Regionaalhaigla

Insuliinitundlikkuse ja kehakoostise seosed

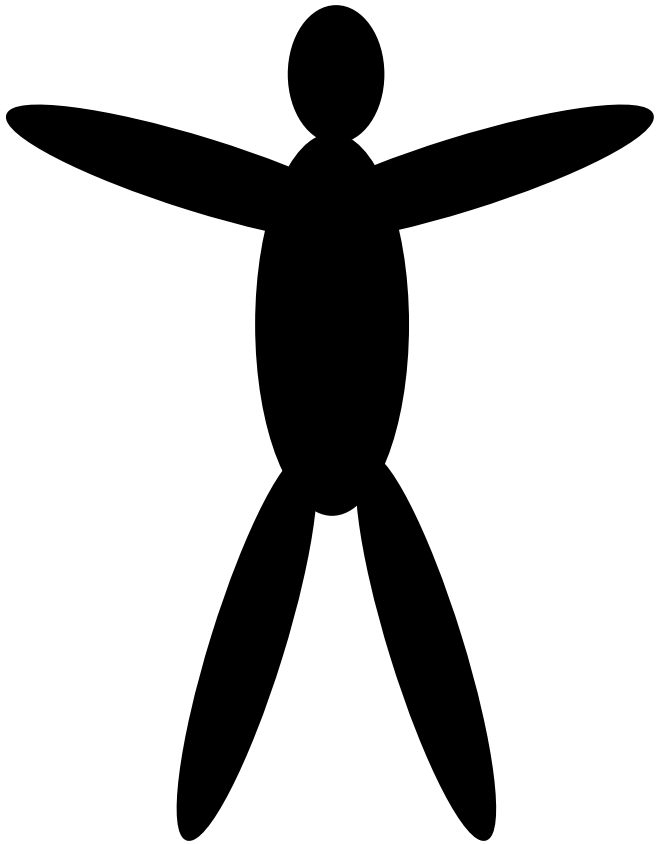
Mart Roosimaa

endokrinoloog

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

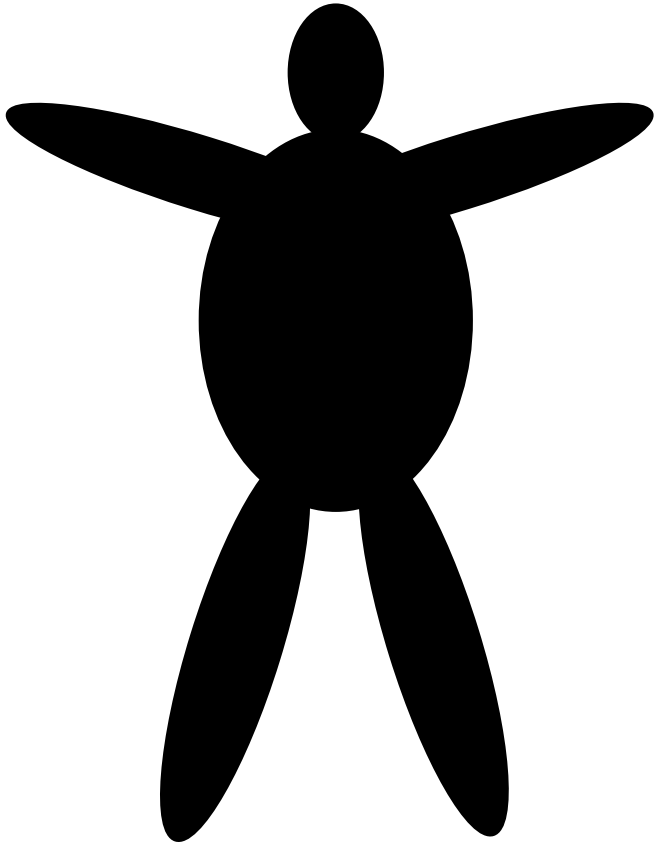
Mis on kehakoostis?

50+ vanuses



Naine
KMI 22,5
33% rasva

Mees
KMI 23,0
21% rasva



Metaboolselt „terve“

Naine
KMI 34,3
48% rasva

Mees
KMI 32,1
34% rasva

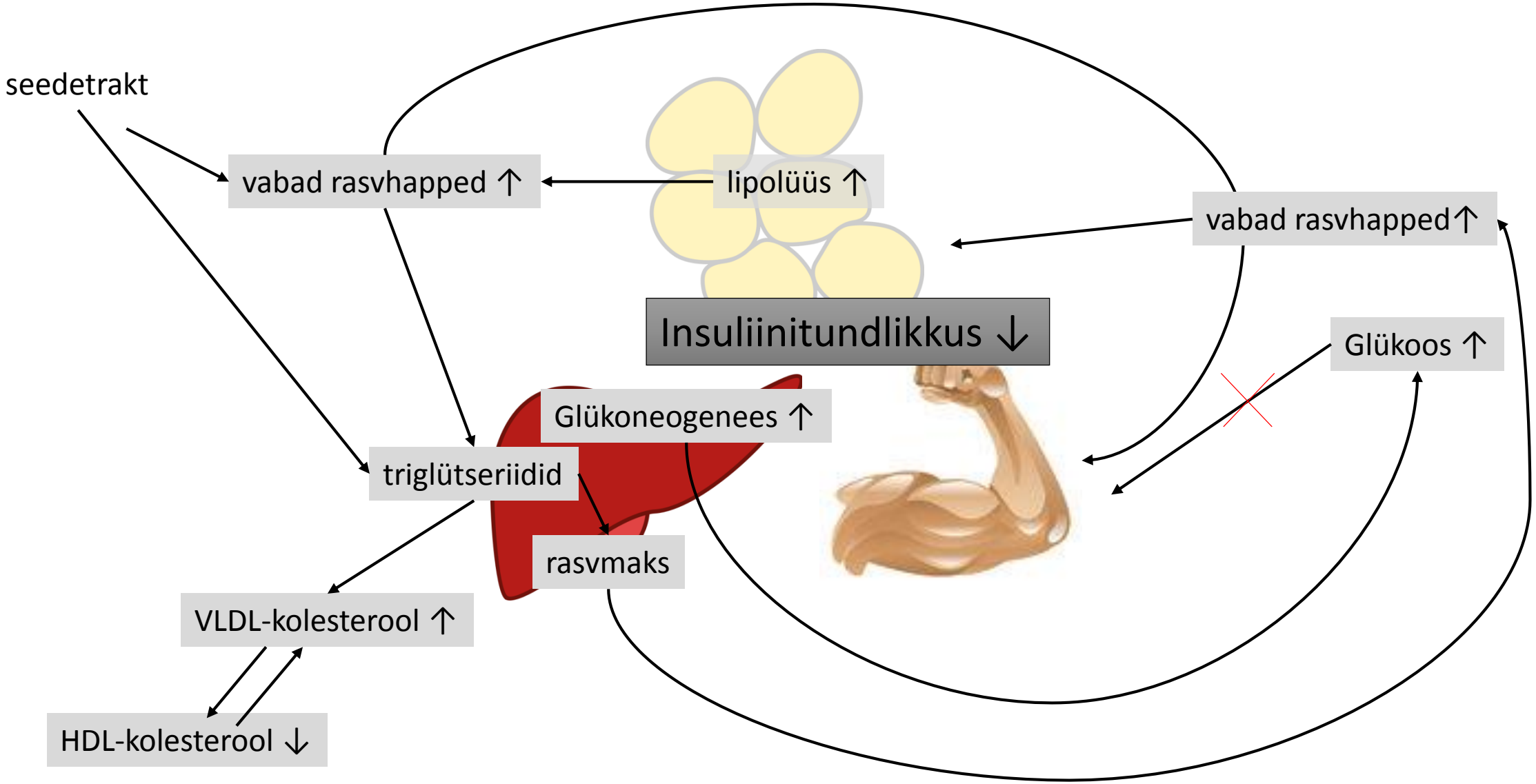
Metaboolselt „haige“

Naine
KMI 34,7
47% rasva

Mees
KMI 33,3
34% rasva

Appleton jt. DIabetes Care 2013

Mis on insuliinitundlikkus?



Üheks väljenduseks on metaboolne sündroom

KMI >30

või

Suur vööümbermõõt
(M ≥94 cm; N ≥80 cm)

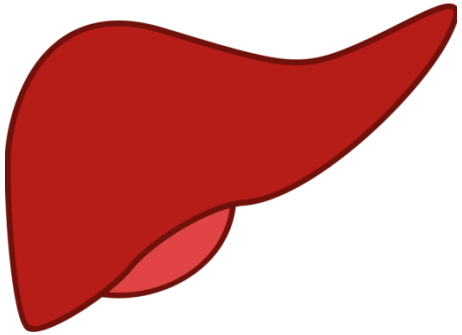
Kõrge vererõhk
≥130/85

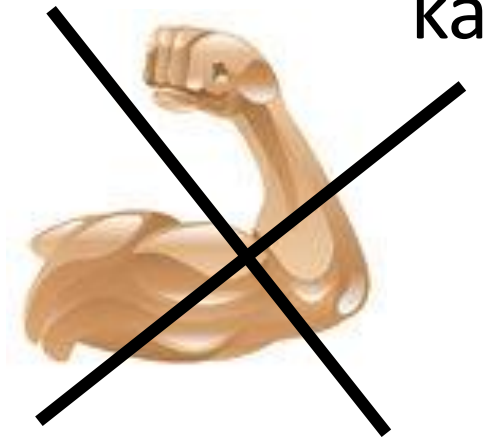
Või ravi

Tsentraalne rasvumine

+

kaks lisakriteeriumit





Madal HDL-kolesterool
(M <1,03 mmol/l; N <1,29 mmol/l)

Või ravi

Hüpertriglütserideemia
≥1,7 mmol/l

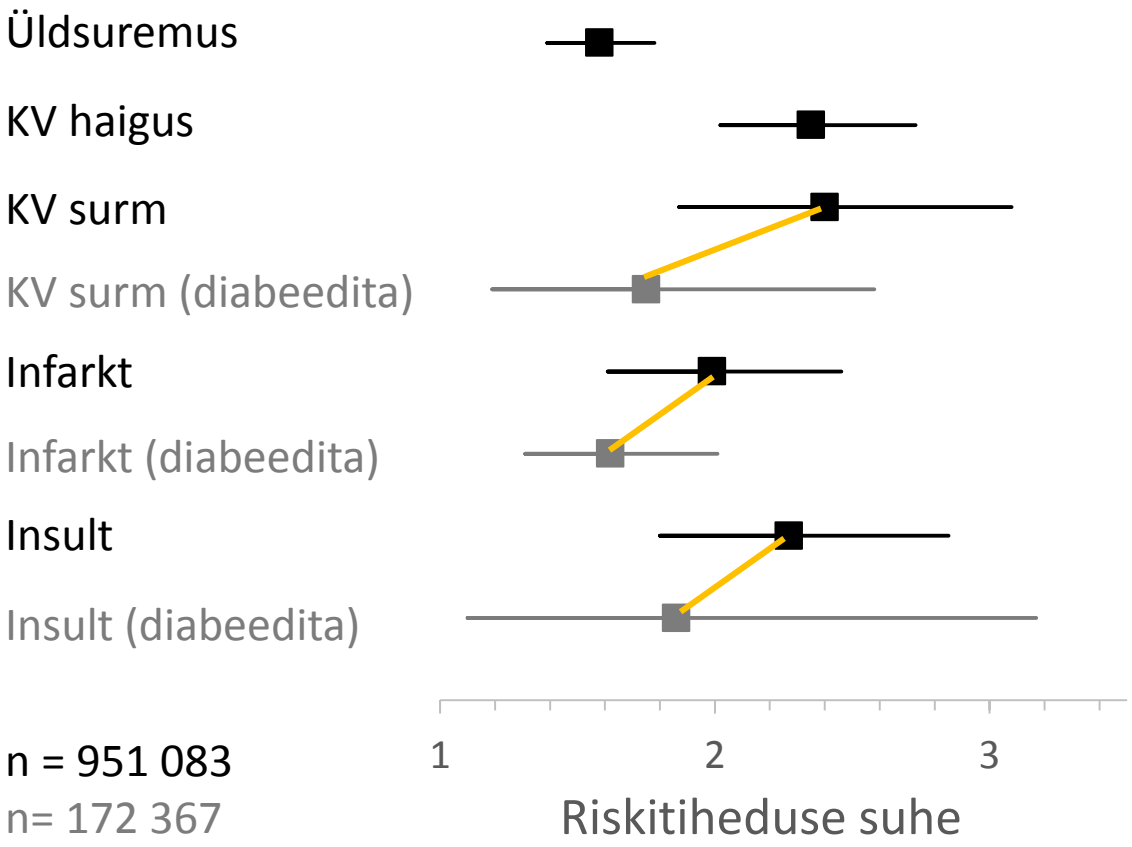
Või ravi

Kõrgenenud paastuglükoos
≥ 5,6 mmoL/L

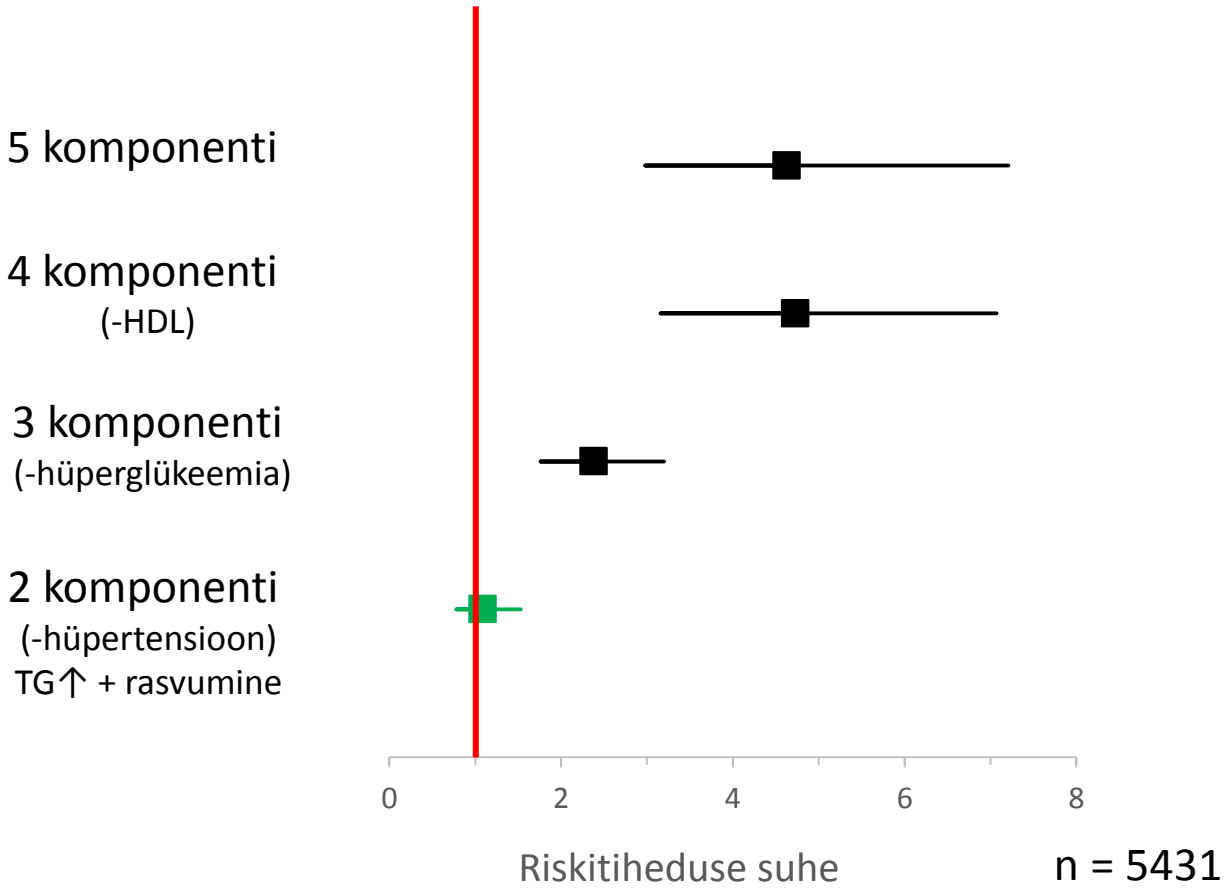
Või ravi

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006

Kas metaboolne sündroom on kliiniliselt oluline?



n = 951 083
n= 172 367



n = 5431

Kogu metaboolse sündroomi risk on seletatav traditsiooniliste riskifaktoritega

Mottillo jt. J Am Coll Cardiol. 2010
Khosravi jt, Adv Biomed Res. 2016

Kuidas hinnata insuliinitundlikkust?

Intravenoossed meetodid

Hüperinsilineemiline-euglükeemiline kinnistus
(ingl k. hyperinsulinemic-euglycemic clamp)

„kuldstandard“

Insuliin ja glükoos paastudes

insuliini kontsentratsioon paastudes väljendab tundlikkust insuliinile

nt HOMA-IR, QUICKI

hea korrelatsioon kuldstandardiga

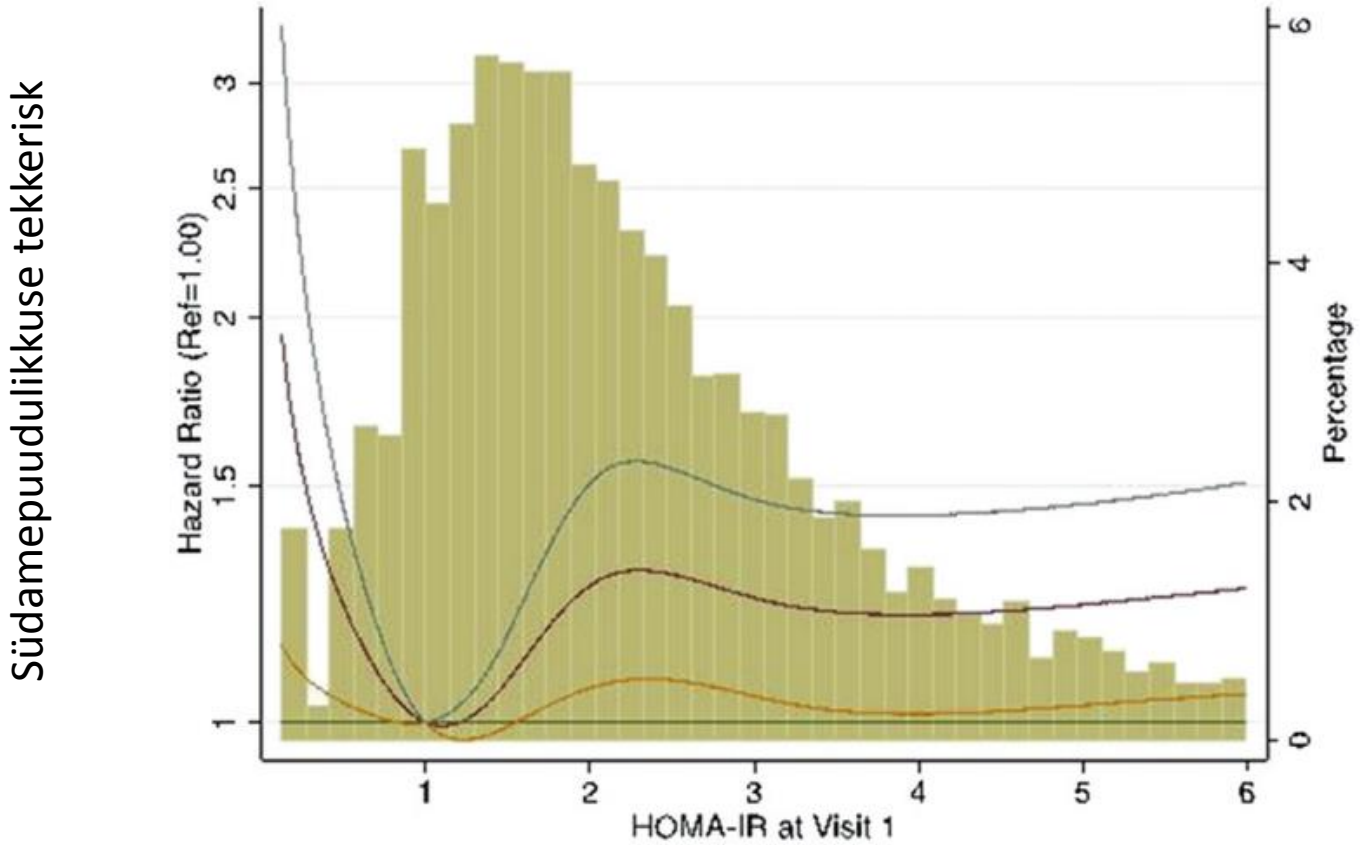
kui ei ole diabeeti

Suukaudsel glükoositolerantsustestil põhinevad meetodid

Mõjutatud glükoosi imendumiskiiruse ja seedetraktist vabanevate inkretiinhormoonide poolt

nt Matsuda indeks

Insuliinitundlikkuse jaotus (USA) rahvastikus 1987-1989

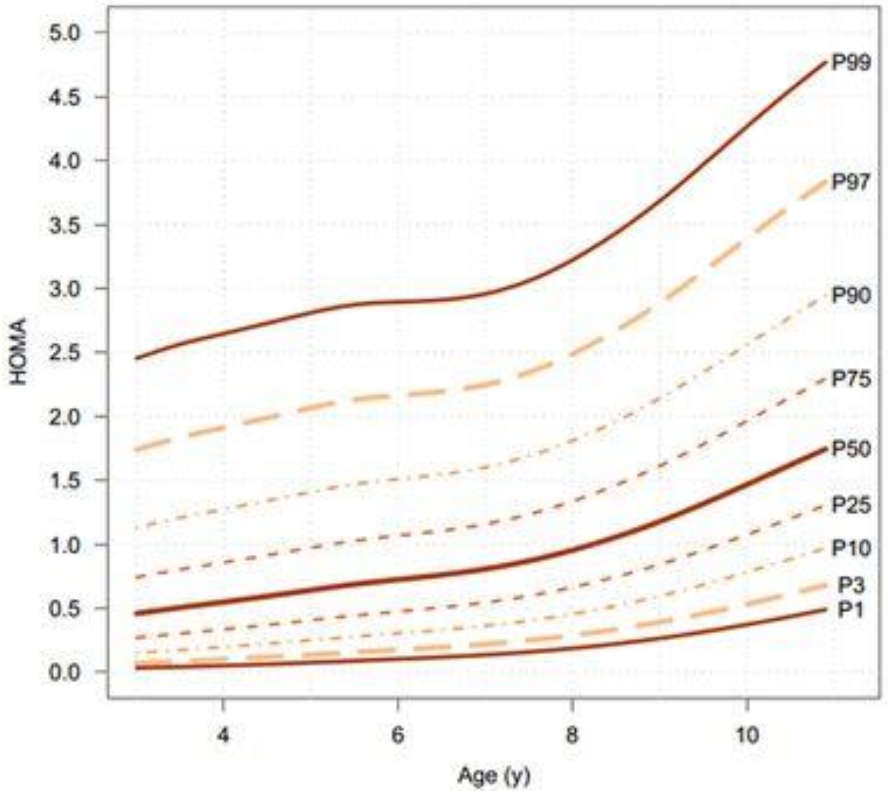


Mudel võtab arvesse sugu, rass, KMI, suitsetamine, hüpertensioon, maakond, südameinfarkt

Vardeny et al., JACC Heart Fail. 2013

Normkaalulised lapsed ja vastsündinud

Tüdrukud



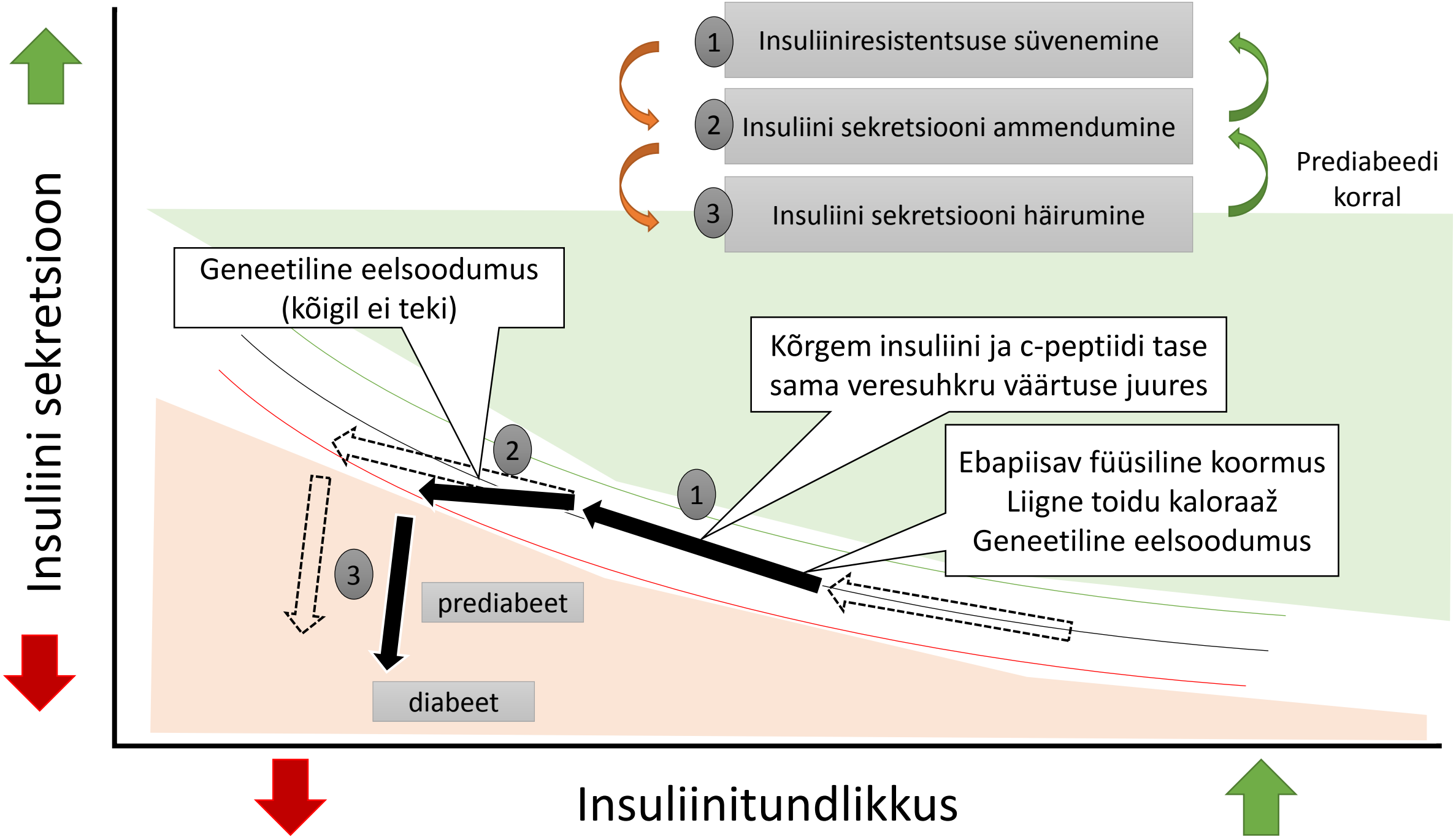
n=7074

Peplies et al., Int J Obes (Lond). 2014

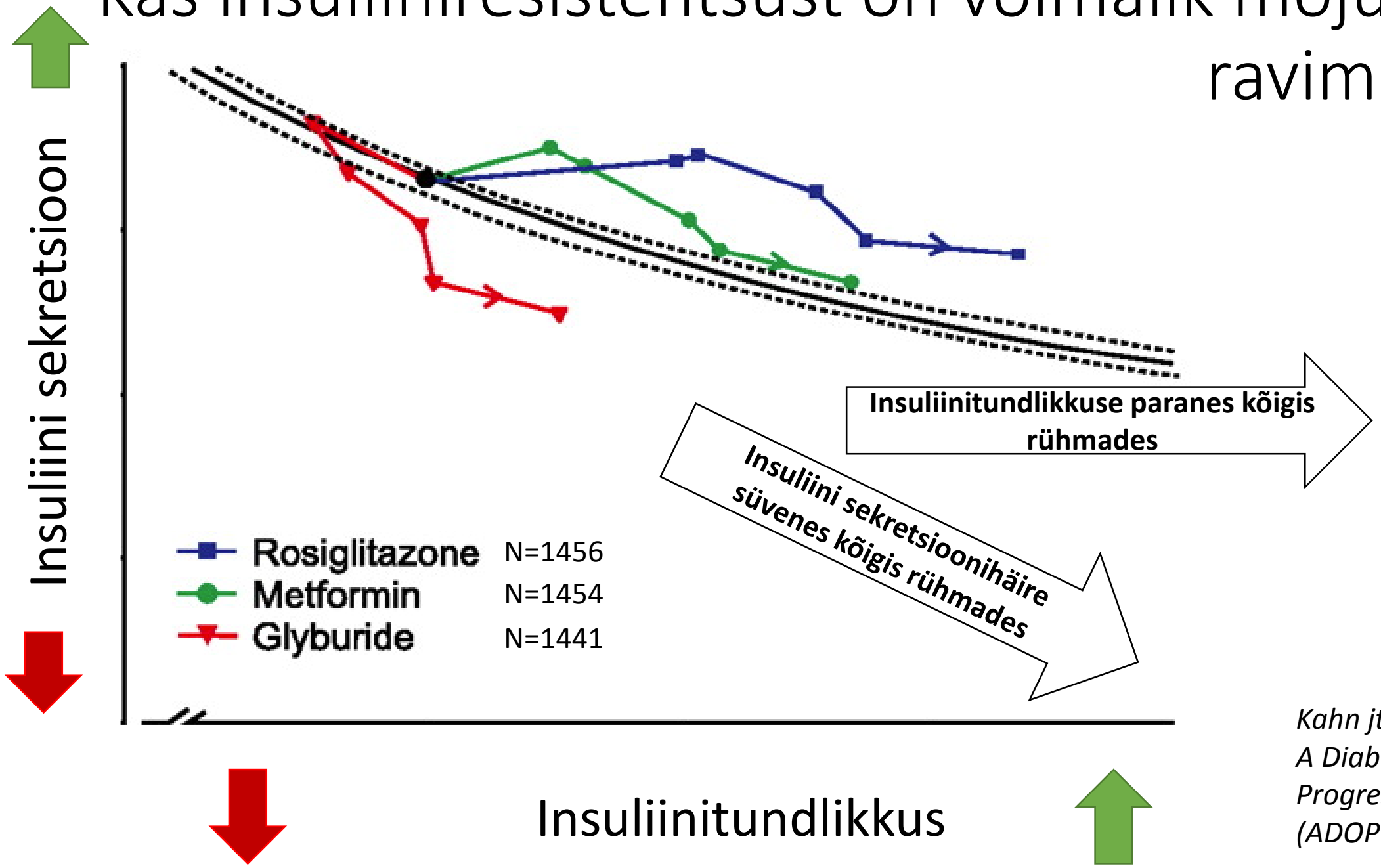
	keskmine ± SD	protsentiil 5	25	50	75	90
Insuliin, µU/mL	8.2 ± 8.8	2.42	3.90	5.60	8.80	13.0
Plasma glükoos, mmol/L	6.1 ± 1.9	3.9	4.7	5.6	6.2	6.7
HOMA-IR	**2.2 ± 2.5**	**0.52**	**0.94**	**1.51**	**2.60**	**2.89**

n=150

Simental-Mendía et al., BMC Pediatr. 2012


1 Insuliiniresistentsuse süvenemine
2 Insuliini sekretsiooni ammendumine
3 Insuliini sekretsiooni häirumine
Prediabeedi korral
Geneetiline eelsoodumus (kõigil ei teki)
Kõrgem insuliini ja c-peptiidi tase sama veresuhkru väärtuse juures
Ebapiisav füüsiline koormus
Liigne toidu kaloraaž
Geneetiline eelsoodumus
1
2
3
prediabeet
diabeet
Insuliini sekretsioon
Insuliinitundlikkus

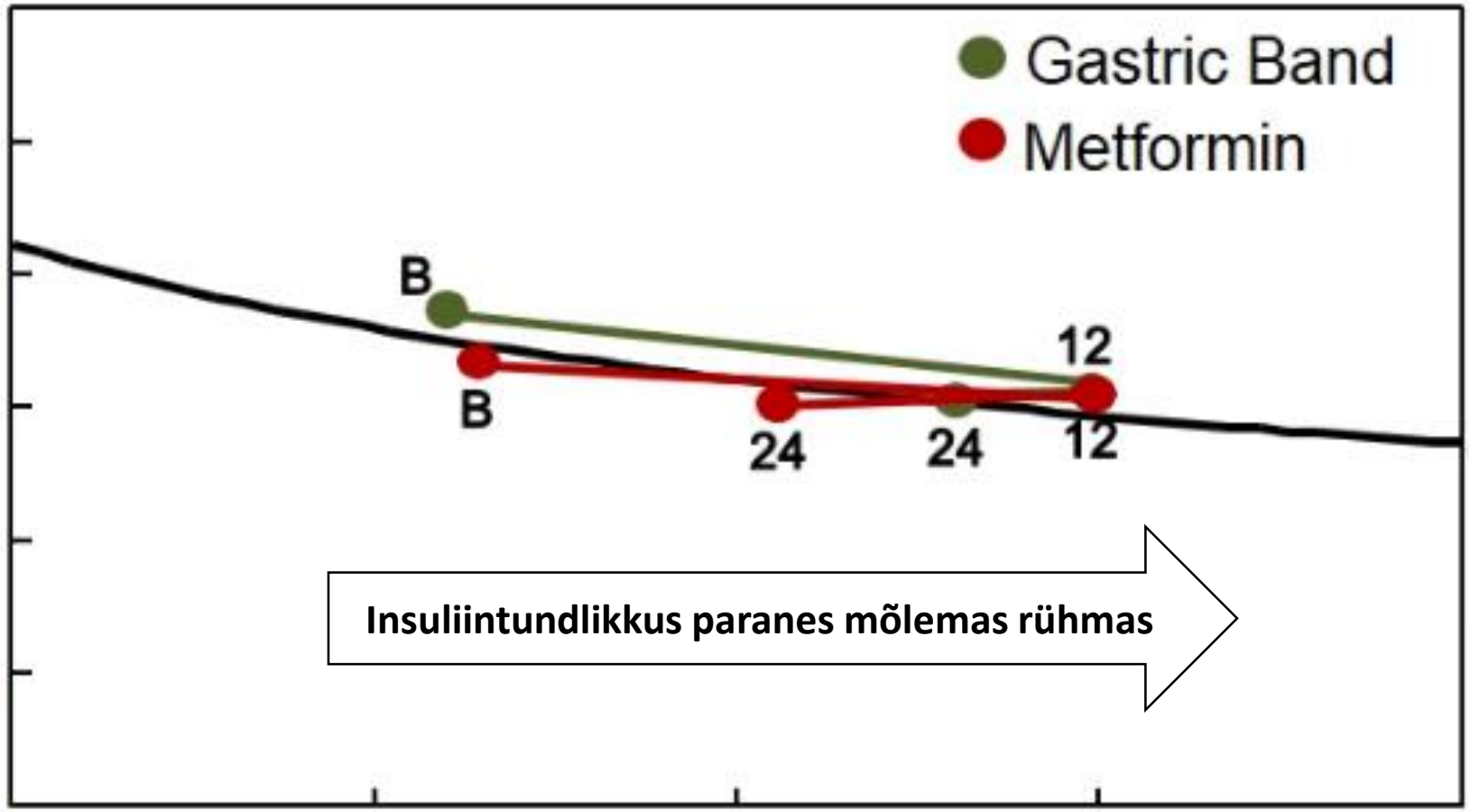
Kas insuliiniresistentsust on võimalik mõjutada ravimitega



Kahn jt, Diabetes 2011
A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)

Kas insuliiniresistentsust on võimalik mõjutada kehakaalu vähendamisega

Insuliini sekretsioon



-10,6 kg, n=36
-1,7 kg, n=34

B – algne
12 kuud
24 kuud

Restoring Insulin Secretion (RISE) Study, EASD 2018 Oral Presentation # S09.4

Insuliinitundlikkus

Kas insuliiniresistentsust on võimalik mõjutada kehakaalu vähendamisega

Randomiseeriti 150 ülekaalulist või rasvunud 2. tüüpi diabeediga patsienti

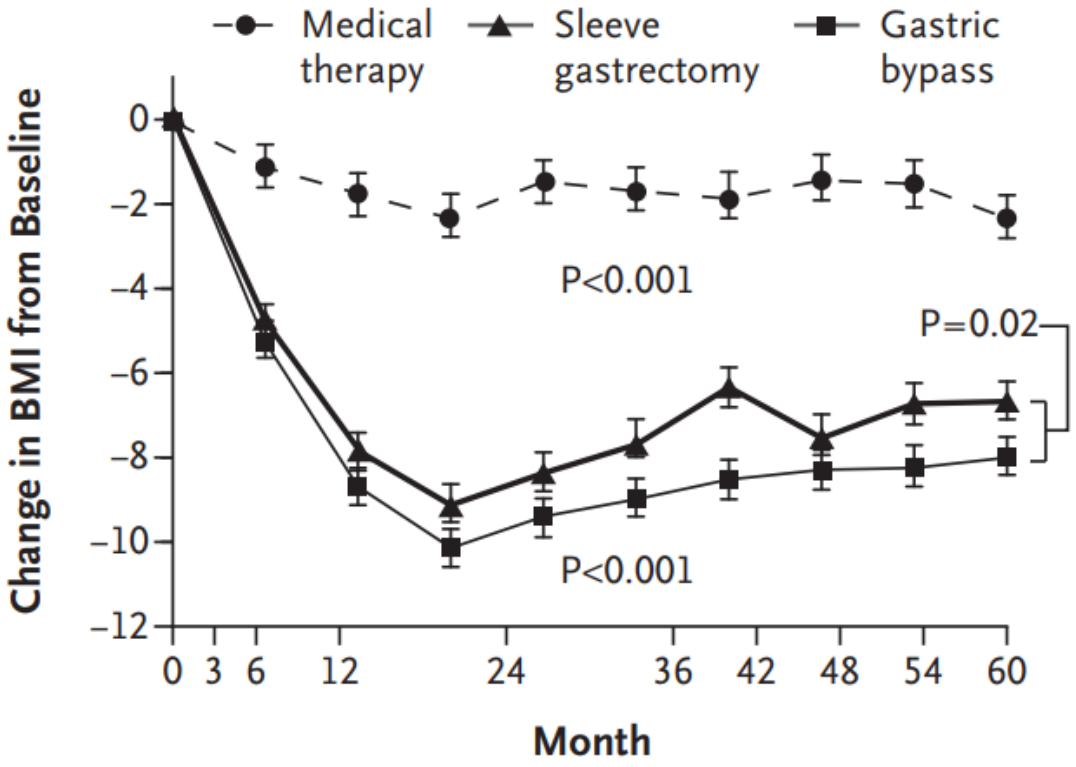
maost möödajuhtiv operatsioon (RYGB)

-29,4 kg

mao vertikaalne resektsioon (SG)

-25,1 kg

-5,4 kg



Schauer jt, NEJM 2012, 2017

the Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE) trial

Kas insuliiniresistentsust on võimalik mõjutada kehakaalu vähendamisega

Randomiseeriti 150 ülekaalulist või rasvunud 2. tüüpi diabeediga patsienti

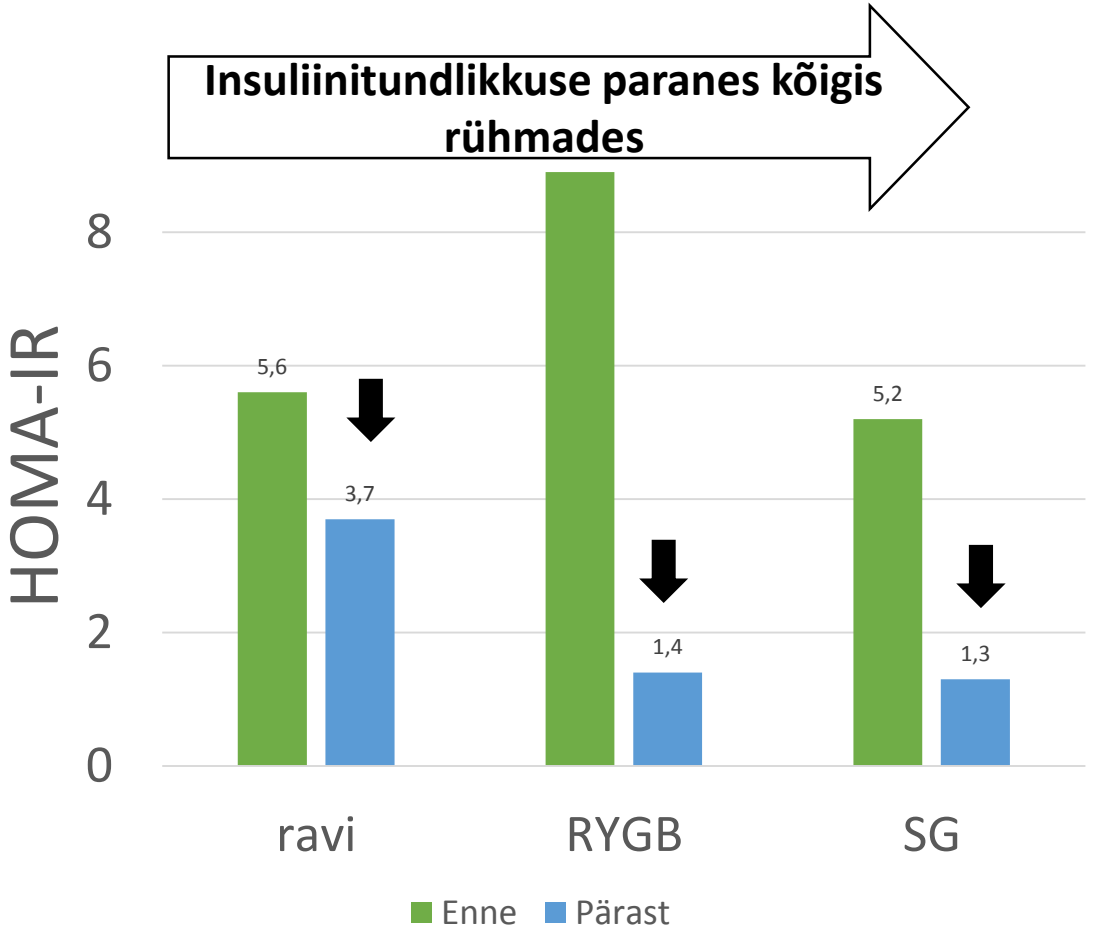
maost möödajuhtiv operatsioon (RYGB)

-29,4 kg

mao vertikaalne resektsioon (SG)

-25,1 kg

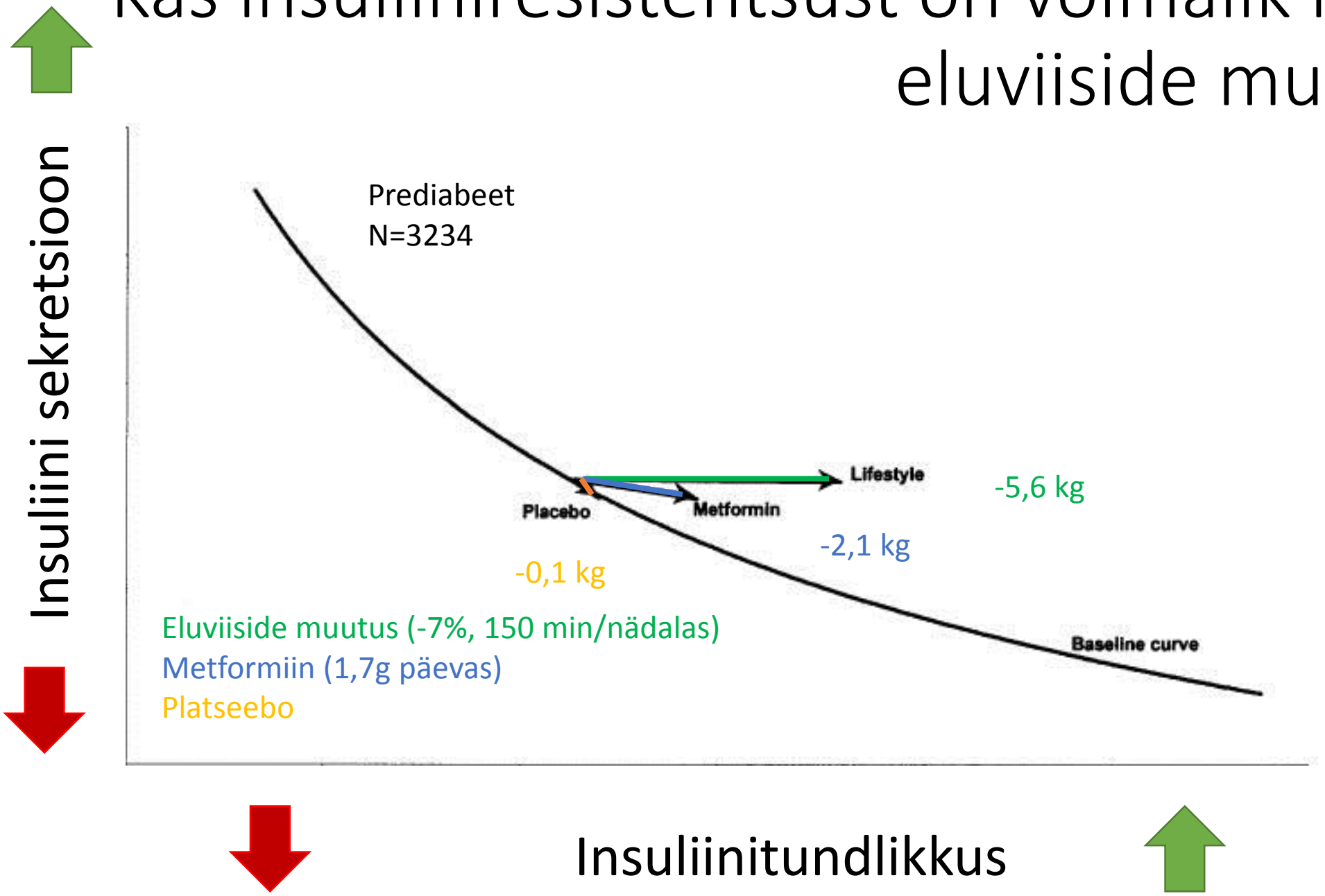
-5,4 kg



Schauer jt, NEJM 2012, 2017

the Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE) trial

Kas insuliiniresistentsust on võimalik mõjutada eluviiside muutmisega



Kitabchi jt, DIabetes 2005
The Diabetes Prevention Program (DPP)

Kas insuliinsensitivuse mõjutamisest on kasu?

Look AHEAD

- Kas kaalulangetamine läbi elustiilimuutuse vähendab haigestumist ja suremust
- N = 5145 (18% erinevus gruppide vahel)
- DM2 + KMI ≥ 25 kg/m2
- vanuses 45-75 a
- kehakaaluga < 160 kg

Faas 1 (1. aasta)
4 kontakti-> 2 kontakti kuus
Eesmärgiks kaalulangus 7-10%
Füüsiline aktiivsus 175 min/nädalas
Kaloraaz 1200-1800 Kcal/päevas

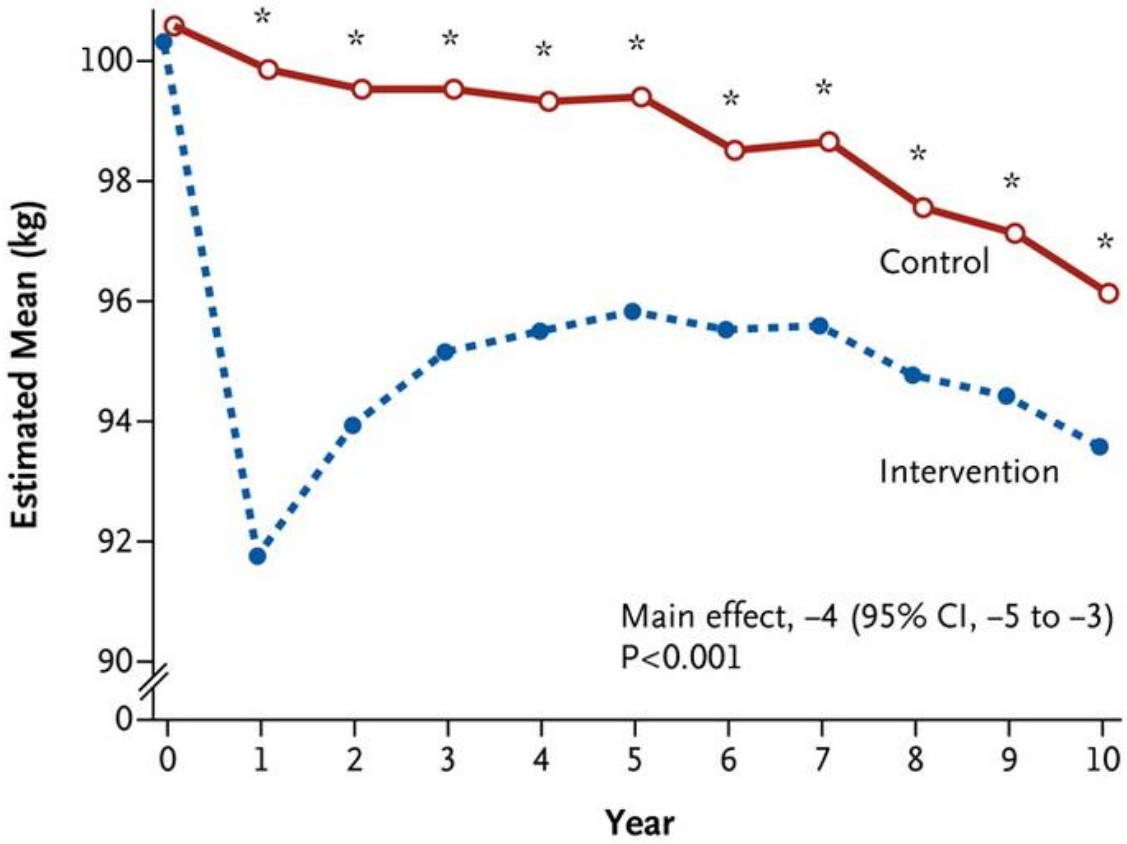
Faas 2 (2.-4. aasta)
2 kontakti kuus

Faas 3 (5. – 14. aasta)
1-2 kontakti kuus

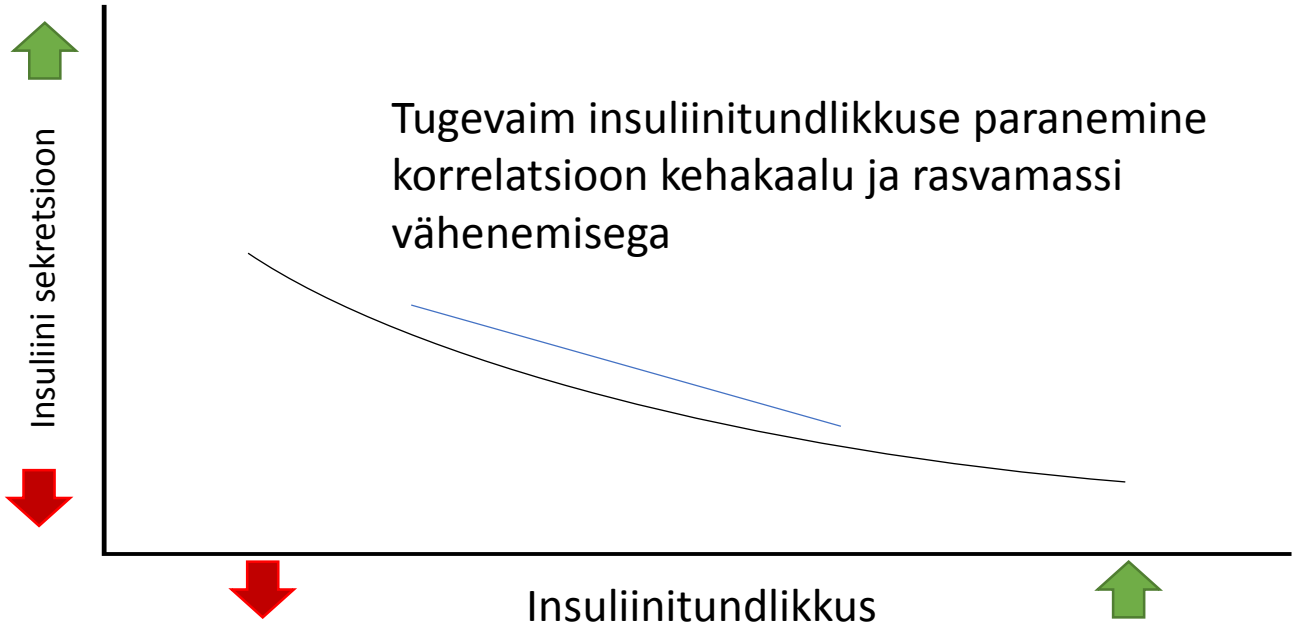
The Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 2013;369:145-154.

Look AHEAD – 10 aasta tulemused

Kehakaal



Pärast 1. aastat

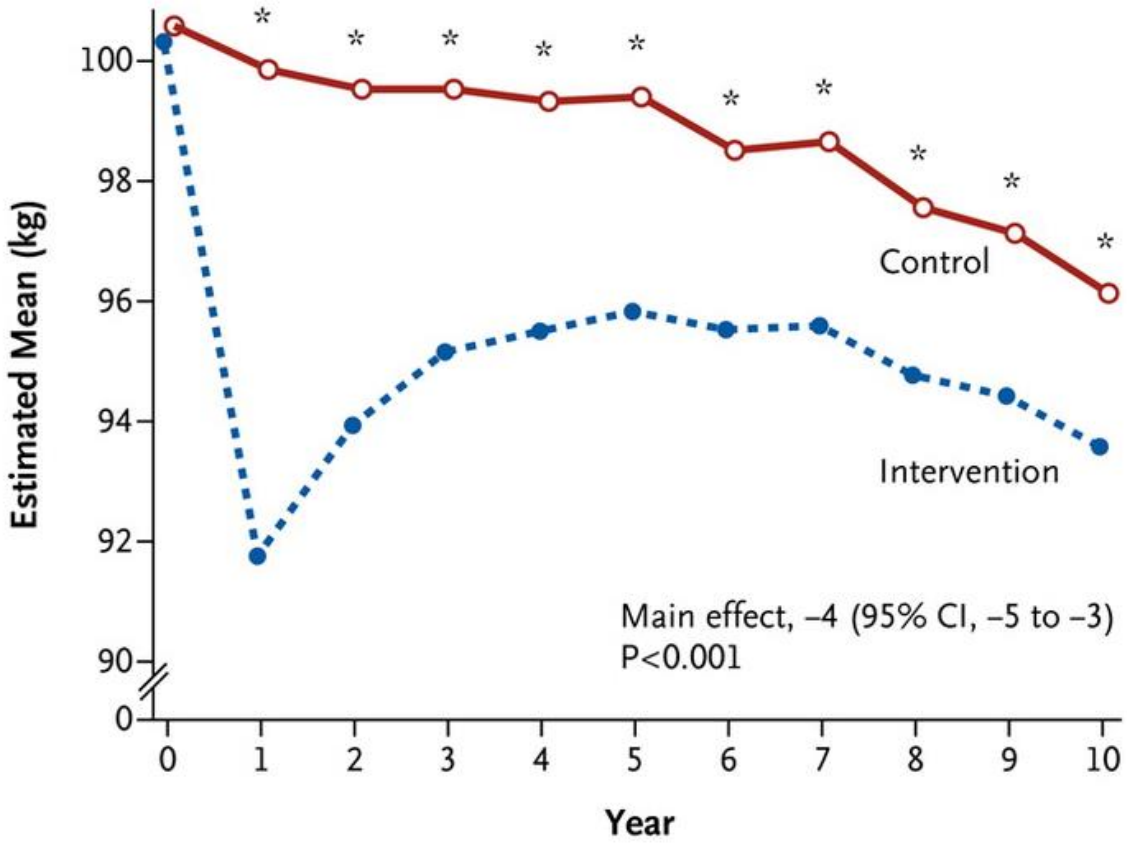


The Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 2013;369:145-154.

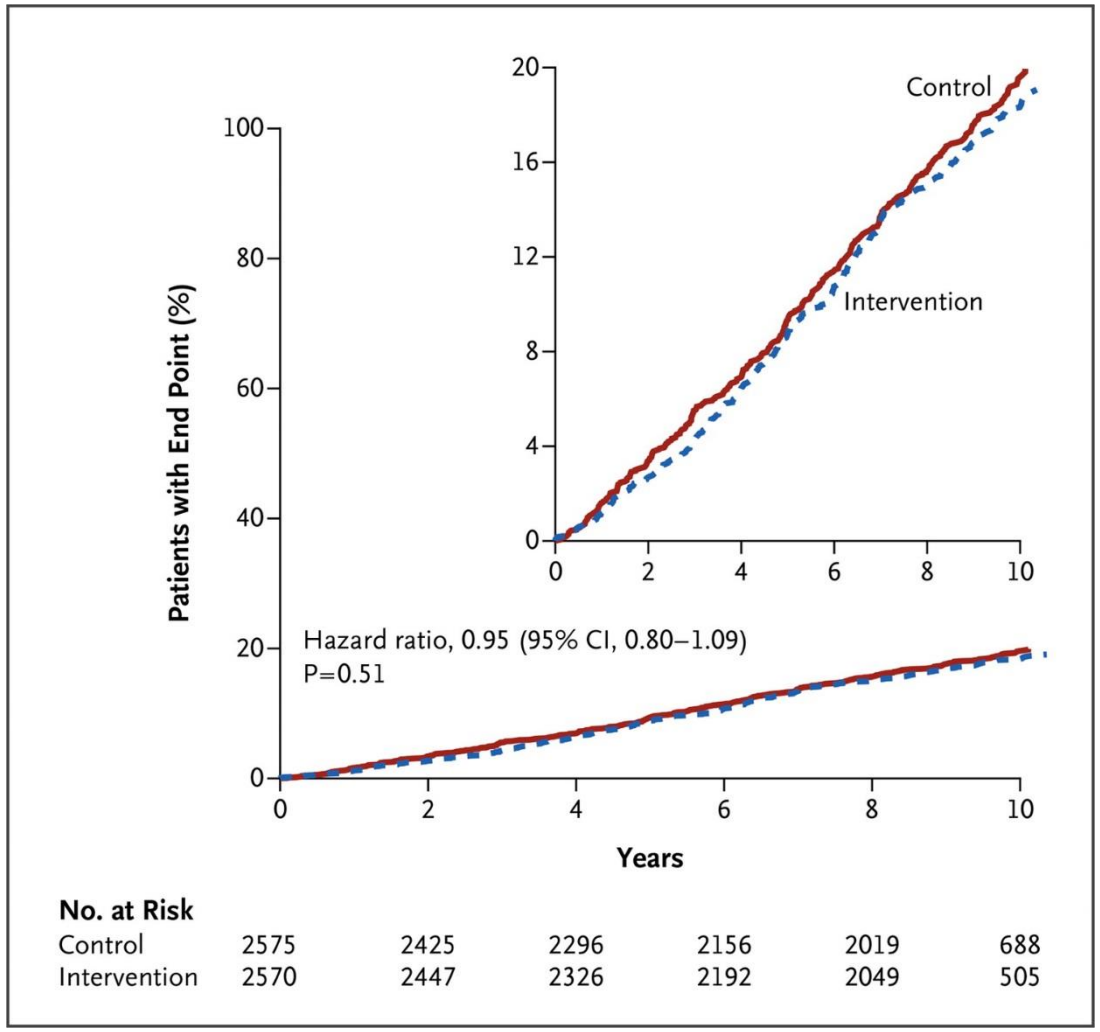
Albu jt, Diabetes 2010

Look AHEAD – 10 aasta tulemused

Kehakaal



Esmane tulemusnäitaja (MACE4)

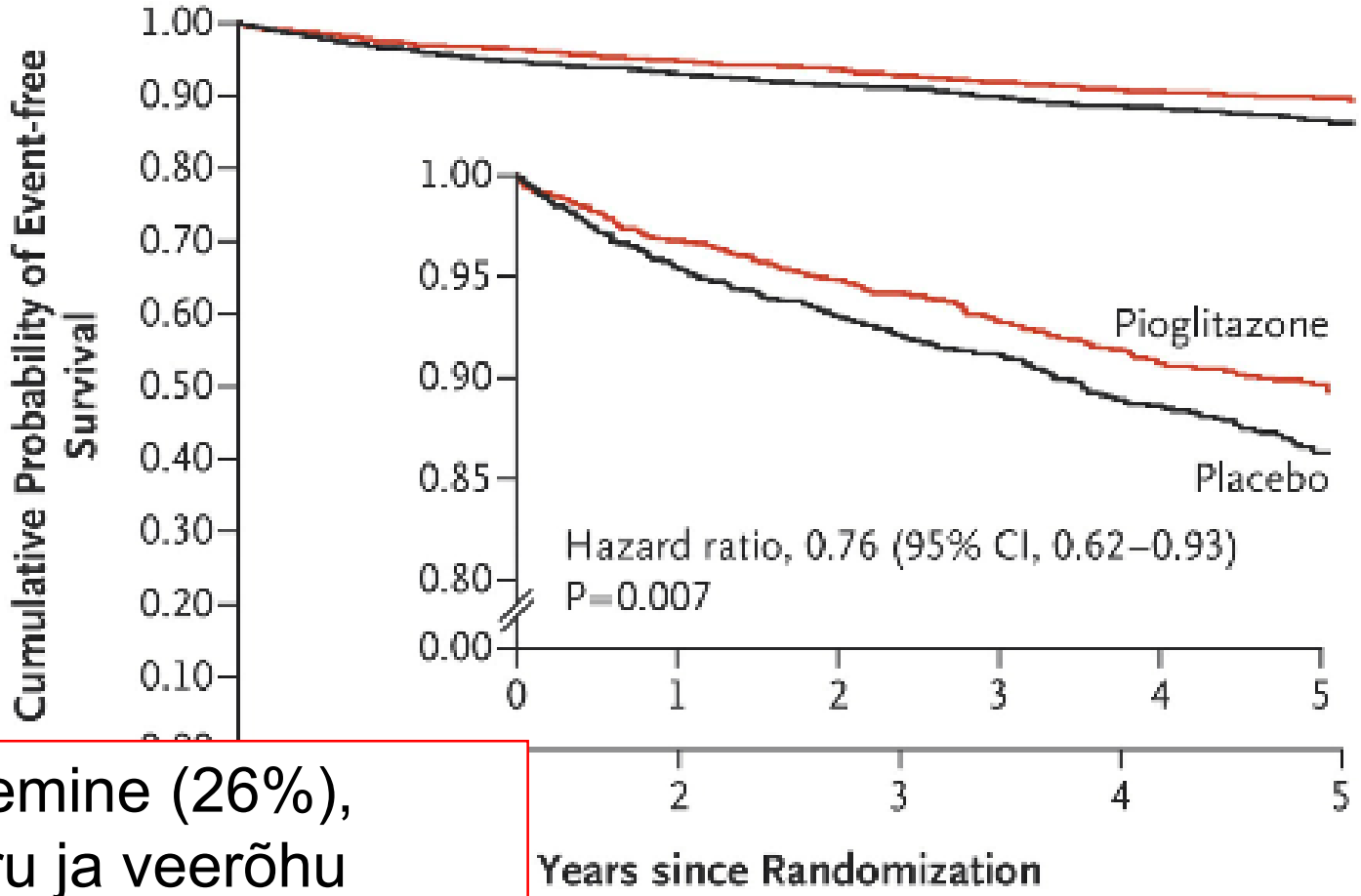


The Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 2013;369:145-154.

Kas insuliinsensitivuse mõjutamisest on kasu?

Pioglitasoon (IRIS)

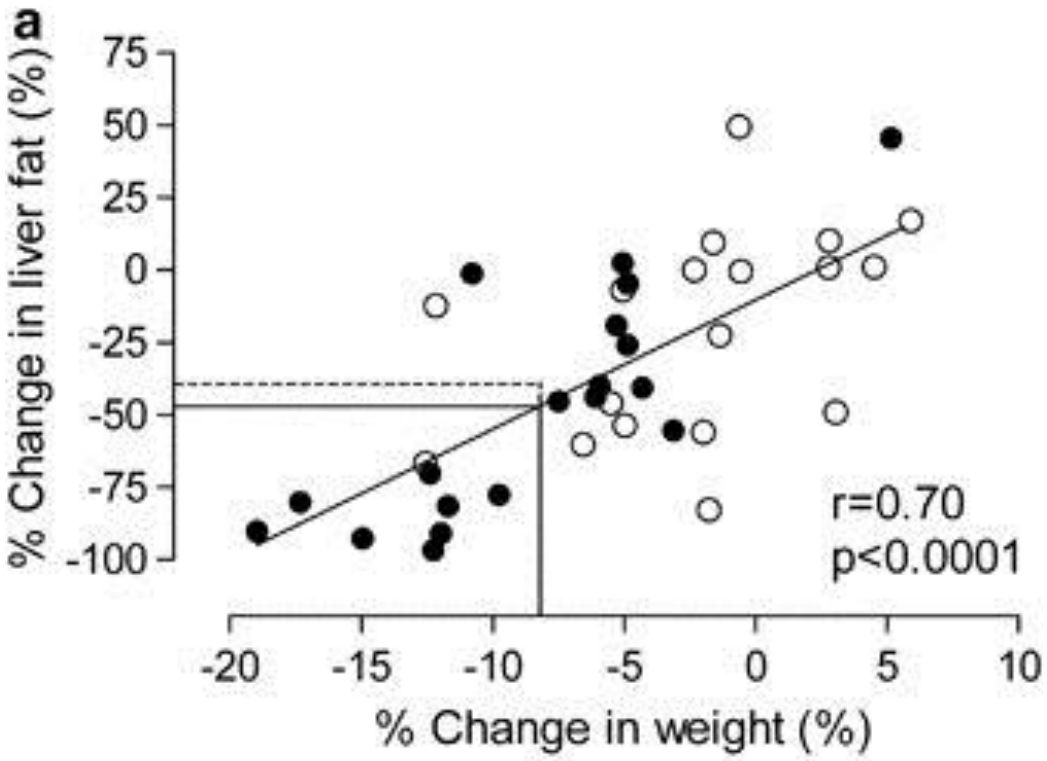
- Isheemiline insult või TIA
  - Insuliinresistentsus
- Esmane tulemusnäitaja: insult või infarkt
- Jälgimisperiood 4,8 aastat
- n=3876



Peamine mõjutav faktor oli HDL alanemine (26%), väiksem mõju oli CRV, TG, veresuhkru ja veerõhu alanemisel (<15%), seletades kokku 43% erinevusest. Insuliintundlikkuse paranemise mõju ei õnnestunud kinnitada.

Kernan et al., NEJM 2016

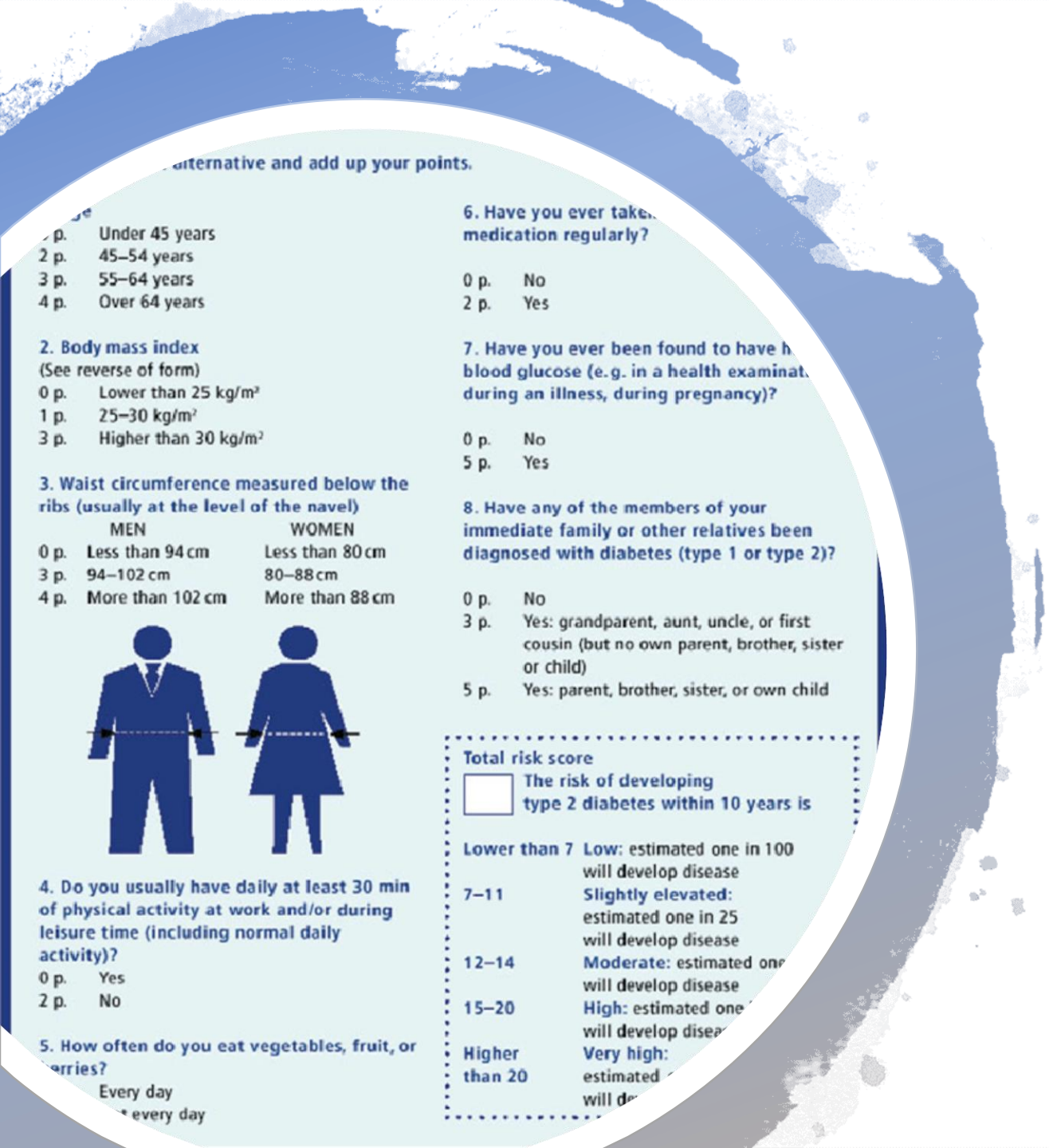
Insuliinitundlikkuse peamiseks mõjutajaks on rasvasisaldus maksas



- 8 kg (9%)kehakaalu alanemine 2. tüüpi diabeediga patsientidel suurendas oluliselt insuliinitundlikkust
- Insuliinitundlikkuse mõjutajaks oli maksa insuliinitundlikkuse paranemine

Juba tagasihoidliku kehakaalu alanemise korral suur mõju maksa rasvasisaldusele

Bergholm jt., Int J Obes (Lond). 2013
Petersen jt, Diabetes. 2005



alternative and add up your points.

p. Under 45 years
2 p. 45–54 years
3 p. 55–64 years
4 p. Over 64 years

2. Body mass index
(See reverse of form)
0 p. Lower than 25 kg/m²
1 p. 25–30 kg/m²
3 p. Higher than 30 kg/m²

3. Waist circumference measured below the ribs (usually at the level of the navel)

	MEN	WOMEN
0 p.	Less than 94 cm	Less than 80 cm
3 p.	94–102 cm	80–88 cm
4 p.	More than 102 cm	More than 88 cm

4. Do you usually have daily at least 30 min of physical activity at work and/or during leisure time (including normal daily activity)?
0 p. Yes
2 p. No

5. How often do you eat vegetables, fruit, or berries?
Every day
every day

6. Have you ever take medication regularly?
0 p. No
2 p. Yes

7. Have you ever been found to have h blood glucose (e.g. in a health examinat during an illness, during pregnancy)?
0 p. No
5 p. Yes

8. Have any of the members of your immediate family or other relatives been diagnosed with diabetes (type 1 or type 2)?
0 p. No
3 p. Yes: grandparent, aunt, uncle, or first cousin (but no own parent, brother, sister or child)
5 p. Yes: parent, brother, sister, or own child

Total risk score
The risk of developing type 2 diabetes within 10 years is

Lower than 7	Low: estimated one in 100 will develop disease
7–11	Slightly elevated: estimated one in 25 will develop disease
12–14	Moderate: estimated one will develop disease
15–20	High: estimated one will develop disea
Higher than 20	Very high: estimated will de

Mida teha?

Hinda….

1. Vanus

0 p. <45 aastat

2 p. 45-54 aastat

3 p. 55-64 aastat

4 p. > 64 aastat

2. Kehamassiindeks

0 p. <25 kg/m^2

1 p. 25-30 kg/m^2

3 p. >30 kg/m^2

3. Vööümbermõõt

0 p. <94 cm / <80 cm

3 p. 94-102 cm / 80-88 cm

4 p. > 102 cm / >88 cm

4. Kas Te vabal ajal või tööl treenite või olete füüsiliselt aktiivne vähemalt 30 minutit päevas enamikel päevadel?

0 p. Jah

2 p. Ei

5. Kui sageli Te sööte aed- ja puuvilju või marju?

0 p. Iga päev

1 p. Mitte iga päev

6. Kas Te olete kunagi kasutanud vererõhku alandavaid ravimeid?

0 p. Ei

2 p. Jah

7. Kas arst või mõni teine tervishoiutöötaja on Teile kunagi (tervisekontrollil, haiguse või raseduse ajal) öelnud, et Teie veresuhkruväärtus on suur või suurenenud?

0 p. Ei

5 p. Jah

8. Kas kellelgi Teie perekonnaliikmetest on diagnoositud suhkurtõbe?

0 p. Ei

3 p. Jah: vanavanem, onu, tädi, onutütar või täditütar (kuid mitte ema, isa, õde, vend või enda laps)

5 p. Jah: bioloogiline isa või ema, õde, vend või enda laps

Teie risk haigestuda järgmise 10 aasta jooksul 2. tüüpi suhkurtõppe on:

FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score)

Punktide arv	Risk
<7	1 juhul 100-st
7-11	1 juhul 25-st
12-14	1 juhul 6-st
15-20	1 juhul 3-st
>20	1 juhul 2-st

2. tüüpi diabeedi sõelumisel täiskasvanud ja ülekaalulistel või rasvunud isikutel

- Metaboolne sündroom
  - sensitiivsus 75%
  - spetsiifilisus 55%
- FINDRISC (>13)
  - sensitiivsus 64%
  - spetsiifilisus 63%

<u>FINDRISC praktiliselt sama tähendusega, aga ühegi analüüsita</u>

Meijnikman jt, Diabetol Metab Syndr. 2018

Vali eesmärgid…. (kehakaalu alandamiseks)

- Kehakaalu langus vähemalt 3 – 5%
- Aktiivne liikumine vähemalt 30 minutit 5 päeva nädalas, pigem rohkem
- Päevas tarbitud kalorite piiramine N 1200 – 1500 kcal, M 1500 – 1800 kcal
- Dieedi järgitavus > makrotoitaineline koostis (Vahemere dieet?)
- Kas on olemas bariaatrilise kirurgia näidustus ja kas inimene soovib?
  - KMI ≥ 40 või KMI ≥35 + kaasuv haigus

Ei maksa unustada teisi KV riskifaktoreid – hüpertensioon, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia ja suitsetamine

Estruch jt, NEJM 2018

AHA/ACC/TOS Obesity Guideline 2013

Ravijuhend bariaatrilise patsiendi käsitlus enne ja pärast kirurgilist sekkumist 2016

Kokkuvõte

- Insuliinitundlikkuse määrab ära rasvkoe hulk – mida rohkem, seda vähem
- Rasvkoe hulka vähendavad meetodid (dieet ja füüsiline aktiivsus) suurendavad insuliinitundlikkust
- Kui (inimene) ise ei suuda, kaaluda bariaatrilist operatsiooni
- Insuliinitundlikkuse paranemisega seotud kardiovaskulaarse riski vähenemine on seotud traditsiooniliste riskifaktoritega
  - Kui kaalu alandada ei suuda, siis vähemalt kardiovaskulaarsed riskifaktorid kontrolli alla = tulemus on sama

Insuliinitundlikkuse ja kehakoostise seosed

„normaalne“

Tänan tähelepanu eest!