

УДК 616-008.9-07:616.379.2-07

## Незалежні предиктори інсулінорезистентності в пацієнтів з метаболічним синдромом

О.Я. Томашевська, Є.І. Дзісь, Я.І. Томашевський

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького***Ключові слова:** ожиріння, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія.

**К**лючовим механізмом патогенезу метаболічного синдрому (МС) є інсулінорезистентність. Але не завжди вона наявна в пацієнтів з ознаками МС [11]. У клінічній практиці для діагностики МС резистентність до інсуліну не визначається через те, що концентрація інсуліну в крові не є рутинним дослідженням. Тому за ознаку інсулінорезистентності умовно приймається наявність не менше трьох з п'яти компонентів МС: ожиріння черевного типу, артеріальна гіпертензія (АГ), підвищений рівень натще глюкози й тригліцеридів (ТГ) та знижений – холестеролу ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ), кожен з яких асоціюється з нею.

Попередніми нашими дослідженнями виявлено, що не в усіх пацієнтів з МС виявляється інсулінорезистентність за індексом НОМА-ІR. Так, у пацієнтів з однією-двома ознаками МС інсулінорезистентність визначається в 16,7%, з МС (три-п'ять ознак) без цукрового діабету (ЦД) – у 72,2% та з МС в поєднанні з ЦД 2-го типу – у 86,0% випадків [5, 6]. Частота інсулінорезистентності в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на тлі МС досягає 89% порівняно з 65% в осіб з МС без НАЖХП [4].

Вивчивши в пацієнтів з ожирінням і МС кореляційні зв'язки між показниками інсулінорезистентності, з одного боку, та антропометричними параметрами й рівнями ліпідів крові, з іншого, встановлено, що найтісніше пов'язані з інсулінорезистентністю вісцеральне ожиріння й концентрація ТГ [3]. Показник *homa-ir* значуще позитивно корелював із ступенем АГ і з кількістю ознак МС у пацієнтів, відображаючи важливий зв'язок між наростанням інсулінорезистентності та прогресуванням метаболічних розладів.

Залежність між рівнем загального холестеролу (ЗХС) та інсулінорезистентністю виявилася U-подібною, із найбільшими рівнями інсуліну й *homa-ir* у пацієнтів із концентрацією ЗХС нижчою від 4,65 ммоль/л та високою – понад 6,2 ммоль/л [2].

Ураховуючи те, що в частини пацієнтів з МС не було виявлено інсулінорезистентності, виникла потреба визначити додаткові критерії інсулінорезистентного стану, який є провісником розвитку ЦД 2-го типу. Для цього ми порівняли метаболічні показники в пацієнтів з інсулінорезистентністю та із збереженою чутливістю до інсуліну [7]. Було виявлено, що найбільш значущо асоціюються з інсулінорезистентністю показники абдомінального/вісцерального ожиріння – сагітальний діаметр живота (СДЖ) і товщина вісцерального жиру (ТВЖ), а також підвищення рівня відсотка жиру в тілі (ВЖТ). Нами знайдено їх значення, що відповідають інсулінорезистентному стану: **СДЖ >26 см**, **ТВЖ<sup>3</sup> >40 мм** та дуже високий рівень ВЖТ. Інсулінорезистентні пацієнти від інсуліночутливих різнилися вищою концентрацією показника системного запалення – фібриногену.

Мета роботи полягала в тому, щоб з'ясувати, які з наведених вище факторів, пов'язаних з інсулінорезистентністю, є незалежними її предикторами.

### Матеріал і методи досліджень

Обстежено 76 пацієнтів з надмірною масою тіла й ожирінням черевного типу віком 22-69 років: 30 чоловіків та 46 жінок. На ЦД 2-го типу (легка і середньої важкості форми) хворіло 14 осіб, на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) – 19 осіб. Поєднувалися ІХС та ЦД у 4 з цих пацієнтів. На есенціальну АГ страждало 68

хворих. Перенесли в минулому ішемічний інсульт 4 пацієнти. Хронічну серцеву недостатність (ХСН) I-III функціонального класу (ФК) за NYHA діагностовано в 51 хворого, переважав I ФК (у 33 осіб). У менопаузі перебувало 35 жінок.

Поряд із загальноклінічним обстеженням хворим проводились антропометричні виміри, зокрема, визначення СДЖ [12], ТВЖ ультразвуковим методом [10] і ВЖТ методом біоелектричного імпедансу [9]. Встановлювався рівень ВЖТ (низький, нормальний, високий і дуже високий) залежно від віку та статі. Визначалися натще концентрація глюкози глюкозооксидазним методом та інсуліну імунорадіометричним методом. Вираховувався індекс інсулінорезистентності  $\text{homa-ir} = [\text{глюкоза натще, ммоль/л} \times \text{інсулін натще, мкМО/мл}] : 22,5$ . Проводили визначення рівнів ТГ, ЗХС і хс-лпвг ферментативними методами, концентрації фібриногену – гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (1961). Діагностику МС здійснювали на основі критеріїв Міжнародної федерації діабету [8]. Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) базувався на рекомендаціях МОЗ України [1]. Контролем служило 18 практично здорових людей без ожиріння: 8 чоловіків і 10 жінок віком 33-62 роки. Статистичне опрацювання результатів виконували, використовуючи пакет програм “Statistica for Windows 5.0” (Statsoft, USA). Проводили багатофакторний дискримінантний покроковий аналіз.

### Результати досліджень та обговорення

У 65 пацієнтів було діагностовано МС: наявність 3-х критеріїв – у 29, 4-х – у 24 та 5-и – у 12 осіб. З інших 11 пацієнтів у 8 осіб крім абдомінального ожиріння виявлено ще по одному компоненту МС. Для констатації інсулінорезистентності ми обрали як поріг значення  $\text{homa-ir}$  1,45 од., ґрунтуючись на максимальному значенні в контрольній групі. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 23 пацієнти з нормальною чутливістю до інсуліну ( $\text{НОМА-IR} < 1,45$  од.) та 2 група – 53 пацієнти з інсулінорезистентністю ( $\text{НОМА-IR} \geq 1,45$  од.). Пацієнти обох груп не різнились між собою за віком (медіана в 1 групі 53 р., в 2 групі – 55 р.), ФК стенокардії, ХСН і ступенем АГ.

Для виявлення незалежних предикторів інсулінорезистентності було використано багатофакторний дискримінантний покроковий аналіз, у який було включено такі показники: СДЖ понад 26 см, ТВЖ понад 40 мм, концентрація ТГ понад 1,7 ммоль/л, рівень ЗХС у межах нижнього (<4,8 ммоль/л) і верхнього квартиля ( $\geq 6,4$  ммоль/л) розподілу його концентрації, категорія артеріального тиску (АТ) включала нормальний, високий нормальний рівень АТ і три ступені АГ, наявність НАЖХП, дуже високий рівень ВЖТ та концентрація фібриногену понад 4 г/л. У кінцеву модель було включено перші шість показників. Такі параметри, як рівні ВЖТ і фібриногену, не поліпшували загальну точність моделі (табл.). Чутливість моделі 91,7%, специфічність 80% та загальна точність 87,2%.

Табл.

**Передбачення інсулінорезистентності за результатами багатофакторного дискримінантного покрокового аналізу \***

Показники	Лямбда Вілка	Парціальна лямбда	F виключення (1,29)	Значення p	Толерантність
СДЖ >26 см	0,601	0,733	10,545	0,0029	0,807
ТВЖ $\geq$ 40 мм	0,535	0,824	6,204	0,0187	0,926
Категорія АТ	0,511	0,864	4,584	0,0408	0,672
ЗХС <4,8 ммоль/л і $\geq$ 6,4 ммоль/л	0,476	0,926	2,326	0,1381	0,955
Наявність НАЖХП	0,461	0,958	1,278	0,2675	0,694
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л	0,460	0,959	1,228	0,2768	0,784
Показники, не включені в кінцеву модель					
Дуже високий рівень ВЖТ	0,433	0,981	0,530	0,473	0,749
Фібриноген >4 г/л	0,429	0,972	0,803	0,378	0,879

Примітка. \* - кроків 6, змінних у моделі 6; лямбда Вілка: 0,441 апроксим. F (6,29)=6,124 p<0,0003.

Таким чином, перші шість показників можна вважати незалежними предикторами інсулінорезистентності. Слід відзначити, що серед них найтісніше пов'язані з інсулінорезистентністю параметри абдомінального й вісцерального ожиріння, а також рівень АТ. Отже, такі показники, як СДЖ, ТВЖ, ступінь АГ, рівень ЗХС, наявність НАЖХП, рекомендовано визначати в комплексі діагностики МС, оцінюючи ймовірність інсулінорезистентності та ризик виникнення ЦД 2-го типу.

## Висновок

Незалежними предикторами інсулінорезистентності в пацієнтів з МС встановлено СДЖ понад 26 см, ТВЖ понад 40 мм, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію понад 6,4 ммоль/л і рівень ЗХС нижчий від 4,8 ммоль/л, підвищену концентрацію ТГ понад 1,7 ммоль/л та наявність НАЖХП.

## Література

1. Степанов Ю.М., Филиппова Ф.Ю. Неалкогольный стеатогепатит (современные подходы к диагностике и лечению): Методические рекомендации. – К., 2004. – 18 с.
2. Томашевська О.Я. Клініко-лабораторні показники в пацієнтів із метаболічним синдромом залежно від рівня загального холестерину в крові / Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2. – С. 66-71.
3. Томашевська О.Я. Кореляції показників інсулінорезистентності з антропометричними параметрами та рівнями ліпідів крові при метаболічному синдромі / Архів клін. мед. – 2007. – № 2. – С. 49-51.
4. Томашевська О.Я. Неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі метаболічного синдрому / Кримський терапевт. журн. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 55-59.
5. Томашевська О.Я. Показники інсулінорезистентності при метаболічному синдромі / Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2007. – № 3. – С. 78-82.
6. Томашевська О.Я. Цукровий діабет 2-го типу та ішемічна хвороба серця в пацієнтів з метаболічним синдромом // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 10-15.
7. Томашевська О.Я., Дзись Є.І. Антропометричні та метаболічні показники в пацієнтів з інсулінорезистентністю / Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1. – С. 53-55.
8. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. – 2005. – V. 366, № 9491. – P. 1059-1062.
9. Deurenberg P., Yap M., van Staveren W.A. Body mass index and percent body fat: a meta-analysis among different ethnic groups // Int. J. Obesity. – 1998. – V. 22. – P. 1164-1171.
10. Methods of estimation of visceral fat: Advantages of ultrasonography // Ribeiro-Filho FF, Faria A.N., Azjen S. et al. // Obesity Research. – 2003. – V. 11. – P. 1488-1494.
11. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study / Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al. // Diabetes. – 1998. – V. 47, Issue 10. – P.1643-1649.
12. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men / U. Risérus, J. Arnö, K. Brismar et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2041-2046.

## Независимые предикторы инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом

А.Я. Томашевская, Е.И. Дзись, Я.И. Томашевский

Обследованы 76 пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, 14 из которых болели сахарным диабетом и 19 – ишемической болезнью сердца. Независимыми предикторами инсулинорезистентности на основании многофакторного дискриминантного анализа установлены: сагитальный диаметр живота >26 см, толщина висцерального жира <sup>3</sup>40 мм, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия <sup>3</sup>6,4 ммоль/л и уровень общего холестерина <4,8 ммоль/л, повышенная концентрация триглицеридов <sup>3</sup>1,7 ммоль/л, а также наличие неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия.

## Independent predictors of insulin resistance in patients with the metabolic syndrome

O.Y. Tomashevskaya, Y.I. Dzis, Y.I. Tomashevsky

It was examined 76 patients with abdominal obesity and the metabolic syndrome, including 14 individuals with diabetes and 19 ones with ischemic heart disease. Based on the multifactorial discriminant analysis, it was detected independent predictors of insulin resistance. There were the following parameters: sagittal abdominal diameter >26 cm, visceral fat thickness <sup>3</sup>40 mm, arterial hypertension, hypercholesterolemia <sup>3</sup>6,4 mmol/L and total cholesterol levels <4,8 mmol/L, increased triglycerides levels <sup>3</sup>1,7 mmol/L, and presence of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: obesity, the metabolic syndrome, insulin resistance, arterial hypertension, dyslipidemia.