

© А.Ш. Румянцев, П.Ю. Филинюк, Н.Ю. Коростелева, И.Ю. Панина, 2020
УДК 616.379-008.64 : 616.61-008.64-036.12-073.27

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59

А.Ш. Румянцев^{1,2}, П.Ю. Филинюк², Н.Ю. Коростелева³, И.Ю. Панина²*

СКРИНИНГ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³Научно исследовательский институт нефрологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Резистентность к инсулину (ИР) определяют как нарушение биологического ответа на стимуляцию сердца, скелетных мышц, печени и жировой ткани. Причины формирования синдрома многообразны, а клиническая диагностика затруднена, так как нет общепринятого доступного теста для его определения. Для диагностики непосредственно ИР разработаны прямые и непрямые группы тестов. Сложность их выполнения в некоторых когортах пациентов привела к разработке ряда гликемических индексов. Однако пока не выработан консенсус относительно того, какой из них следует предпочесть. **ЦЕЛЬ:** сравнить методы скрининга ИР в когорте пациентов на гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 124 больных, из них 66 мужчин и 58 женщин в возрасте $57,6 \pm 13,6$ года, получающих лечение ГД в течение $75,4 \pm 44,5$ мес. Для скрининга ИР использовали модель гомеостаза глюкозы НОМА-1 и НОМА-2, индекс QUICKI и триглицериды/глюкоза (ТриГ). При проведении непараметрического корреляционно-анализа для концентрации в плазме инсулина натощак были выявлены статистически значимые взаимосвязи только у мужчин: с ИМТ ($R_s=0,258$; $p=0,049$), отношением окружности талии к росту ($R_s=0,316$; $p=0,015$), количеством пищевого белка ($R_s=0,271$; $p=0,039$), систолическим АД ($R_s=0,308$; $p=0,018$), диастолическим АД ($R_s=0,290$; $p=0,027$), уровнем С-реактивного белка ($R_s=0,579$; $p=0,0001$). У женщин статистически значимых корреляций не выявлено. Величина индекса Чарльсон, а также курение табака в настоящее время или в анамнезе на показатели инсулинорезистентности влияния не оказывали. По результатам логистического регрессионного анализа риск развития клинических проявлений атеросклеротического поражения любого сосудистого бассейна увеличивался в 4,5 раза ($\chi^2=4,582$; $p=0,032$) при ИР в модели НОМА-1 более 2,7 ед., однако, только у мужчин. Взаимосвязи других показателей ИР с атеросклерозом выявлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сравнение суррогатных моделей ИР, с нашей точки зрения, позволяет выделить НОМА-1 и НОМА-2. Вероятно, для поперечных исследований целесообразно использовать первую из них, а для продольных – вторую.

Ключевые слова: гемодиализ, инсулинорезистентность, модель НОМА-1, модель НОМА-2, QUICKI, triglycerides/glucose

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}, P.Yu. Filinyuk², N.Yu. Korosteleva³, I.Yu. Panina²*

SCREENING OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH HEMODIALYSIS

¹Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; ²Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; ³Scientific Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is defined as a violation of the biological response to stimulation of the heart, skeletal muscle, liver, and adipose tissue. The reasons for the formation of the syndrome are diverse, and clinical diagnosis is difficult since there is no generally accepted test available to determine it. For the diagnosis of IR directly and indirectly developed test groups. The complexity of their implementation in some cohorts of patients led to the development of a number of glycemic indices. However, no consensus has yet been reached on which one should be preferred. **THE AIM:** to compare IR screening methods in a cohort of hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 124 patients were examined, including 66 men and 58 women aged 57.6 ± 13.6 years, receiving HD treatment for 75.4 ± 44.5 months. For the screening of IR, the HOMA-1 and HOMA-2 glucose homeostasis model, QUICKI index, and triglycerides/glucose (TriH) were used. **RESULTS.** When conducting a non-parametric correlation analysis for fasting insulin plasma concentrations, statistically significant relationships were revealed only in men: with BMI ($R_s = 0.258$ $p = 0.049$), waist circumference to height ratio ($R_s = 0.316$ $p = 0.015$), and amount of dietary protein ($R_s = 0.271$ $p = 0.039$), systolic blood pressure ($R_s = 0.308$ $p = 0.018$), diastolic blood pressure ($R_s = 0.290$ $p = 0.027$), C-reactive protein level ($R_s = 0.579$ $p = 0.0001$). In women, no statistically significant correlations were found. The value of the Charlson index, as well as tobacco smoking, currently or in the history of the indicators of insulin resistance had no effect.

*Румянцев А.Ш. 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

*Rumyantsev A.Sh. 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone: +7(911)2677413 E-mail: rash.56@mail.ru. Russia. ORCID: 0000-0002-9455-1043

According to the results of logistic regression analysis, the risk of developing clinical manifestations of atherosclerotic lesions of any vascular pool increased by 4.5 times ($\chi^2 = 4.582$ $p = 0.032$) with IR in the HOMA-1 model of more than 2.7 units, however, only in men. The relationship of other indicators of IR with atherosclerosis was not identified. **CONCLUSION.** A comparison of surrogate models of IR, from our point of view, allows us to distinguish HOMA-1 and HOMA-2. Probably, for the cross-sectional studies it is advisable to use the first of them, and for longitudinal – the second.

Keywords: hemodialysis, insulin resistance, HOMA-1 and HOMA-2 glucose homeostasis model, QUICKI, triglycerides/glucose

Для цитирования: Румянцев А.Ш.*, Филинук П.Ю., Коростелева Н.Ю., Панина И.Ю. Скрининг инсулинорезистентности у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2020;24(1):51-59. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59

For citation: Rumyantsev A.Sh.*, Filinyuk P.Yu., Korosteleva N.Yu., Panina I.Yu. Screening of insulin resistance in patients with hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24 (1):51-59. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность к инсулину (ИР) определяют как нарушение биологического ответа на стимуляцию тканей-мишеней, в первую очередь сердца, скелетных мышц, печени и жировой ткани. В результате развиваются компенсаторное увеличение его синтеза β -клетками поджелудочной железы и гиперинсулинемия [1]. В формировании данного состояния определенную роль играют генетические причины, однако, они вряд ли они могут быть реализованы при отсутствии соответствующих внешних условий. Клиническая диагностика ИР затруднена, так как нет общепринятого доступного теста для ее определения [2]. Поэтому распознавание в основном базируется на выявлении метаболических последствий.

Понятие нечувствительности к инсулину, как синоним ИР, 80 лет назад предложили Н. Himsworth, L. Kerr для определения неудовлетворительного ответа на введение экзогенного препарата у больных сахарным диабетом и ожирением [3]. Однако современное определение ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функций клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [4]. В широком понимании термина – это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин на пре- и пост-рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией [5]. При поисковом запросе, содержащем термин «insulin resistance», можно получить 122 428 ссылок. Однако среди них трудно найти публикацию, в которой говорилось бы собственно об ИР. В основном все сводится к проблемам, связанным либо с метаболическим синдромом, либо с сахарным диабетом. В рамках данной статьи авторы не предполагают детально рас-

сматривать метаболический синдром, который, по сути, является группой нескольких искусственно выделенных и комбинируемых в произвольном порядке модифицируемых Фремингемских факторов сердечно-сосудистого риска. Не предполагаем также рассматривать вопросы сахарного диабета, хотя бы потому, что трансформация ИР в сахарный диабет 2 типа – длительный процесс, который может занимать в среднем от 10 до 20 лет [6].

Для диагностики непосредственно ИР разработаны две группы тестов [7]:

1. Прямые – определяют эффекты экзогенного инсулина на метаболизм глюкозы: тест на толерантность к инсулину, эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, инсулиновый супрессивный тест.

2. Непрямые – определяют эффекты эндогенного инсулина на метаболизм глюкозы: пероральный тест на толерантность к глюкозе, внутривенный тест на толерантность к глюкозе, постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой.

Сложность их выполнения в некоторых когортах пациентов привела к разработке ряда гликемических индексов. В 1985 г. была опубликована первая модель гомеостаза глюкозы НОМА (Homeostatic Model Assessment-1) [8], открывшая возможность активного изучения инсулинорезистентности. В дальнейшем были предложены еще несколько математических моделей, основанных на определении тощачковых концентраций инсулина и глюкозы в плазме крови. Однако пока не выработан консенсус относительно того, какую из них следует признать лучшей.

Цель: сравнить методы скрининга инсулинорезистентности в когорте пациентов на гемодиализе (ГД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 124 больных, из них 66 мужчин и 58 женщин, получающих лечение ГД. Критерии

включения: ХБП 5д стадии, возраст старше 20 лет, длительность заместительной почечной терапии не менее 1 года. Критерии исключения: госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, сахарный диабет, онкологическое заболевание. Исследование было одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета. Протокол № 80 от 21.02.2018 г.

Процедуры ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «B Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,7–2,1 м². В табл. 1 представлена клиничко-лабораторная характеристика пациентов.

Указанные показатели дают представление о том, что состояние пациентов было достаточно стабильным. Выраженных отклонений от рекомендуемых значений не наблюдалось, за исключением уровней неорганического фосфата и триглицеридов. У 16% пациентов концентрация С-реактивного белка превышала 10 мг/л. Для скрининга инсулинорезистентности использовали модель гомеостаза глюкозы НОМА (Homeostatic Model Assessment-1, Homeostatic Model Assessment-2) [8, 9], индекс триглицериды/глюкоза

(ТриГ) [10]. Рассчитывали активность β-клеток поджелудочной железы, чувствительность периферических тканей к инсулину и индекс инсулинорезистентности [11], количественный индекс чувствительности к инсулину (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, QUICKI) [12].

Для оценки потребления основных компонентов пищи использовали трехдневные пищевые дневники, которые больные заполняли в середине недели так, чтобы в них были представлены данные только об одном междиализном дне. В периоды государственных, религиозных и семейных праздников дневники не заполняли. Для анализа использовали средние значения основных ингредиентов диеты.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Проверку нормальности распределения производили методом Шапиро–Франкфурта. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки статистической значимости взаимосвязи между переменными вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Рассчитывали показатели информативности диагностических тестов: чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата, точность теста. Для определения пороговых значений отдельных показателей проводили ROC-анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие различий и влияний) принимали равным 0,05. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

Таблица 1 / Table 1

Клиничко-лабораторная характеристика пациентов

Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	$M \pm \sigma$
Возраст, лет	57,6±13,6
Длительность гемодиализа, мес	75,4±44,5
ИМТ, кг/м ²	26,5±5,1
Single pool pKt/V, у.е.	1,59±0,16
Систолическое АД, мм рт. ст.	137,2±18,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,1±9,6
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,82±0,54
Гемоглобин, г/л	110,9±13,4
Креатинин, мкмоль/л	808±203
Калий, ммоль/л	5,08±0,97
Натрий, ммоль/л	135,9±12,0
Кальций, ммоль/л	2,32±0,32
Неорганический фосфат, ммоль/л	2,00±1,54
Альбумин, ммоль/л	38,1±5,6
Билирубин, мкмоль/л	8,84±2,62
Паратиреоидный гормон, пг/мл	400±324
Холестерин общий, ммоль/л	4,84±1,14
ЛПНП, ммоль/л	3,00±0,96
Триглицериды, ммоль/л	2,10±1,04
С-реактивный белок, мг/л	9,24±23,5

РЕЗУЛЬТАТЫ

Традиционно ИР связывают с ожирением. В нашем исследовании ИМТ у женщин был выше по сравнению с мужчинами: 27,6±5,5 и 25,6±4,8 кг/м² соответственно, $p=0,039$. Однако отношение

окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) оказалось выше у мужчин: $0,98 \pm 0,08$ и $0,91 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,0001$. При этом коэффициент корреляции между ИМТ и ОТ/ОБ для мужчин составил $R_s=0,712$; $p=0,0001$, а для женщин $R_s=0,386$; $p=0,001$. В связи с этим показатели инсулинорезистентности также рассматривали раздельно (табл. 2).

Большинство из представленных показателей имели распределение, отличное от нормально-го, за исключением индекса QUICKI и активности β -клеток в модели НОМА-2, а также индекса ТриГ, независимо от пола. Уровень инсулина натощак превышал нормальные значения у 24 человек (19,4%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=0,062$, $p=0,802$), возрастом ($R_s=-0,061$, $p=0,472$) и дли-

Таблица 2 / Table 2

Показатели инсулинорезистентности у мужчин и женщин
Indicators of insulin resistance in men and women

Показатель	Мужчины, n=66	Женщины, n=58	p
Инсулин, мкЕД/мл			
M \pm σ	11,7 \pm 7,0	11,9 \pm 7,4	0,441
Me [25;75]	10,9 [6,4;14,8] W=0,634 p=0,0001	10,5 [7,8;14,3] W=0,760 p=0,0001	0,955
Глюкоза, ммоль/л			
M \pm σ	4,87 \pm 0,59	4,95 \pm 0,52	0,494
Me [25;75]	4,97 [4,64;5,23] W=0,954 p=0,094	4,86 [4,54;5,45] W=0,950 p=0,093	0,917
QUICKI			
M \pm σ	0,347 \pm 0,035	0,339 \pm 0,029	0,866
Me [25;75]	0,335 [0,320;0,360] W=0,945 p=0,013	0,340 [0,320;0,350] W=0,989 p=0,860	0,889
НОМА-1			
Инсулинорезистентность			
M \pm σ	2,55 \pm 1,57	2,67 \pm 1,81 [1,63;3,03]	0,612
Me [25;75]	2,37 [1,45;3,48] W=0,627 p=0,0001	W=0,654 p=0,0001	0,831
НОМА-1			
Функциональная активность β-клеток, %			
M \pm σ	174,3 \pm 126,6	181,6 \pm 106,2	0,766
Me [25;75]	146,7 [82,3; 230,8] W=0,405 p=0,0001	154,3 [108,6;255,2] W=0,939 p=0,016	0,549
НОМА-1			
Чувствительность периферических тканей к инсулину, S%			
M \pm σ	50,5 \pm 34,0	51,5 \pm 30,3	0,236
Me [25;75]	40,9 [27,8;63,2] W=0,727 p=0,0001	43,6 [33,0;61,3] W=0,885 p=0,0002	0,831
НОМА-2			
инсулинорезистентность			
M \pm σ	1,62 \pm 0,80	2,19 \pm 1,81	0,894
Me [25;75]	1,48 [1,02;1,92] W=0,711 p=0,0001	1,33 [1,03;1,81] W=0,768 p=0,0001	0,683
НОМА-2			
Функциональная активность β-клеток			
M \pm σ	126,8 \pm 44,2	122,7 \pm 40,4	0,899
Me [25;75]	123,8 [88,5;146,4] W=0,827 p=0,0001	123,1 [90,7;155,0] W=0,978 p=0,548	0,956
НОМА-2			
Чувствительность периферических тканей к инсулину, S%			
M \pm σ	77,3 \pm 41,0	86,2 \pm 48,5	0,395
Me [25;75]	67,4 [52,0;98,0] W=0,929 p=0,006	74,9 [55,1;97,0] W=0,882 p=0,0002	0,387
Индекс триглицериды/глюкоза			
M \pm σ	4,74 \pm 0,26	4,82 \pm 0,25	0,198
Me [25;75]	4,78 [4,59;4,91] W=0,978 p=0,527	4,81 [4,69;4,96] W=0,985 p=0,865	0,160

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: M \pm σ – средняя арифметическая \pm среднеквадратичное отклонение; Me [25;75] – медиана и квартили; НОМА-1 – первая модель гомеостаза глюкозы; НОМА-2 – вторая модель гомеостаза глюкозы; QUICKI – количественный индекс чувствительности к инсулину; W – критерий нормальности распределения показателя Шапиро–Франчия.

тельностью ГД ($R_s=-0,013$, $p=0,878$). Концентрация глюкозы колебалась в нормальном диапазоне. Количественный индекс чувствительности к инсулину QUICKI был снижен у 45 больных (36,3%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=0,039$, $p=0,842$), возрастом ($R_s=0,061$, $p=0,474$) и длительностью ГД ($R_s=-0,042$, $p=0,622$). Показатель инсулинорезистентности в модели НОМА-1 был повышен у 59 пациентов (47,6%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=0,004$, $p=0,948$), возрастом ($R_s=-0,053$, $p=0,533$) и длительностью ГД ($R_s=-0,004$, $p=0,962$). Функциональная активность β -клеток в модели НОМА-1 была повышена в 1,5 раза и не была ассоциирована с полом ($\chi^2=2,074$, $p=0,149$), возрастом ($R_s=-0,079$, $p=0,353$) и длительностью ГД ($R_s=0,017$, $p=0,841$). Чувствительность периферических тканей к инсулину (S%) в модели НОМА-1 была снижена на 35–40% и не была ассоциирована с полом ($\chi^2=2,074$, $p=0,149$), возрастом ($R_s=0,085$, $p=0,318$) и длительностью ГД ($R_s=-0,067$, $p=0,431$). Показатель инсулинорезистентности в модели НОМА-2 был повышен у 42 пациентов (33,7%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=1,614$, $p=0,203$), возрастом ($R_s=-0,012$, $p=0,888$) и длительностью ГД ($R_s=0,128$, $p=0,131$). Функциональная активность β -клеток в модели НОМА-2 была повышена на 20% и не была ассоциирована с полом ($\chi^2=0,272$, $p=0,601$), возрастом ($R_s=-0,043$, $p=0,613$) и длительностью ГД ($R_s=0,053$, $p=0,533$). Чувствительность периферических тканей к инсулину (S%) в модели НОМА-2 была снижена на 35–40% и не

была ассоциирована с полом ($\chi^2=0,158$, $p=0,690$), возрастом ($R_s=0,068$, $p=0,424$) и длительностью ГД ($R_s=-0,010$, $p=0,906$). Показатель ТриГ был повышен у 90,9%, также не был ассоциирован с полом ($\chi^2=1,648$, $p=0,199$), возрастом ($R_s=-0,079$, $p=0,353$) и длительностью ГД ($R_s=-0,049$, $p=0,565$).

При проведении непараметрического корреляционного анализа для концентрации в плазме инсулина натошак были выявлены статистически значимые взаимосвязи только у мужчин: с ИМТ ($R_s=0,258$, $p=0,049$), отношением окружности талии к росту ($R_s=0,316$, $p=0,015$), количеством пищевого белка ($R_s=0,271$, $p=0,039$), систолическим АД ($R_s=0,308$, $p=0,018$), диастолическим АД ($R_s=0,290$, $p=0,027$), уровнем С-реактивного белка ($R_s=0,579$, $p=0,0001$). У женщин статистически значимых корреляций не выявлено. Величина индекса Чарльсон, а также курение табака в настоящее время или в анамнезе на показатели инсулинорезистентности влияния не оказывали.

В табл. 3 приведены результаты непараметрического корреляционного анализа показателей инсулинорезистентности с концентрацией в плазме крови С-реактивного белка и данных липидограммы.

Взаимосвязи между исследуемыми показателями имели одинаковую направленность. Нарушение толерантности к углеводам ассоциировалось с увеличением концентрации в плазме С-реактивного белка, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3 / Table 3

Результаты корреляционного анализа между суррогатными оценками инсулинорезистентности и концентрацией в плазме крови С-реактивного белка и данных липидограммы

The results of the nonparametric correlation analysis between surrogate indicators of insulin resistance and plasma concentration of C-reactive protein and lipid profile

Показатель	СРБ	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
Модель НОМА-1: инсулинорезистентность	0,225	0,406	-0,356	0,325
p	0,007	0,0001	0,0001	0,0001
Модель НОМА-1: чувствительность периферических тканей к инсулину, S%	-0,215	-0,400	0,240	-0,280
p	0,010	0,0001	0,004	0,0008
Модель НОМА-2: инсулинорезистентность	0,316	0,417	-0,387	0,315
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Модель НОМА-2: чувствительность периферических тканей к инсулину, S%	-0,299	-0,402	0,328	-0,290
p	0,0003	0,0001	0,0002	0,0005
QUICKI	-0,215	-0,084	0,345	-0,372
p	0,010	0,323	0,0001	0,0001
Индекс триглицериды/глюкоза	0,037	-0,081	-0,399	-
p	0,664	0,341	0,0001	-

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Таблица 4 / Table 4

Информативность показателей инсулинорезистентности в зависимости от наличия ожирения
Informativeness of insulin resistance indicators depending on the presence of obesity

Показатель	Модель НОМА-1 Индекс инсулинорезистентности	Модель НОМА-2 Индекс инсулинорезистентности	QUICKI	ТриГ
Чувствительность	0,731	0,542	0,792	0,955
Специфичность	0,529	0,727	0,475	0,119
Прогностическая ценность положительного результата	0,322	0,382	0,311	0,263
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,865	0,836	0,884	0,889
Отношение правдоподобия положительного результата	1,552	1,985	1,509	1,084
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,509	0,630	0,438	0,378
Точность теста	0,630	0,724	0,616	0,329

В табл. 4 представлены показатели информативности инсулинорезистентности в моделях НОМА-1 и НОМА-2 в зависимости от наличия ожирения.

Индекс ИР в модель НОМА-1 показал несколько большую чувствительность, а в модели НОМА-2 – несколько большую специфичность. Однако прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, а также отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов были сходны в моделях НОМА-1, НОМА-2 и QUICKI. Отсутствие ожирения ассоциировалось с нормальными показателями инсулинорезистентности. При этом наиболее высокая точность теста соответствовала модели НОМА-2, наиболее низкая – ТриГ.

По результатам логистического регрессионного анализа риск развития клинических проявлений атеросклеротического поражения любого сосудистого бассейна увеличивался в 4,5 раза ($\chi^2=4,582$, $p=0,032$) при ИР в модели НОМА-1 более 2,7 ед., однако, только у мужчин. Взаимосвязи других показателей ИР с атеросклерозом выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Под ИР понимают неадекватный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие инсулина независимо от его происхождения (эндогенный, экзогенный). Функции инсулина многообразны. К ним относят его участие в обмене белков, жиров и углеводов, процессах клеточного роста и дифференцировки тканей. Известно, что почки принимают активное участие в деградации до 25% инсулина, синтезируемого поджелудочной железой [13]. Однако связывать снижение потребности в инсулине по мере прогрессирования ХБП, только с уменьшением его почечного клиренса не совсем корректно. Несомненно,

важную роль играют множество факторов, среди которых наиболее изучены особенности диеты, снижение глюконеогенеза в почках, влияние метаболического ацидоза, уремических токсинов, провоспалительных цитокинов и дефицит витамина D. Важно отметить, что величина изменений каждого из них варьирует между пациентами с одинаковым уровнем СКФ [14].

Регуляция чувствительности к инсулину является неотъемлемым компонентом нормального гомеостаза. Суточные, сезонные, возрастные, связанные с беременностью, а также вызванные патологическими состояниями колебания потребления пищи и расхода энергии требуют способности варьировать восприимчивость к этому гормону, чтобы оптимизировать распределение глюкозы между тканями с непостоянным запасом питательных веществ. Например, известно, что в ответ на кратковременное перекармливание в скелетных мышцах и миокарде развивается транзиторная ИР [15, 16]. Это специфическая форма физиологической адаптации, которая способствует накоплению избытка питательных веществ в жировой ткани, используемой в качестве депо.

Ряд исследователей в связи с этим придерживаются точки зрения о том, что подобная индукция ИР может иметь приспособительный характер и предотвращать эпигенетические изменения в периферических тканях не только в острой ситуации [17–19].

В физиологических условиях существует двунаправленная взаимосвязь между уровнем свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы в плазме крови. В состоянии натощак уровень глюкозы в крови низкий, а уровни СЖК повышены вследствие их высвобождения из жировой ткани. В состоянии сытости уровни глюкозы и инсулина в крови повышаются, а уровни СЖК снижаются за счет подавления липолиза инсулином. Мио-

кард с его высокими энергетическими потребностями адаптируется к преобладающему источнику питательных веществ посредством сложных взаимодействий между метаболизмом глюкозы и СЖК [20, 21]. Высокие уровни СЖК во время голодания ингибируют поглощение и окисление глюкозы миокардом, тем самым сохраняя ее для использования головным мозгом [16]. При утрате этой взаимосвязи возникает одновременное повышение концентраций циркулирующих глюкозы и СЖК, что является причиной глюколипотоксичности [22, 23].

β -клетки экспрессируют транспортер глюкозы GLUT2. Он обладает высокой константой Михаэлиса (K_m), поэтому быстро уравнивает внеклеточное и внутриклеточное содержание глюкозы независимо от инсулина. Подобная особенность делает β -клетку особенно уязвимой для глюколипотоксичности [24]. В других тканях (миокард, скелетные мышцы) присутствует иной транспортер глюкозы, регулируемый инсулином, – GLUT4. На начальных этапах развития ИР в плазме крови одновременно отмечаются высокий уровень инсулина и глюкозы. Поступление глюкозы в клетки периферических тканей снижается за счет супрессии активности GLUT4 [25]. При этом несколько возрастает потребление СЖК. Однако, поскольку инсулин подавляет липолиз, явлений липотоксичности также возникать не должно.

ИР может длительно компенсироваться гиперпродукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы. Со временем и в первую очередь начинает снижаться функция быстрой секреции инсулина в ответ на пищевую нагрузку, тогда как фаза базальной секреции остается избыточной. Развившаяся гипергликемия еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет секреторную функцию β -клеток. Жировая ткань обладает минимальной степенью ИР, поэтому неудивительна взаимосвязь этого синдрома с ожирением.

Анализ результатов исследования мы начали с определения гендерных различий изучаемых показателей. ИМТ был выше у женщин, ОТ/ОБ – у мужчин. Взаимосвязь между ними у мужчин была в 2 раза выше, чем у женщин. Отношение ОТ/ОБ рассматривают как показатель висцерального ожирения [26], которое считают фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни и кардиоваскулярных заболеваний [27–29]. Наши данные позволяют предполагать, что на ГД у мужчин абсолютная величина ИМТ с определенной долей осторожности может исполь-

зоваться как суррогатный показатель абдоминального ожирения, а у женщин – нет.

Считают, что при ИР мужчины и женщины различаются, по крайней мере, по уровням лептина и адипонектина, участвующих в регуляции метаболической активности жировой ткани [30]. Мы не определяли содержание данных гормонов. Однако независимо от пола уровни концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови натощак у обследуемых не различались.

В настоящее время для характеристики общей функциональной активности β -клеток и ИР на основании тощачковых концентраций инсулина и глюкозы в плазме крови используют две эмпирические математические модели НОМА (homeostasis model assessment). Расчетную нормальную активность β -клеток и чувствительность к инсулину периферических тканей условно принимают за 100%. Нормальный индекс ИР НОМА-1 не должен превышать 2,7, НОМА-2 – 2,0, индекс QUICKI – не ниже 0,339, а ТриГ – не ниже 4,5.

В нашем исследовании уровень инсулина натощак был повышен у 19% пациентов. Однако расчетные индексы соответствовали представлению о том, что ИР встречается существенно чаще. Так, индекс ИР в модели НОМА-1 был повышен у 47%, в модели НОМА-2 – у 33%, в модели QUICKI – у 36%, показатель ТриГ – у 91%. Чувствительность периферических тканей в моделях НОМА-1 и НОМА-2 была снижена в равной степени на 35–40%.

Результаты корреляционного анализа между ИР и снижением чувствительности периферических тканей в моделях НОМА-1 и НОМА-2 с С-реактивным белком, ЛПВП, ЛПНП и ТГ весьма похожи. Взаимосвязь с системным воспалением и атерогенной дислипидемией не вызывает сомнений. Модели QUICKI и ТриГ в этом отношении менее результативны.

Показатели информативности всех четырех моделей проявляют значительное сходство. Различия отмечают в том, что наиболее высокая чувствительность характерна для модели ТриГ, специфичность, а также отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата – НОМА-2. Соответственно, и наиболее высокая точность теста относится к модели НОМА-2. Все же все они лучше всего не подтверждают, а исключают ИР.

Нас интересовало, влияет ли наличие инсулинорезистентности на развитие клинических проявлений атеросклероза, нарушения сердечного ритма и сердечной недостаточности. Анализ каж-

дого показателя из приведенных выше моделей с каждым из перечисленных патологических состояний подобной взаимосвязи не выявил. Лишь показатель ИР в модели НОМА-1 при величине более 2,7 ед. ассоциировался с увеличением риска развития клинических проявлений атеросклеротического поражения любого сосудистого бассейна в 4,5 раза ($\chi^2=4,582$, $p=0,032$). Однако статистически значимо это было только у мужчин. В нескольких крупных исследованиях – DOPPS (Dialysis Outcome Practice Pattern Study) [31], CORDIAL (Cardiovascular Outcomes Registry in Dialysis Patients) [32], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) Trial [33] было показано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у мужчин на ГД выше, чем у женщин, даже после коррекции на половозрастной состав генеральной популяции. Однако в них не анализировали ИР. Учитывая наши данные, возможно, ИР – это одна из причин более высокой заболеваемости и смертности мужчин на ГД.

Сравнение суррогатных моделей ИР, с нашей точки зрения, позволяет выделить НОМА-1 и НОМА-2. Вероятно, для поперечных исследований целесообразно использовать первую из них, а для продольных – вторую.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИР у ГД пациентов остается малоизученной проблемой. При использовании суррогатных маркеров она выявлена практически у каждого третьего обследуемого. Показана взаимосвязь данного синдрома с системным воспалением и атерогенной дислипидемией. К ограничениям нашего исследования можно отнести относительно небольшое число обследованных, невозможность определения уровня адипокинов, а также выполнения коронарографии. Вероятно, в связи с этим мы не смогли подтвердить статистически значимого влияния ИР на клинические проявления атеросклероза у женщин.

У нас не было возможности выяснить, развивалась ли ИР в додиализный период или уже во время проведения заместительной почечной терапии. Однако независимо от длительности ее существования у каждого такого пациента требуется коррекция диеты. Одного этого достаточно для того, чтобы продолжать исследования в данном направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Zierath JR. Major Advances and Discoveries in Diabetes – 2019 in Review. *Curr Diab Rep* 2019;19(11):118. doi:10.1007/s11892-019-1255-x

2. Hossain T, Kundu S, Alam SS, Nagarajan S. Epigenetic Modifications Associated with the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(6):775–778. doi:10.2174/1871530319666190301145545
3. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and Insulin-insensitive types diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;(4):119–152
4. Calvano A, Izuora K, Oh EC, Ebersole JL et al. Dietary berries, insulin resistance and type 2 diabetes: an overview of human feeding trials. *Food Funct* 2019 Oct 16;10(10):6227–6243. doi:10.1039/c9fo01426h
5. Govers E, Slof E, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM, KDOO (2015) Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord* 2015;1(4):1–10. doi:http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115
6. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:158. doi:10.1186/1471-2288-11-158
7. Творогова МГ, Яськова КН, Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики. *Лабораторная медицина* 2003; (6):48–52
8. Tvorogova MG, Yaskova KN, Mychka VB, Chazova I.E. Insulin resistance and methods for its diagnosis. *Laboratory Medicine* 2003; (6):48–52
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419
10. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487–1495
11. Salazar J, Bermudez, Calvo M et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. Version 3. *F1000Res*. 2017; 6: 1337
12. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 2010; 1(2):36–47. doi:10.4239/wjd.v1.i2.36
13. Sujit Bhattacharya S. Carbohydrate Metabolism in Chronic Kidney Disease. *JOJ Uro&Nephron* 2018; 5(3):555662. doi:10.19080/JOJUN.2018.05.555662
14. Rahhal MN, Gharaibeh NE, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients With Advanced Renal Disease With and Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Nov 1;104(11):4949–4966. doi:10.1210/jc.2019-00286
15. Kraegen EW, Saha AK, Preston E et al. Increased malonyl-CoA and diacylglycerol content and reduced AMPK activity accompany insulin resistance induced by glucose infusion in muscle and liver of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E471–E479
16. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992–3002
17. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17787–17792
18. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:9–10
19. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:398–403
20. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–789
21. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–1129
22. Chess DJ, Stanley WC. Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovasc Res* 2008;79:269–278
23. Labbe SM, Grenier-Larouche T, Noll C et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes* 2012;61:2701–2710

24. Prentki M, Corkey BE, Madiraju SRM. Lipid-associated metabolic signalling networks in pancreatic beta cell function. *Diabetologia* 2020 Jan;63(1):10–20. doi: 10.1007/s00125-019-04976-w

25. Wright JJ, Kim J, Buchanan J. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc Res* 2009 May 1;82(2):351–360. doi: 10.1093/cvr/cvp017

26. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015;125(5):1790–1792. doi:10.1172/JCI81507

27. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2014 Jun;15(6):504–515. doi: 10.1111/obr.12157

28. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010 Jan;64(1):16–22. doi: 10.1038/ejcn.2009.68

29. Zhou W, Shi Y, Li YQ et al. Body mass index, abdominal fatness, and hypertension incidence: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hum Hypertens* 2018 May;32(5):321–333. doi: 10.1038/s41371-018-0046-1

30. Selthofer-Relatic K, Radic R, Stupin A, Sisljagic V et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences. *Diab Vasc Dis Res* 2018 May;15(3):260–262. doi: 10.1177/1479164117752491

31. Hecking M, Bieber BA, Ethier J et al. Sex-Specific Differences in Hemodialysis Prevalence and Practices and the Male-to-Female Mortality Rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med* 2014 Oct; 11(10): e1001750. doi: 10.1371/journal.pmed.1001750

32. Burmeister JE, Mosmann CB, Costa VB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in hemodialysis patients – The COR-DIAL study. *Arq Bras Cardiol* 2014;102(5):473–480. doi:10.5935/abc.20140048

33. Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR et al. Cardiovascular risk assessment: addition of CKD and race to the Framingham equation. *Am Heart J* 2012;164(6):925–931.e2. doi:10.1016/j.ahj.2012.09.003

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Филинюк Павел Юрьевич

199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: pasha.filinyuk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-5454

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, НИИ нефрологии. Тел.: +7(911)9184549. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Проф. Панина Ирина Юрьевна, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Author information:

Prof. Rumyantsev Alexander Shalikhovich, MD, PhD, DMedSci 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel. : +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Filinyuk Pavel Yuryevich, MD

199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. E-mail: pasha.filinyuk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-5454

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD

197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, senior researcher. Phone: +7 (911) 9184549. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Prof. Irina Yu. Panina, MD, PhD, DMedSci

197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru ORCID 0000-0002-0586-468X

Поступила в редакцию: 10.09.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 10.09.2019

Accepted for publication: 16.01.2020