

О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима, І.Г. Черевко

ДО ПИТАННЯ ПРО ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ

Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського АМН України, Харків

ВСТУП

Добре відомо, що фізіологічні перебудови, притаманні статевому дозріванню, можуть ініціювати ранню клінічну маніфестацію “хвороб дорослих” в осіб, генетично до них схильних. Вуглеводний обмін перебуває у центрі перерозподілу ресурсів організму, від яких багато у чому залежить дотримання фізіологічних темпів дозрівання органів і систем. Тому відхилення у будь-якій ланці, що забезпечує підтримку гомеостазу глюкози, відображається на діяльності серцево-судинної, центральної нервової та репродуктивної систем організму. З часу першої публікації [1] перелік патологічних станів і нозологічних форм, у патогенезі яких резистентність до інсуліну відіграє важливу роль, зростає.

Індивідуальна чутливість до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози варіює у широких межах і залежить щонайменше на 50% від генетичних чинників і на 25% від вмісту вісцерального жиру в організмі та фізичної активності [2, 3]. Решта 25% чутливості до інсуліну людини припадають на поточний фізіологічний стан. Це було переконливо продемонстровано у спеціальних дослідженнях серед дітей і підлітків [4, 5]. Виявляється, що у нормі діти можуть зазнавати транзиторної інсулінорезистентності, що розвивається одразу після початку пубертата (II стадія за Таннер) та повертається до вихідного передпубертатного рівня на кінець пубертата (V стадія за Таннер). Пік зниження чутливості до інсуліну співпадає із III стадією у підлітків обох статей і є характерною відзнакою періоду статевого дозрівання як у здорових, так і хворих на діабет [6, 7]. Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що порушення толерантності до глюкози та клінічна маніфестація резистентності до інсуліну в молодому віці тісно пов'язані з надмірною масою тіла, що її мають понад 30% дитячого населення економічно розвинутих країн [8, 9]. З огляду на вищезазначене не викликає сумнівів

необхідність раннього виявлення осіб зі зниженою здатністю до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози як можливим чинником розвитку патологічних станів, асоційованих із синдромом інсулінорезистентності. Метою цього дослідження був аналіз причин варіативності чутливості до інсуліну у підлітків і визначення ролі деяких гормонів у розвитку інсулінорезистентності.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Аналіз проводили за результатами клініко-лабораторного обстеження 104 хлопчиків віком 11-17 років. До програми клінічного обстеження входили: оцінка фізичного розвитку (зріст, вага, індекс маси тіла), темпів статевого дозрівання (стадії пубертата за Таннер), вимірювання артеріального тиску, обстеження щитоподібної залози. Оцінку гормонального статусу проводили на підставі визначення у сироватці крові, відібраний натще:

- концентрації лептину (“Elisa-KIT, GRG Diagnostic”, Німеччина) та тиреотропіну (“Human”, Німеччина) методом імуноферментного аналізу на фотометрі “Humareader” (Німеччина);
- вмісту кортизолу (“ХОПІБОХ”, Білорусь) та імунореактивного інсуліну (“Immunotech”, Чехія) радіоімунологічним методом. Підрахунок радіоактивності здійснювали за допомогою лічильника Гамма-800 “Наркотест”.

Стан вуглеводного обміну оцінювали за глікемією. Концентрацію глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом (інтервал нормальних значень натще 3,3-5,5 ммоль/л). Чутливість до інсуліну оцінювали за індексом інсулінорезистентності HOMA-IR (homeostasis model assessment), розраховану згідно з D.R. Matthews et al. [10] за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{IPI (мкОД/мл)}] / 22,5.$$

Вихідними даними були IPI — базальний

рівень імунореактивного інсуліну у сироватці крові та глюкоза у плазмі крові натще.

Для проведення орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) брали зразки капілярної крові натще, а також через 30, 60, 90 і 120 хвилин після навантаження глюкозою у дозі 1,75 г/кг маси тіла, але не більше за 75 г.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета прикладних програм "Statgraphics Plus for Windows 3.0" (Manugistic Inc., США). Визначали основні статистичні характеристики варіаційного ряду: мінімальне ($X_{\min}$) та максимальне ($X_{\max}$) значення змінних, середнє арифметичне (M), стандартне відхилення від середнього (SD), медіану ряду (Me). Статистичні характеристики низки гормонів наведено у вигляді $M \pm SD$, математичні моделі наведено у вигляді формул лінійної апроксимації, а також графіків простої регресії [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз основних показників вуглеводного обміну у хлопчиків-підлітків виявив їх високу варіативність. Основні статистичні характеристики варіаційного ряду наведено у табл. 1.

Запропонована робоча гіпотеза стала теоретичним фундаментом пошуку та обґрунтування гормональних детермінант варіативності індивідуальної здатності до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози. Забезпечення рівня метаболізму, відповідного до поточних потреб організму, здійснюється завдяки гомеостазу глюкози в організмі. Три основні фізіологічні процеси задіяно у підтримці цього гомеоста-

зу: споживання екзогенної глюкози, інсулін-опосередковане засвоєння глюкози тканинами-мішенями та продукція ендогенної глюкози. Центральна регуляція цих процесів здійснюється гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalовою, ваго-інсулярною та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною системами. Зворотний зв'язок у ланцюзі саморегуляції обміну речовин та енергії в тканинах організму здійснюють адипоцитокіни [12]. Базальні рівні кортизолу, інсуліну, ТТГ і лептину адекватно відображають участь цих систем у регуляції вуглеводного обміну та можуть модифікувати молекулярні процеси, що складають феномен чутливості інсулінових рецепторів [13].

Системний підхід до аналізу взаємодії згаданих вище гормонів із показниками вуглеводного обміну та чутливості до інсуліну пояснив би розмаїття індивідуальних патернів гомеостазу глюкози у підлітковому віці. Як показних здатності до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози взяли індекс HOMA-IR як такий, що адекватно відображає цю властивість організму у дітей і підлітків [14]. За допомогою багатовимірної регресійної аналізу нами було проаналізовано внесок гормонів у варіативність індексу HOMA-IR. Статистичні характеристики моделей наведено у табл. 2.

Як видно з таблиці 2, математичну модель, що описує асоціацію індексу HOMA-IR із гормонами, які регулюють обмін речовин та енергії, представлено системою лінійних рівнянь (1 і 2) із точкою переламу у ділянці HOMA-IR = 3,9. Фактично, значення HOMA-IR = 3,9 роз-

Таблиця 1

Статистичні характеристики показників вуглеводного обміну

Показник вуглеводного обміну	N	$X_{\min}$	$X_{\max}$	M	Me	SD
ІРІ, мкОД/мл	104	1,0	133,2	25,5	23	17,67
Глюкоза, ммоль/л	104	3,0	9,0	4,71	4,8	1,05
HOMA-IR	104	0,2	36,1	5,17	4,55	3,85

Таблиця 2

Модель участі гормонів у модифікації чутливості до інсуліну у хлопчиків-підлітків
(багатовимірний регресійний аналіз)

Показник вуглеводного обміну	N	$X_{\min}$	$X_{\max}$	M	Me	SD
ІРІ, мкОД/мл	104	1,0	133,2	25,5	23	17,67
Глюкоза, ммоль/л	104	3,0	9,0	4,71	4,8	1,05
НОМА-ІR	104	0,2	36,1	5,17	4,55	3,85

діляє вибірку наших пацієнтів на дві групи. Перша група — підлітки з НОМА-ІR < 3,9, характеризувалися надмірною масою тіла, мали транзиторно підвищений артеріальний тиск, дифузний нетоксичний зоб I-II ступеня, затримку статевого розвитку, гінекомастію та стрії. Чутливість тканин до інсуліну у них знижувалася разом зі зростанням вмісту кортизолу ($360,9 \pm 260,6$ нмоль/л) і ТТГ ($2,83 \pm 1,17$ мОД/л). Рівень інсуліну та глюкози натще варіювали, але не перевищували верхньої межі норми: імунореактивний інсулін — $13,1 \pm 6,23$ мкОД/мл і глюкоза — $4,64 \pm 1,19$ ммоль/л. Друга група — підлітки з НОМА-ІR = 3,9, мали надмірну масу тіла або ожиріння різного ступеня, стало підвищений систолічний і діастолічний артеріальний тиск, нормальні або прискорені темпи статевого розвитку, дифузний нетоксичний зоб II ступеня та стрії. Чутливість до інсуліну у цих підлітків знижувалася пропорційно росту концентрації кортизолу ($434 \pm 197,6$ нмоль/л) та

лептину ($40 \pm 30,59$ мкг/л). Базальний рівень глюкози утримувався у межах норми за рахунок підвищення вмісту інсуліну: глюкоза — ($4,75 \pm 0,98$ ммоль/л) та ІРІ — ($32,69 \pm 18,2$ мкОД/мл). У хворих цієї групи були клінічні та параклінічні ознаки резистентності до інсуліну.

Слід відзначити, що знайдене у ході системного аналізу значення індексу НОМА-ІR = 3,9 співпадає з даними літератури [15] та може розглядатись як діагностичний критерій розвитку інсулінорезистентності у підлітковому віці. Детальний аналіз продемонстрував, що ефекти лептину на формування резистентності до інсуліну залежать від його базальної концентрації у крові. На рис. 1 показано, що рівень глюкози натще статистично значуще знижується ($p < 0,01$) аж до концентрації лептину 37,7 мкг/л і утримується за рахунок гранично високого рівня інсуліну у крові. Гіперінсулінемія розвивається, починаючи з концентрації лептину понад 37,7 мкг/л (рис. 2).

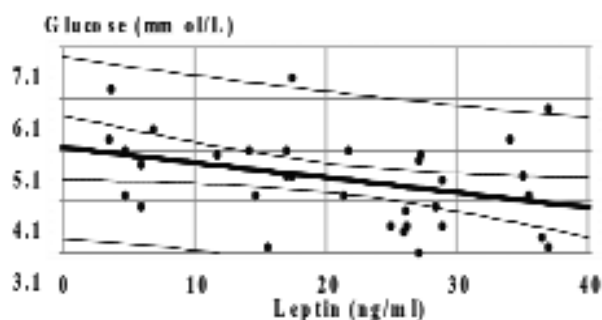


Рис. 1. Графік залежності рівня глікемії натще від концентрації лептину у крові.

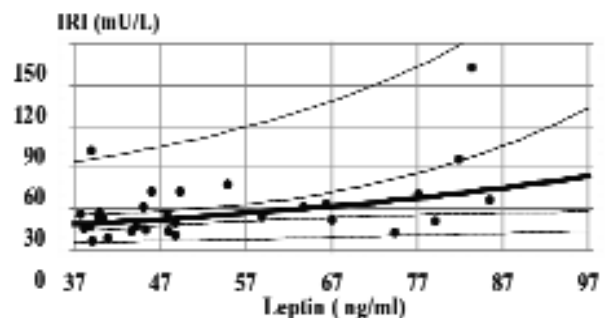


Рис. 2. Графік залежності рівня інсуліну від концентрації лептину у крові.

Далі проводили системний аналіз впливу гормонів на розвиток вибіркової резистентності до інсуліну тканин-мішеней. Як було показано низкою авторів, динаміка постпрандального засвоєння глюкози відображає чутливість до інсуліну різних тканин-мішеней [16]. Так, ділянка кривої ОТТГ, що відповідає інтервалу у 30-60 хвилин, відображає чутливість до інсуліну гепатоцитів, а ділянка кривої 60-120 хвилин відповідає цілковитому пригніченню ендогенної продукції глюкози гепатоцитами та постпрандальному засвоєнню екзогенної глюкози м'якими. Отже, що вищий рівень глюкози на 30-60-й хвилинах ОТТГ, то більша резистентність до інсуліну гепатоцитів. Що вищий рівень глюкози на 120-й хвилині ОТТГ, то вища резистентність до інсуліну скелетних м'язів.

Виявлене нами в обстежених підлітків значне розмаїття форм глікемічних кривих в оральному тесті толерантності до глюкози стало передумовою до проведення аналізу тканиноспецифічної резистентності до інсуліну. Статистичні показники глікемії на етапах ОТТГ наведено у табл. 3.

У наших дослідженнях ми виявили позитивну кореляцію ($r = 0,40$; $p < 0,01$) базального рівня кортизолу з рівнем глюкози на 60-й хвилині ОТТГ і тісний зв'язок ($r = 0,70$; $p < 0,01$) між рівнем глюкози на 120-й хвилині ОТТГ і базальною кон-

центрацією лептину у крові. Графіки залежності глікемії на етапах ОТТГ від базального рівня кортизолу та лептину наведено на рис. 3 і 4.

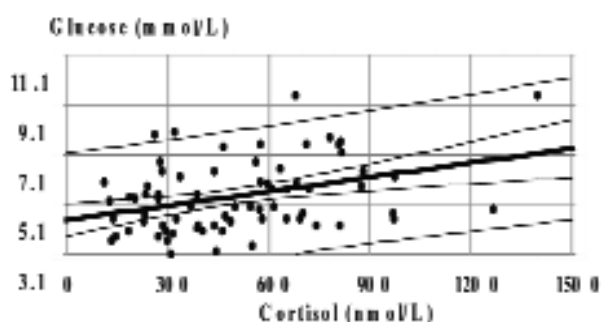


Рис. 3. Крива залежності рівня глюкози на 60-й хв. ОТТГ від базального рівня кортизолу у крові.

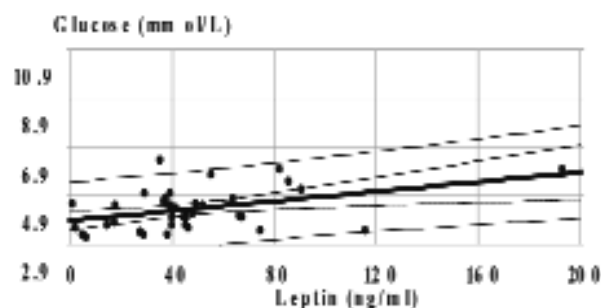


Рис. 4. Крива залежності рівня глюкози на 120-й хв. ОТТГ від базального рівня лептину у крові.

Таблиця 3

Статистичні показники глікемії на етапах орального тесту толерантності до глюкози

Етап ОТТГ	Група (осіб)	$X_{\min}$ (ммоль/л)	$X_{\max}$ (ммоль/л)	M (ммоль/л)	Mc (ммоль/л)	SD (ммоль/л)
Базальний рівень глюкози	68	3,1	6,8	4,41	4,3	0,85
На 30-й хвилині ОТТГ	68	3,3	16,4	6,05	5,6	1,98
На 60-й хвилині ОТТГ	68	3,1	8,5	5,01	4,75	1,18
На 90-й хвилині ОТТГ	68	3,0	7,6	4,74	4,5	1,02
На 120-й хвилині ОТТГ	68	2,9	8,3	4,24	4	1,01

Отже, було показано, що гормональний статус багато в чому визначає загальну чутливість організму до інсуліну. Наші результати підтвердили вже відомі факти того, що гормони вибірково впливають на інсулін-опосередковане засвоєння глюкози різними тканинами: кортизол підвищує бар'єр чутливості гепатоцитів до переходу з ендogenous на екзогенне забезпечення глюкозою, а лептин у високих концентраціях пригнічує процеси фосфорилування протеїнкіназ, перешкоджаючи швидкому інсулін-опосередкованому засвоєнню екзогенної глюкози міоцитами та адипоцитами [17].

ВИСНОВКИ

1. У період інтенсивного фізичного та статевого розвитку можуть відбуватися різні за своєю спрямованістю та фізіологічним сенсом зміни здатності тканин-мішеней до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози. Будь-які генетичні або функціональні модифікації ланок вуглеводного обміну тягнуть за собою перебудову гормональної регуляції підтримання гомеостазу глюкози.
2. Найхарактернішими для вродженої та/або набутої резистентності до інсуліну є: гіперінсулінемія, гіперлептинемія, гіперкортизолемія, гіпотиреоз. Саме ці гормональні зсуви можуть бути підґрунтям клінічного симптомокомплексу, званого метаболічним синдромом.
3. Рання діагностика та лікування проявів метаболічного синдрому у молодому віці може попередити багато тяжких наслідків резистентності до інсуліну у зрілому віці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol.37. — №12. — P. 1595-1607.
2. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiological Review*. — 1995. — Vol.75. — №3. — P. 473-486.
3. Reaven G.M., Abbasi F., McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease // *Recent Progress in Hormone Research*. — 2004. — P. 207-223.
4. Caprio S, Plewe G, Diamond MP and all. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin

- sensitivity. // *J. Pediatrics*. — 1989. — Vol.114. — №6. — P. 963-967.
5. Bloch C.A., Clemons P., Sperling M.A. Puberty decreases insulin sensitivity // *J. Pediatrics*. — 1987. — Vol.110. — №3. — P. 481-487.
6. Moran A., Jacobs D.R., Steinberger J., and all. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children // *Diabetes*. — 1999. — Vol.48. — No.10. — P. 2039-2044.
7. Goran M.I., Gower B.A. Longitudinal Study on Pubertal Insulin Resistance // *Diabetes*. — 2001. — Vol.50. — P. 2444-2450.
8. Lee J.M., Megumi J., Okumura M.J., Matthew M., Davis M.M. and oth. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol.29. — P. 2427-2432.
9. Sinha R., Fisch G., Teague B., and oth. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity // *N. Engl J Med*. — 2002. — Vol.346. — №11. — P. 802—810.
10. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., and oth. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. — 1985. — Vol.28. — P. 412-419.
11. Freedman D.A. *Statistical Models: Theory and Practice* / Cambridge University Press, 2005. — 414 p.
12. Ahima R.S., Qi Y., Singhal N.S., and oth. Brain adipocytokine action and metabolic regulation // *Diabetes*. — 2006. — Vol.55. — Supl.2. — P. 145-154.
13. Haring H. U. Pathogenesis of type II diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure? // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. — 1999. — Vol.107. — Supl.2. — S. 17-S23.
14. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek E., Yazc C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents // *Pediatrics*. — 2005. — Vol.115. — №4. — P. 500-503.
15. Joyce M. Lee, Megumi J. Okumura, Matthew M. Davis, William H. Herman, and James G. Prevalence and Determinants of Insulin Resis-

- tance Among U.S. Adolescents: A population—based study // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol.29. — №11. — P. 2427-2432.
16. Abdul—Ghani M.A., Matsuda M., Balas B., and DeFronzo R. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol.30. — №1. — P. 89-94.
17. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes / Perez C., Fernandez-Galaz C., Fernandez-Agullo T., Arribas C. and all. // *Diabetes.* — 2004. — Vol.53. — P. 347-353.

РЕЗЮМЕ

**К вопросу о формировании
инсулинорезистентности в
подростковом возрасте**

О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима, И.Г. Черевко

Проведен системный анализ влияния ряда гормонов на чувствительность к инсулину у мальчиков-подростков 11-17 лет. Определено значение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR = 3,9, которое разделяет выборку испытуемых на чувствительных и резистентных к инсулину индивидуумов. Показано избирательное влияние гормонов на инсулин-опосредо-

ванное усвоение глюкозы различными тканями: кортизол повышает барьер чувствительности гепатоцитов, а лептин в высоких концентрациях ингибирует постпрандиальное усвоение глюкозы миоцитами и адипоцитами.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, индекс HOMA-IR, кортизол, лептин, мальчики-подростки.

SUMMARY

**About the issue on resistance formation
during puberty**

O. Khyzhnyak, T. Sulima, I. Cherevko

System analysis of some hormonal effects on insulin sensitivity in adolescent boys of 11-17 ages was done. It was determined that insulin resistance index HOMA-IR=3.9 divides sample on sensitive and resistant to insulin individuals. It was shown selective effects of some hormones on insulin-stimulated glucose disposal by target tissues: cortisol increases threshold of hepatocytes sensitivity; high concentration of leptin inhibites postprandial glucose uptake by muscles and adipose tissue.

Key words: insulin resistance, index HOMA-IR, cortisol, leptin, adolescent boys.

Дата надходження до редакції 26.02.08 р.