

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ОПОСЕРЕДКОВАНИХ ІНДЕКСІВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ З НОРМАЛЬНИМ РІВНЕМ ГЛЮКОЗИ НАТЩЕ*

Урбанович А. М., Максимець Т. А., Склярова О. Є.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
maksymets.t@gmail.com*

Епідеміологічні дані IDF (International Diabetes Federation), опубліковані в 2017 році у 8 виданні IDF Diabetic Atlas свідчать про неупинне зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) [1]. Разом з тим ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смертності у всьому світі, не зважаючи на покращення діагностики та лікування.

Швидкі темпи урбанізації, малорухомих способів життя, висококалорійне харчування та шкідливі звички призвели до нечувано високих показників ожиріння, що часто супроводжує ЦД2 та серцево-судинні захворювання. Спільною патогенетичною ланкою цих хвороб є інсулінорезистентність

(ІР), яка є важливим фактором ризику розвитку ЦД2 і може існувати протягом багатьох років до появи будь-яких змін в глікемічному контролі.

У ІР пацієнтів з ожирінням та дисліпідемією тимчасові постпрандіальні коливання глюкози викликають проліферацію β-клітин, проте такий адаптивний механізм з часом зникає внаслідок апоптозу β-клітин [2]. Оцінка чутливості до інсуліну у пацієнтів з нормальним рівнем глюкози натще є надзвичайно важливою, оскільки інтервенційні програми щодо корекції способу життя є більш ефективними на ранніх етапах порушення вуглеводного обміну.

* Робота виконана в рамках дисертаційного дослідження Максимець Т.А. на тему: «Клініко-патогенетичні аспекти застосування статинів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та коморбідним ожирінням», яка є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО «Особливості дихальної, серцево-судинної, травної системи у хворих на цукровий діабет та ожиріння: особливості патогенезу, клініки, діагностики» (державний реєстраційний № 0116U004505).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 09.01.2019.

Серед методів оцінки ІР «золотим стандартом» є метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпу, впроваджений R.DeFronzo, R. Andres та співавторами ще в 1979 р. [3], який має високу точність та відтворюваність. Проте цей метод є інвазивним та трудомістким, що унеможливило його повсякденне використання у клінічній практиці.

Окрім цього існують непрямі методи оцінки чутливості до інсуліну: НОМА-ІР (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), QUIСKІ (Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index), індекси McAuley, Caro, Matsuda, тригліцерид-глюкозний індекс та ін. з використанням рівнів інсуліну та глюкози натще і після навантаження, тригліцеридів.

Найпоширенішим методом оцінки ІР в клінічних та експериментальних дослі-

дженнях є НОМА-ІР [4, 5]. Також для клінічної практики може бути застосований індекс QUIСKІ [6] та коефіцієнт McAuley [7].

Розрахункові індекси НОМА-ІР, QUIСKІ та McAuley обчислюються за результатами вимірювання концентрації сироваткових глюкози, інсуліну та тригліцеридів натще, які є ключовими компонентами патогенезу ІР. Забір зразків венозної крові відбувається одноразово, що є дуже важливим для прихильності пацієнта до діагностики та лікування.

Мета: Оцінити рівень інсуліну натще, розрахункових індексів ІР/чутливості НОМА-ІР, QUIСKІ, McAuley у пацієнтів зі стабільною ІХС та ожирінням; визначити їх діагностичну цінність.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проводилось відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України та погоджене Комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 18.01.2016). Всі пацієнти перед дослідженням підписали інформовану згоду. Для дослідження було відібрано 52 пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі ожирінням та нормальним рівнем глюкози натще, віком від 45 до 79 років, серед них 39 осіб чоловічої та 13 жіночої статі.

Критеріями виключення були: рівень глюкози натще > 6,1 ммоль/л, наявність ЦД2, ендокринного ожиріння, важка серцева, ниркова, печінкова недостатність, онкологічні захворювання.

Обстеження пацієнтів, залучених в дослідження включало: визначення антропометричних показників та розрахунок ІМТ, визначення ступеня та характеру ожиріння за критеріями ВООЗ та IDF(2015); визначення глюкози, інсуліну, глікованого гемоглобіну (HbA1c), ліпідного спектру крові натще; розрахунки індексів інсулінорезистентності/чутливості НОМА-ІР, QUIСKІ та McAuley.

Діагностика та лікування пацієнтів з ІХС проводилася згідно уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 (зі змінами 23.09.2016 № 994), при цьому верифікованим діагноз ІХС вважався за результатами коронарографії та/або наявності в анамнезі інфаркту міокарда більше 3 місяців тому. Додатково здійснювався забір венозної крові натще в інтервалі між 8 та 10 год вранці для визначення глікованого гемоглобіну, інсуліну, глюкози та ліпідів в крові натще.

HbA1c, глюкозу та ліпіди визначали на автоматичному аналізаторі «BioSystems» (Іспанія) з використанням оригінальних наборів реагентів.

Рівень інсуліну в сироватці крові визначали на імунохемілюмінесцентному аналізаторі «Immolute 2000» (Siemens, Німечина) з використанням відповідного реагенту (Immolute 2000 Insulin, США). При цьому гіперінсулінемією натще вважали рівень інсуліну > 12 мкМО/мл.

Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{інсулін (мкМО/мл)} \times \\ \times [\text{глюкоза (ммоль/л)} / 22.5]$$

Чотирипільна таблиця для обчислення достовірності тесту

| Тест | ІР (інсулін натще > 12 мкМО/мл) | |
|------------|---------------------------------|------------------------|
| | наявна | відсутня |
| Позитивний | a (істинно позитивний) | b (хибно позитивний) |
| Негативний | c (хибно негативний) | d (істинно негативний) |

Індекс чутливості до інсуліну QUICKI розраховували за формулою:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{інсулін, мкМО/мл} + \log \text{глюкоза, мг/дл})$$

$$\text{McAuley} = \exp [2.63 - 0.28 \ln (\text{інсулін, мкМО/мл}) - 0.31 \ln (\text{тригліцериди, ммоль/л})]$$

Інсулінорезистентними пацієнтів вважали при НОМА-ІР > 2,77, QUICKI < 0,33 та McAuley < 6,05.

Статистичний аналіз проводили за допомогою бібліотеки SciPy, мови програмування Python. Нормальність розподілу визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. Величини з нормальним розподілом представлені як довірчий інтервал (95%), а величини, розподіл яких суттєво

відрізнявся від нормального — як інтервал 25% і 75% перцентилів. Перевірку гіпотез здійснювали за рівнем значущості 0,05.

Достовірність діагностичних тестів (індексів інсулінорезистентності/чутливості) проводилась за допомогою чотирипільних таблиць (табл. 1).

Специфічність методу — це частка істинно негативних результатів у пацієнтів без ІР (інсулінорезистентними вважали пацієнтів за рівнем інсуліну натще > 12 мкМО/мл) і розраховується за формулою $Sp = d / (d + b)$. Чутливість — частка істинно позитивних результатів у ІР-пацієнтів, $Sens = a / (a + c)$. Точність тесту — частка істинних результатів у загальній кількості, $A = (a + d) / (a + b + c + d)$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В таблиці 2 наведені середні величини, які характеризують вибірку пацієнтів. З них бачимо, що середній вік становив 61,52 (59,01–64,03) роки. У всіх пацієнтів було встановлено абдомінальний тип ожиріння, при цьому середній ОТ становив 104,63 (102,02–107,22) см, а ІМТ 28,25

(25,87–31,7) кг/м². HbA_{1c} визначався з метою виключення наявності ЦД2 і його показники були в межах норми (< 6,5% за IDF).

Не зважаючи на те, що пацієнти відповідали критеріям метаболічного синдрому рівень інсуліну перевищував референтні значення лабораторії (< 29,10 мкМО/мл) ли-

Загальна характеристика обстежених пацієнтів

| Показники | Значення |
|------------------------|------------------------|
| Вік, роки | 61,52 (59,01–64,03) |
| ІМТ, кг/м ² | 28,25 (25,87–31,7) |
| ОТ, см | 104,63 (102,02–107,22) |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,68(1,47–1,89) |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,55 (5,46–5,83) |
| Інсулін, мкМО/мл | 8,13 (5,92–11,47) |
| HbA _{1c} , % | 5,07 (4,86–5,28) |
| НОМА-ІР | 2,05 (1,33–2,91) |
| QUICKI | 0,34 (0,32–0,37) |
| McAuley | 7,05 (6,52–7,58) |

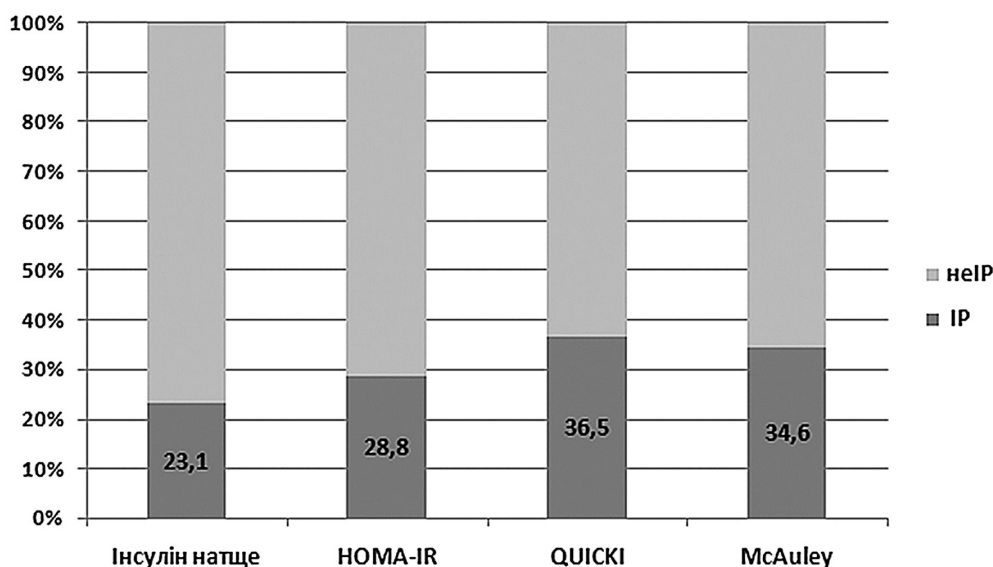


Рис. 1. Відносна кількість пацієнтів з інсулінорезистентністю визначена за відповідними розрахунковими індексами.

ше у 1 пацієнта і становив 36,00 мкМО/мл. Середнє значення концентрації інсуліну натще у даній когорті досліджуваних осіб становило 8,13 (5,92–11,47) мкМО/мл, що за нормальних показників рівня глюкози натще не викликає настороженості щодо ЦД2 у лікаря-клініциста.

Як бачимо з рисунку 1 інсулін натще > 12 мкМО/мл, який вважається ризик-фактором ІР, ССЗ та ЦД2 визначався у 12 обстежених пацієнтів (23,1%), інсулінорезистентність ідентифікована за допомогою індексу HOMA-IR у 15 пацієнтів (28,8%), за допомогою індексу QUICKI у 19 пацієнтів (36,5%), за допомогою індексу McAuley у 18 пацієнтів (34,6%).

За результатами розрахунків встановлено, що найвищу чутливість мали індекси HOMA-IR та QUICKI (100%), дещо нижчу

мав коефіцієнт McAuley (81,8%). Проте, специфічність HOMA-IR нижча від QUICKI за рахунок наявності більшої кількості псевдопозитивних результатів (90,2% та 95,1% відповідно). В той час використання індексу McAuley не виправдане через низьку специфічність (78,1%) методу (табл. 3).

Подібні результати отримали Sarafidis PA та співавтори, метою їхньої роботи була оцінка валідності розрахункових методів визначення ІР у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ЦД2. Вони дійшли висновку, що HOMA-IR і QUICKI є достовірними методами оцінки ІР, на відміну від індексу McAuley, при цьому HOMA-IR був найкращим способом, проте QUICKI показав кращу відтворюваність [8].

У дослідженні, проведеному Заїкіною Т.С. та Бабаджан В.Д., де проводили порівнян-

Таблиця 3

Чутливість, специфічність та точність розрахункових методів оцінки ІР в порівнянні з рівнем інсуліну натще у нормоглікемічних хворих зі стабільною ІХС та ожирінням

| Показник | Значення(ДІ) | | |
|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | HOMA-IR | QUICKI | McAuley |
| Чутливість, % | 100,0 (71,5–100,0) | 100,0 (71,5–100,0) | 81,8 (48,2–97,7) |
| Специфічність, % | 90,2 (76,9–97,3) | 95,1 (83,5–99,4) | 78,1 (62,4–89,4) |
| Точність, % | 92,3 (80,4–97,9) | 96,2 (86,8–99,5) | 78,9 (65,3–88,9) |

Примітка:

ДІ — довірчий інтервал.

ня методів оцінки ІР у пацієнтів з інфарктом міокарда отримані дані, аналогічні до наших, при цьому індекс QUICKI мав найвищу чутливість та специфічність методу [9].

У роботі Kim TJ та співавторів, де порівнювали сурогатні маркери ІР у пацієнтів з неускладненим метаболічним синдромом коефіцієнт McAuley показав найкращу точність методу у порівнянні з НОМА-IR,

QUICKI, індексом Disse та рівнем інсуліну натще [10]. Отримані нами дані дещо відрізняються, що може бути обумовлено особливостями вибірки, оскільки у пацієнтів, що брали участь у нашому дослідженні була діагностована ІХС, вони приймали препарати для корекції дисліпідемії та артеріального тиску, які мають здатність впливати на ІР.

ВИСНОВОК

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі ожиріння з нормальним рівнем глікемії натще найоптимальнішим для вста-

новлення наявності ІР є визначення індексу QUICKI через його високу чутливість та специфічність, а отже і точність методу, яка досягає 96,2%.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn, Brussels, 2017, available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Donath M, Ehses J, Maedler K, et al. *Diabetes* 2005; 54: 108-113.
3. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223.
4. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez M, et al. *BMC Endocrine Dis* 2013; 13: 47. doi: 10.1186/1472-6823-13-47.
5. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, et al. *Nutr Metab* 2010; 7: 26. doi: 10.1186/1743-7075-7-26.
6. Katz A, Nambi S, Mather K, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661.
7. McAuley K, Williams S, Mann J, et al. *Diabetes Care* 2001; 24: 460-464.
8. Sarafidis P, Lasaridis A, Nilsson P, et al. *J Human Hypertens* 2007;21: 709-716. doi: 10.1038/sj.jhh.1002201.
9. Zai'kina T, Babadzhan V. *Visn Probl Biologii' i Medycyny* 2015; 2: 112-115.
10. Kim T, Kim H, Kim Y, et al. *Korean J Fam Med* 2016; 37: 188-196. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.3.188.

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ОПОСЕРЕДКОВАНИХ ІНДЕКСІВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА НОРМОГЛІКЕМІЄЮ НАТЩЕ

Урбанович А. М., Максимець Т. А., Склярєва О. Є.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
maksymets.t@gmail.com*

Ожиріння досягло масштабів епідемії у всьому світі і асоціюється з різною коморбідною патологією, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2). Інсулінорезистентність — це стан, який є предиктором виникнення ЦД2. Метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпу залишається золотим стандартом для оцінки чутливості до інсуліну у пацієнтів, проте він є інвазивним та непрактичним для рутинного застосування. Запропоновано різні опосередковані методи для кількісного визначення чутливості до інсуліну. Рання ідентифікація інсулінорезистентності у пацієнтів є надзвичайно важливою для первинної профілактики ЦД2.

Метою даного дослідження було вивчення чутливості та специфічності простих індексів НОМА-ІР, QUICKI та McAuley у пацієнтів з ІХС на тлі ожиріння та нормальним рівнем глікемії натще.

Методи: Обстежено 52 пацієнти зі стабільною ІХС та ожирінням віком 45–79 років. Їм проводили визначення глюкози, інсуліну, глікованого гемоглобіну та ліпідів натще. Інсулінорезистентність розраховувалася за допомогою НОМА-ІР, QUICKI та McAuley. Проаналізовано чутливість та специфічність індексів НОМА-ІР, QUICKI та McAuley як діагностичних тестів порівняно з рівнем інсуліну натще, розрахованих за допомогою чотирипільних таблиць.

Результати: В дослідній групі інсулінорезистентними за концентрацією інсуліну натще були 23,1 % пацієнтів, за індексом НОМА-ІР — 28,8 %, за QUICKI — 36,5 % та 34,6 % за McAuley. Аналіз показав, що чутливість була ідентичною для QUICKI і НОМА-ІР (100 %), тоді як McAuley мав нижчу чутливість (81,8 %). Але QUICKI мав найвищу специфічність 95,1 %.

Висновок: Індекс QUICKI може бути рекомендований для оцінки інсулінорезистентності зважаючи на його високу чутливість та специфічність серед інших методів у пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі ожиріння та нормоглікемією натще.

Ключові слова: інсулін натще, інсулінорезистентність, індекси НОМА, QUICKI та McAuley.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ НЕПРЯМЫХ ИНДЕКСОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК

Урбанович А. М., Максимець Т. А., Склярєва Е. Е.

*Львовський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львов, Україна
maksymets.t@gmail.com*

Ожирение достигло масштабов эпидемии во всем мире и ассоциируется с разной коморбидной патологией, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД2). Инсулинорезистентность (ИР) — это состояние, которое является предиктором возникновения СД2. Метод эугликемического гиперинсулинемического клемпа остается золотым стандартом для оценки чувствительности к инсулину у пациентов, однако он является инвазивным и непрактичным для рутинного применения. Предложены различные суррогатные методы для количественного определения чувствительности к инсулину. Ранняя идентификация ИР у пациентов чрезвычайно важна для первичной профилактики СД2.

Целью данного исследования было изучение чувствительности и специфичности простых индексов НОМА-ІР, QUICKI и McAuley у пациентов с ИБС на фоне ожирения и нормальным уровнем гликемии натощак.

Методы: Обследовано 52 больных стабильной ИБС и ожирением в возрасте 45–79 лет. Им проводили определение глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина и липидов натощак. ИР рассчитывалась с помощью НОМА-ІР, QUICKI и McAuley. Проанализированы чувствительность и специфичность индексов НОМА-ІР, QUICKI и McAuley как диагностических тестов по сравнению с уровнем инсулина натощак, рассчитанных с помощью таблицы «два на два».

Результаты: ИР по уровню инсулина натощак были 23,1 % пациентов, по индексу НОМА-ІР — 28,8 %, за QUICKI — 36,5 % и 34,6 % за McAuley. Анализ показал, что чувствительность была идентичной для QUICKI и НОМА-ІР (100 %), тогда как McAuley имел более низкую чувствительность (81,8 %), при этом QUICKI имел самую высокую специфичность 95,1 % метода.

Вывод: Індекс QUICKI может быть рекомендован для оценки ИР учитывая его высокую чувствительность и специфичность среди других методов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне ожирения и нормогликемией натощак.

Ключевые слова: инсулин натощак, инсулинорезистентность, индексы НОМА, QUICKI и McAuley.

**DIAGNOSTIC VALUE OF SURROGATE MARKERS OF INSULIN RESISTANCE
IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE
WITH OBESITY AND NORMAL FASTING GLUCOSE**

Urbanovych, T. Maksymets, O. Sklyarova

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
maksymets.t@gmail.com*

Obesity has reached epidemic proportions in the worldwide and is associated with numerous comorbidities, including coronary artery disease (CAD) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Insulin resistance is a condition that is a precursor to developing T2DM. The euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique remains the gold standard for estimating insulin resistance in patients, but it is invasive and impractical for routine use. Various surrogate methods for the quantification of insulin sensitivity have been proposed. Early identification of insulin resistant individuals is important for the management strategies of T2DM.

The aim of the present study was to investigate sensitivity and specificity of simple indices HOMA-IR, QUICKI and McAuley in obese patient with CAD and normal fasting glucose level.

Method: It was examined 52 patients with stable CAD and obesity aged 45-79 years. Fasting glucose, fasting insulin, glycated hemoglobin and lipids were measured. Insulin resistance was calculated by HOMA-IR, QUICKI and McAuley indices. We analyzed the sensitivity and specificity of HOMA-IR, QUICKI and McAuley indices as diagnostic tests compared to fasting insulin calculated by confusion matrix.

Results: 23,1 % of patients were insulin resistant by fasting insulin and 28,8 % by HOMA in our study group. 36,5 % were detected as insulin resistant by QUICKI and 34,6 % by McAuley. Analysis showed that the sensitivity was identical for QUICKI and HOMA-IR (100 %), while McAuley had a slight lower sensitivity (81,8 %). But QUICKI had highest specificity 95,1 %.

Conclusion: QUICKI index may be recommended for the insulin resistance estimation due to its high sensitivity and specificity among other indices in patients with stable coronary artery disease and obesity.

Key words: fasting insulin, insulin resistance, HOMA-IR, QUICKI and McAuley indices.