або частіше, у разі появи нових факторів ризику.

Наявність яких симптомів або показників дають лікарю підстави для встановлення діагнозу предіабету?

Наявні чіткі лабораторні критерії предіабету: глікемія натще у плазмі – 5,6-6,9 ммоль/л, або глюкозо-толерантний тест через 2 год – 7,8-11,1 ммоль/л, або HbA_{1c} – 5,9-6,4%.

Проінсулін інтактний – які переваги даного маркера ІР проти традиційних?

Якщо проінсулін інтактний підвищений, то очікуваний термін розвитку ЦД 2 типу, макросудинних ускладнень – 2-7 років із моменту виявлення підвищеного рівня. У Німеччині визначення рівню проінсуліну включено протоколами в рутинну практику. На відміну від традиційних досліджень: глікемія має високу варіабельність, а на глікований гемоглобін впливають певні фактори (гідрохлортиазид, індапамід, пропранолол, гемолітична й серповидна анемія, ферментопатії, гемоглобінопатії), підвищення рівня проінсуліну – стабільний, достовірний та індивідуальний маркер ІР.

Як лікувати ІР?

Немедикаментозне лікування ІР – це модифікація способу життя, схуднення, раціональне харчування, відмова від куріння та зловживання алкоголю. Медикаментозне – це метформін 2000 мг/добу, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) сприяють зниженню маси тіла (при ожирінні застосовують у дозі 3 мг), інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) – схудненню, однак рекомендовані до використання тільки при цукровому діабеті.

Ключові моменти діагностики та лікування ІР:

1. ІР – універсальна міждисциплінарна проблема, яка зумовлює широкий спектр захворювань.
2. Для виявлення ІР потрібен повний комплекс досліджень: проінсулін інтактний; індекс НОМА; С-пептид; глікований гемоглобін.
3. Визначення рівня проінсуліну інтактного має переваги над традиційними методами.
4. Раннє виявлення ІР дає можливість розпочати ранню інтервенцію та вчасну профілактику розвитку діабету.
5. Лабораторні критерії предіабету: глікемія натще у плазмі – 5,6-6,9 ммоль/л, або глюкозо-толерантний тест через 2 год – 7,8-11,1 ммоль/л, або HbA_{1c} – 5,9-6,4%.
6. Немедикаментозне лікування – це модифікація способу життя, схуднення, раціональне харчування, відмова від куріння та зловживання алкоголю. Медикаментозне – метформін 2000 мг/добу, арГПП-1, іНЗКТГ-2 – тільки при ЦД 2 типу.

Підготувала Христина Ружанська



ДІЛА ДІЛА ДІЛА ДІЛА

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

Доступна якість, перевірена часом

- Система менеджменту якості (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001: ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг: 0 800 600 911, consult@dila.com.ua

• Інноваційні методи, передові технології
• Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter
• Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Biorad, BIO-RAD, Siemens
• Єдина інформаційна служба: 0 800 606 777, 0 800 752 180

www.dila.ua