

10. Gloyd A. L. // Hum. Mutat. — 2003. — Vol. 22. — P. 353–362.
11. Hattersley A. T., Beards F., Ballantyne E. et al. // Nat. Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 268–270.
12. Jian Yu Xu, Qing Hong Dan, Vivian Chan et al. // Eur. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 13. — P. 422–427.
13. Lenderman H. // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 648.
14. Massa O., Meschi F., Cuesta-Munoz A. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 898–905.
15. Miller S. P., Anand G. R., Karschnia E. J. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 1645–1651.
16. Schnyder S., Mullis P., Ellard S. et al. // Swiss. Med. Wkly. — 2005. — Vol. 135. — P. 352–356.
17. Spyer G., Hattersley A. T., Sykes J. E. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P. 240–241.
18. Tattersall R. B. // Quart. J. Med. — 1974. — Vol. 43. — P. 339–357.
19. Tattersall R. B., Fajans S. S. // Diabetes. — 1975. — Vol. 24. — P. 44–53.

Поступила 12.01.09

© О. В. ВАСЮКОВА, А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2009

УДК 616-056.257-053.2-07:616.153.45

О. В. Васюкова, А. В. Витебская

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ: СПОРНОСТЬ ОЦЕНКИ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Москва

Отсутствие нормативов, стандартизированных с учетом возраста и пола, остается основной проблемой, с которой сталкиваются исследователи при изучении инсулинорезистентности у детей.

В данной работе проведено сравнительное изучение индексов инсулинорезистентности (ИР) у 63 детей и подростков с простым (конституционально-экзогенным) ожирением.

Авторами продемонстрирована низкая воспроизводимость индивидуальных базальных значений инсулина (не более 26% согласно корреляционному анализу по Пирсону). Показан ограничительный характер оценки ИР с помощью расчетных индексов, вычисляемых по концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы натощак: 40% детей и подростков с ожирением не имели соответствия базальных индексов ИР с результатами стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), что могло привести к диагностической ошибке — как в сторону "гипердиагностики" (у 12% пациентов), так и "гиподиагностики" (18% детей). Согласно результатам данной работы, в оценке инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают значения стимулированного выброса инсулина и индекса Matsuda, определяемые по данным ОГТТ.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, индексы инсулинорезистентности.

O. V. Vasyukova, A. V. Vitebskaya

INSULIN RESISTANCE IN OBESE CHILDREN: DEBATE ON ASSESSMENT

Institute of Pediatric Endocrinology, Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

No age- and gender-adjusted criteria remain to be a main problem the investigators face when studying insulin resistance in children. This paper compares insulin resistance (IR) indices in 63 children and adolescents with simple (constitutionally exogenous) obesity.

The authors demonstrated a low reproducibility of individual baseline values of insulin (not more than 26% as shown by Pearson's correlation analysis). Estimation of IR by means of the design indices calculated from the fasting concentration of immunoreactive insulin and glucose: 40% of obese children and adolescents had no fit of baseline IR indices with the results of an oral glucose tolerance test (OGTT), which may result in a diagnostic error - both hyperdiagnosis (in 12% of patients) and hypodiagnosis (18% of children). According to the results of this study, the values of stimulated insulin release and the Matsuda index, which were determined from the OGTT data, are of the highest diagnostic value in the assessment of insulin resistance in obesity in children and adolescents.

Key words: obesity, insulin resistance, insulin resistance indexes.

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что ожирение у детей — повсеместная проблема, требующая активного вмешательства с целью профилактики развития осложнений — сахарного диабета, раннего атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, бесплодия.

Вместе с тем очевидно, что не всегда ожирение бывает осложненным, т. е. характеризуется наличием дислипидемии, артериальной гипертензии,

нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности (ИР).

Отсутствие нормативов, стандартизированных с учетом возраста и пола, остается основной проблемой, с которой сталкиваются исследователи при изучении ИР у детей.

Инсулинорезистентность — нарушение действия инсулина и реакции на него инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

Основные вопросы, связанные с определением ИР у детей, — как к ней относиться и как ее оценивать. Общее ошибочное мнение состоит в том, что ИР сама по себе исключительно вредна. ИР играет важную роль в различных процессах, включая физиологические, патологические и лекарственно-

Информация для контактов:

Васюкова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: 8-499-126-27-60, факс: 8-499-124-02-66
E-mail: ovasyukova@yandex.ru

индуцированные состояния. Однако при некоторых состояниях ИР оказывает благоприятное влияние. Такова, например, физиологическая пубертатная ИР.

Среди всех патологических состояний, связанных с развитием ИР и гиперинсулинемии у детей, первое место занимает ожирение; к другим хорошо известным в педиатрической практике относятся синдром поликистозных яичников, преждевременное адrenaрхе и редкие синдромы ИР [22].

"Золотым стандартом" диагностики ИР являются эугликемический и гипергликемический клэмп, а также внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ) с частыми заборами крови, оцениваемый с помощью минимальной модели Бергмана [4–6]. Данные методы были разработаны для взрослых пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, однако существуют и модифицированные протоколы для проведения подобных исследований у детей [9, 24]. К сожалению, эти тесты неприменимы в повседневной практике, так как они весьма продолжительны, дорогостоящи и инвазивны, требуют специально обученного медицинского персонала и сложной статистической обработки результатов.

Для упрощения диагностики ИР в течение многих лет ведется поиск расчетных индексов, вычисляемых по концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и глюкозы натощак. Наиболее популярными среди них на сегодняшний день являются индекс НОМА (Homeostatis model assessment — метод оценки гомеостатической модели), вычисляемый как произведение концентраций глюкозы и инсулина, деленное на 22,5 [16]; отношение глюкозы к инсулину, часто называемое в русскоязычной литературе индексом Caro [7], а также индекс Quicki (quantitative insulin sensitivity check index — индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности), рассчитываемый как сумма логарифмов глюкозы и инсулина в -1 -й степени [12]. Все эти математические формулы разработаны эмпирически, неоднократно доказана их высокая корреляция с результатами клэмпа и минимальной модели.

Работы по изучению данных индексов в детском возрасте малочисленны, а результаты их нередко противоречивы. Например, показано, что у детей и подростков следует подозревать ИР, если индекс НОМА-ИР более 3,2 [13], а индекс Caro не превышает 0,3 [8]. И вместе с тем исследования последних лет продемонстрировали низкую корреляцию показателей НОМА-ИР, Caro и Quicki с результатами клэмпа и ВГТТ, как у детей допубертатного возраста, так и в период полового созревания, что ограничивает использование этих методов в данной возрастной группе [4, 6, 20, 25].

В качестве альтернативного метода диагностики ИР у детей в литературе обсуждается пероральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением индекса Matsuda [15]. Данный индекс был предложен М. Matsuda и R. De Fronzo. Он включает показатели, характеризующие чувствительность тканей к инсулину как натощак (что, по мнению авторов, в большей степени характеризует чувстви-

тельность ткани печени к действию инсулина), так и при нагрузке глюкозой (что отражает чувствительность периферических тканей к инсулину). Диапазон возможных значений — от 0 до 12 баллов, наибольшие значения индекса соответствуют наилучшей чувствительности тканей к инсулину. У детей доказана высокая корреляция этого индекса с результатами клэмпа и ВГТТ, а следовательно его большая значимость по сравнению с индексами, определяемыми по уровню ИРИ натощак. По данным литературы, у детей и подростков с ожирением и хорошей чувствительностью к инсулину индекс Matsuda соответствует $3,4 \pm 0,1$ балла, а у лиц с низкой чувствительностью — $1,01 - 1,82 \pm 0,2$ балла [15, 26].

В данной работе проведено сравнительное исследование индексов ИР у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены 63 пациента (30 мальчиков и 33 девочки) в возрасте $12,5 \pm 2,8$ ($5,9 - 17,5$) года, с простым (конституционально-экзогенным) ожирением — стандартное отклонение от среднего (standart deviation score — SDS) индекса массы тела (ИМТ) $3,2 \pm 0,6$ ($2,2 - 4,75$), 1–5-й стадией полового развития по Таннеру.

Антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ) оценивали индивидуально с учетом пола и возраста пациента, они представлены в виде SDS. Диагностическим критерием ожирения считали SDS ИМТ $> 2,0$, согласно рекомендациям ВОЗ [22]. Оценка полового развития проводилась согласно классификации Таннера (1968).

Определение ИРИ проводили автоматизированной системой AutoDelfia фирмы "Wallac", глюкозы — ферментативным способом на биохимическом анализаторе Spectrum II ("Abbott", США).

Секрецию инсулина оценивали по результатам стандартного ОГТТ с глюкозой из расчета $1,75$ г/кг, но не более 75 г сухого вещества. Тест проводили в утреннее время, предшествовавший ему период голодания составлял $12 - 14$ ч. В течение 3 дней до проведения пробы пациентам были рекомендованы прием пищи с содержанием углеводов не менее $250 - 300$ г/сут и обычная физическая активность. В день проведения ОГТТ всем пациентам устанавливали внутривенный катетер. Исследование концентраций ИРИ и глюкозы в крови проводили натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Стимулированную секрецию инсулина оценивали по среднему уровню ($ИРИ_{\text{сред.}}$) и максимальному выбросу ($ИРИ_{\text{макс.}}$) инсулина в ходе ОГТТ. Для оценки ИР по значениям ИРИ и глюкозы натощак рассчитывали индексы НОМА-ИР, Caro и Quicki, а по результатам ОГТТ — индекс Matsuda:

$$\text{НОМА-ИР} = (ИРИ_0 \cdot Гл_0) / 22,5,$$

$$\text{Caro} = Гл_0 / ИРИ_0,$$

$$\text{Quicki} = (\log Гл_0 + \log ИРИ_0)^{-1},$$

$$\text{Matsuda} = 10\,000 / \sqrt{(ИРИ_0 \cdot Гл_0 \cdot ИРИ_{\text{сред.}} \cdot Гл_{\text{сред.}})},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл — глюкоза, мг%; ИРИ₀, Гл₀ — инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ_{сред}, Гл_{сред} — средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ. За критерий ИР принимали значения индекса НОМА-IR более 3,2 [13], индекса Caro менее 0,3 [7], Quicki — менее 0,300, индекса Matsuda ниже 3,4 [21, 23, 26].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью параметрических и непараметрических критериев статистического анализа на IBM-совместимом компьютере с использованием программы MS Excel и SPSS Base 8.0 for Windows. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (95% доверительный интервал среднего в 2 стандартные ошибки — SE). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Пирсона. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

1. Вариабельность базальных значений инсулина

Для определения возможности адекватной оценки ИР по индексам, основанным на отношениях тощаковых (базальных) значений ИРИ и глюкозы, проведено исследование их концентрации у 20 пациентов (9 мальчиков и 11 девочек в возрасте $12,7 \pm 2,4$ (9,0—16,3) года, SDS ИМТ $3,17 \pm 0,64$ (2,21—4,75). У каждого из пациентов дважды был проведен забор крови для исследования концентрации глюкозы и ИРИ. Заборы крови проводили в разные дни (временной промежуток у каждого из пациентов составил 1—4 дня; у пациентов № 1, 2 и 3 заборы крови проводили в один день с разницей в 15 и 10 мин) утром. Образцы проб с гемолизом были исключены из исследования.

У 11 пациентов (№№ 1—4, 9—12, 14, 19, 20) из 20 концентрация инсулина в 2 различных пробах крови отличалась более чем в 1,5 раза, тогда как уровень глюкозы оставался стабильным (табл. 1). Для объяснения полученных результатов были проанализированы возможные причины погрешности. По данным литературы, подобные погрешности могут быть обусловлены использованием различных лабораторных тест-систем [11]. В представленной работе все анализы проводились в одной лаборатории с использованием одинаковых тест-наборов.

Известно, что на показатели ИРИ может влиять время забора крови: например, забор проб крови ранее, чем через 10 ч после еды или, наоборот, на фоне очень длительного голодания [11]. Все пациенты выдерживали период голода 10—12 ч перед забором крови.

Учитывая взаимосвязь секреции ИРИ с контринсулярными гормонами, в частности с кортизолом, можно предположить зависимость концентрации ИРИ от времени суток. Заборы крови проводили у каждого из пациентов в разные дни в утренние часы. Различия по времени суток между заборами крови натощак в разные дни у каждого из пациентов составило 34 ± 33 (5—143) мин. Уровень ИРИ не зависел от времени забора крови. Например, у пациента № 15 с максимальной разницей по времени — 143 мин (12 ч 13 мин и 9 ч 50 мин) значения ИРИ практически не различались, так же, как и у пациента № 8, у которого заборы крови были произведены с разницей в 14 мин (9 ч 50 мин и 9 ч 36 мин).

"Размах" ИРИ (т. е. разницу между ИРИ₁ и ИРИ₂) каждого пациента оценивали с помощью контрольных карт Шухарта [1].

Расчет параметров данных карт сводится к определению центральной линии (ЦЛ), нижней

Таблица 1

Базальные значения уровней инсулина и глюкозы сыворотки крови у детей с ожирением

Номер пациента	Время забора крови (1)	Время забора крови (2)	ИРИ (1), мкЕд/мл	ИРИ (2), мкЕд/мл	Гл ₀ (1), ммоль/л	Гл ₀ (2), ммоль/л
1	9 ч 20 мин	9 ч 35 мин	25,9	6,9	4,7	4,5
2	8 ч 50 мин	9 ч 05 мин	61,3	36,3	5,8	5,9
3	9 ч 10 мин	9 ч 20 мин	5,8	18,8	5,6	5,4
4	9 ч 30 мин	9 ч 05 мин	15,9	69,5	4,9	4,8
5	9 ч 35 мин	9 ч 40 мин	7,5	7,9	5,1	5,0
6	9 ч 38 мин	9 ч 43 мин	21,2	15,1	5,2	4,9
7	9 ч 53 мин	9 ч 37 мин	14,9	16,4	4,5	4,6
8	9 ч 50 мин	9 ч 36 мин	8,2	9,9	4,7	5,0
9	9 ч 38 мин	9 ч 32 мин	19,4	13,6	5,3	5,4
10	10 ч 19 мин	9 ч 14 мин	14,2	31,8	5,1	5,3
11	10 ч 20 мин	9 ч 42 мин	41,0	62,8	5,0	5,0
12	11 ч 17 мин	10 ч 45 мин	26,6	6,1	5,2	5,3
13	9 ч 45 мин	9 ч 05 мин	41,4	43,5	5,3	5,8
14	10 ч 42 мин	9 ч 23 мин	5,2	9,1	4,7	5,0
15	12 ч 13 мин	9 ч 50 мин	8,5	9,1	4,6	3,8
16	10 ч 17 мин	9 ч 40 мин	10,8	11,4	5,8	5,5
17	10 ч 27 мин	9 ч 19 мин	8,3	10,3	4,8	4,7
18	9 ч 42 мин	10 ч 18 мин	25,5	19,9	4,6	4,6
19	10 ч 08 мин	9 ч 42 мин	20,4	11,8	5,0	4,6
20	9 ч 48 мин	9 ч 34 мин	6,2	2,6	4,6	4,5

Примечание. ИРИ₀ — уровень инсулина натощак, Гл₀ — уровень глюкозы натощак.

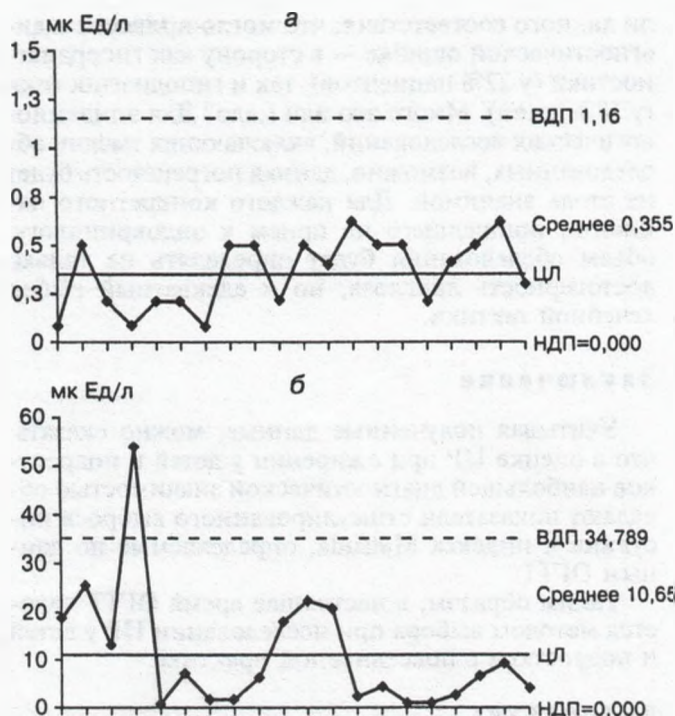


Рис. 1. "Идеальная" (а) и "фактическая" (б) воспроизводимость значения инсулина.

Точки на графиках — ИРИ пациентов № 1—20.

(НДП) и верхней (ВДП) контрольных границ. Этот расчет производится для различных вариантов наблюдения. Если определяемая доверительная вероятность (в данном случае среднее значение размаха ИРИ каждого пациента) анализируемого процесса находится в пределах шестисигмового интервала, ограниченного НДП и ВДП, такой процесс считается стабильным.

Как показано на рисунке 1, б, наблюдаемые значения ИРИ располагаются вне зон доверительных пределов и имеют выраженный размах колебаний относительно ЦЛ, что характеризует наблюдаемый процесс как нестабильный.

Корреляционный анализ по Пирсону показал, что воспроизводимость базальных значений инсулина в данном случае составляет не более 26% в сравнении с "идеальной воспроизводимостью", принимаемой за 99—100% (рис. 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что в повседневной практике избежать индивидуальных отклонений базальной концентрации ИРИ практически невозможно. Подобные колебания большинство авторов объясняют пульсовым характером инсулиновой секреции [8, 9, 25]. Доказано, что отдельные "пики" базальной секреции могут составлять до 70% всего уровня [18, 19]. Причем если для пациентов № 2, 11, 14 и 20 данные отличия не имеют принципиального значения, то в остальных наблюдениях один из показателей ИРИ соответствует нормальному уровню, тогда как второй свидетельствует о гиперинсулинемии, что может приводить к диагностической ошибке.

Для оптимизации диагностики ИР по базальным значениям ИРИ и глюкозы рекомендованы

заборы крови в утреннее время натощак в нескольких точках с интервалом 5 или 10 мин с вычислением их средних арифметических значений [9, 25].

Однако даже при двух- и трехкратных заборах крови возможно получение спорных индексов ИР, особенно в подростковом возрасте, в условиях пубертатной ИР.

2. Индексы ИР у детей и подростков с ожирением

На примере 63 детей и подростков с ожирением оценки ИР, основанные на расчетных индексах НОМА, Саго и Quicki, сравнили с результатами ОГГТ (максимальный выброс инсулина) и индексом Matsuda.

У 60% пациентов ($n = 38$) отмечалось соответствие базальных индексов ИР с индексом Matsuda, при этом 27% пациентов ($n = 17$) имели ИР.

У 22% пациентов ($n = 14$) отмечались повышенный базальный уровень инсулина ($19,3 \pm 9,0$ мкЕд/мл), пограничные индексы НОМА, Саго и Quicki, но нормальный выброс инсулина на пробе и значения индекса Matsuda (табл. 2). Все эти дети имели 2—3-ю стадии полового развития по Таннеру, что позволило предположить наличие у них пубертатной ИР.

Известно, что половое развитие детей сопровождается снижением чувствительности к инсулину на 25—30% и повышением уровня секреции инсулина по сравнению с детьми препубертатного возраста и взрослыми [2, 7, 10]. Эта компенсаторная гиперинсулинемия обеспечивает низкий уровень протеолиза и окисления белков и является наиболее энергетически экономным путем ускорения роста в период пубертата [2, 3].

Известно также, что уровень инсулина в норме выше у девочек по сравнению с мальчиками одного возраста, нарастание инсулина с годами и с увеличением массы тела наблюдается независимо от пола и достигает своего пика в середине полового развития, а к совершеннолетию отмечается стабилизация этого показателя, и половые различия нивелируются [14]. На основании данного наблюдения считается, что в отличие от "истинной" ИР, пубертатная не требует терапии и исчезает на поздних

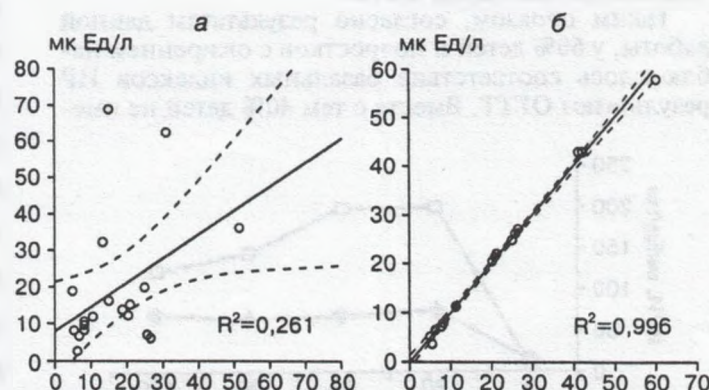


Рис. 2. "Фактическая" (а) и "идеальная" (б) воспроизводимость значения инсулина (R^2 — коэффициент детерминации, равный квадрату коэффициента Пирсона).

По оси абсцисс — уровень инсулина натощак при первом измерении, по оси ординат — уровень инсулина натощак при втором измерении.

Таблица 2

Индексы ИР, уровни базального и максимального инсулина у детей с ожирением

Показатель	Пубертатная ИР (n = 14)	Скрытая ИР (n = 11)	Норма
ИРИ ₀ , мкЕд/мл	19,3 ± 9,0	13,4 ± 5,4	< 15,0
Индекс Quicki	0,312 ± 0,018	0,332 ± 0,025	> 0,300
Индекс Caro	0,31 ± 0,10	0,44 ± 0,22	> 0,3
Индекс НОМА	4,4 ± 2,3	2,9 ± 1,3	< 3,2
ИРИ _{max} , мкЕд/мл	100,8 ± 26,7	224,7 ± 70,1	< 150
Индекс Matsuda	3,2 ± 0,8	2,5 ± 0,8	≥ 3,4

этапах полового развития самостоятельно. Однако этот факт существенно затрудняет диагностику истинной ИР в пубертатном возрасте и особенно у пациентов с ожирением.

Кроме того, использование индексов, основанных на отношении базальных значений инсулина и глюкозы, для оценки ИР при ожирении у детей не может быть оптимальным, потому что тощаковый инсулин связан с количеством жировой ткани в организме и компенсаторно увеличивается по мере ее накопления, но это не всегда приводит к развитию ИР [17].

Другая особенность ИР у пациентов с ожирением — это то, что ее развитие первично проявляется нарушением именно стимулированного выброса инсулина вследствие нарушения утилизации глюкозы периферическими тканями [26]. При этом базальные показатели ИРИ и глюкозы долгое время могут оставаться "низкими", скрывая высокий уровень ИРИ, выявляемый при стимуляции (в том числе пищей).

В данном исследовании у 18% детей (n = 11) уровень инсулина натощак ($13,4 \pm 5,4$ мкЕд/мл), индексы НОМА ($2,9 \pm 1,3$), Caro ($0,44 \pm 0,22$) и Quicki ($0,332 \pm 0,025$) соответствовали норме, но выброс ИРИ был значительно повышен ($224,7 \pm 70,1$ мкЕд/мл) и сочетался с низким индексом Matsuda ($2,5 \pm 0,8$) (см. табл. 2, рис. 3), что можно охарактеризовать как "скрытую ИР".

Частота встречаемости ИР, определенная по данным ОГТТ, среди всех обследованных детей с ожирением составила 44,4%.

Таким образом, согласно результатам данной работы, у 60% детей и подростков с ожирением наблюдалось соответствие базальных индексов ИР результатам ОГТТ. Вместе с тем 40% детей не име-



Рис. 3. Динамика уровня инсулина по данным ОГТТ (ось абсцисс) у пациентов с ожирением.

ли данного соответствия, что могло привести к диагностической ошибке — в сторону как гипердиагностики (у 22% пациентов), так и гиподиагностики (у 18% детей). Много это или мало? Для эпидемиологических исследований, включающих тысячи обследованных, возможно, данная погрешность будет не столь значимой. Для каждого конкретного пациента, пришедшего на прием к эндокринологу, объем обследования будет определять не только достоверность диагноза, но и адекватный выбор лечебной тактики.

Заключение

Учитывая полученные данные, можно сказать, что в оценке ИР при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают показатели стимулированного выброса инсулина и индекса Matsuda, определяемые по данным ОГТТ.

Таким образом, в настоящее время ОГТТ является методом выбора при исследовании ИР у детей и подростков в повседневной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 50779.42-99 "Статистические методы: контрольные карты Шухарта". — М., 1999.
2. Arslanian S. A., Kalhan S. C. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 908–914.
3. Arslanian S. A., Kalhan S. C. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. 79–84.
4. Arslanian S. A. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 3. — P. 16–24.
5. Bergman R. N., Prager R., Volund A. et al. // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 790–800.
6. Bergman R. N. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 3. — P. 25–31.
7. Caprio S., Plewe G., Diamond M. P. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114. — P. 963–967.
8. Caro J. F. // Clin. Rev. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691–695.
9. Conwell L. S., Trost S. G., Brown W. J. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 314–319.
10. Goran M. I., Gower B. A. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 2440–2450.
11. Heinze E., Holl R. W. // Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / Ed. M. B. Ranke. — 2nd Ed. — Heidelberg; Leipzig, 1995. — P. 299–313.
12. Katz A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 7. — P. 2402–2410.
13. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M. et al. // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, N 4. — P. 500–503.
14. Lautala P., Akerblom H. K., Vikari J. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1985. — Vol. 318. — P. 127–133.
15. Matsuda M., DeFronzo R. A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1462–1470.
16. Matthews D. R. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
17. Moran A., Jacobs D. R., Steinberger J. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 2038–2244.
18. Porksen N., Munn S., Steers J. et al. // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269, N 3/1. — P. E478–E488.
19. Porksen N., Nyholm B., Veldhuis J. D. et al. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. E908–E914.
20. Quon M. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4615–4617.
21. Rosenbloom A. L., Wheeler L., Bianchi R. et al. // Diabetes. — 1975. — Vol. 24, N 9. — P. 820–828.
22. Speiser Ph. W., Rudolf M. C., Anhalt H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 3. — P. 1871–1887.
23. Ten S., Maclaren N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2526–2539.

24. Uwaifo G. I., Fallon E. M., Chin J. et al. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 2081—2087.
 25. Wallace T. A., Levy J. C., Matthews D. R. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, N 6. — P. 1487—1495.

26. Yeckel C. W., Weiss R., Dziura J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1096—1101.

Поступила 21.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-056.257-092-07:616.153.915

Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко

РОЛЬ АДИПОКИНОВ И НЕЭСТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ¹

Отдел биохимии (руководитель — доктор мед. наук проф. А. Д. Денисенко) ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН

Целью исследования служило выявление возможной роли адипокинов — биологически активных белков жировой ткани (лептин и адипонектин) и незэтерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности (ИР). В исследование было включено 157 пациентов (90 женщин и 67 мужчин) в возрасте $57,5 \pm 9,2$ года. Пациенты по показателю ИР — индексу НОМА были разделены на 3 равные группы. Выяснилось, что у обследуемых с высоким индексом НОМА наблюдается увеличение уровня жирных кислот, лептина и снижение адипонектина. При этом, согласно регрессионному анализу, все эти показатели являются его независимыми детерминантами. Однако анализ данных в группах пациентов с различной массой тела выявил, что у лиц с ожирением в развитии ИР может играть роль повышение концентраций жирных кислот и лептина, в то время как у пациентов без выраженного ожирения — повышение уровня жирных кислот и снижение адипонектина.

Таким образом, можно предположить, что лептин, адипонектин и незэтерифицированные жирные кислоты могут влиять на развитие ИР, однако их вклад зависит от выраженности ожирения.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, адипокины, адипонектин, лептин, незэтерифицированные жирные кислоты, ожирение.

D. A. Tanyansky, E. M. Firova, L. V. Shatilina, A. D. Denisenko

ROLE OF ADIPOKINES AND NONESTERIFIED FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE

Department of Biochemistry, Research Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences

The purpose of the study was to reveal a possible role of adipokines, biologically active adipose tissue proteins (leptin and adiponectin) and nonesterified fatty acids in generating insulin resistance (IR). One hundred and fifty-seven patients (90 females and 67 males) aged 57.5 ± 9.2 years were enrolled in the study. According to the HOMA index for IR, the patients were divided into 3 equal groups. The examinees with a high HOMA index were found to have elevated levels of fatty acids, leptin and decreased concentrations of adiponectin. At the same time according to the linear regression analysis, all these indices are its independent determinants. However, analysis of the data in the groups of patients with different body weight revealed that the increased concentrations of fatty acids and leptin may play a role in the development of IR in subjects with obesity while the higher level of fatty acids and lower adiponectin may be involved in patients without noticeable obesity.

Thus, it may be assumed that leptin, adiponectin and nonesterified fatty acids may affect the development of IR; however, their contribution depends on the degree of adiposity.

Key words: insulin resistance, adipokines, adiponectin, leptin, nonesterified fatty acids, obesity.

Как известно, сниженная чувствительность тканей к инсулину, или инсулинорезистентность (ИР), не только играет важную роль в развитии сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и может быть патогенетическим фактором целого ряда заболеваний и нарушений, таких, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипотеинемия, нарушение свертываемости и фибринолитических свойств крови [18]. В таком случае эти нарушения объединяют в единый комплекс с названием "метаболический синдром" [19]. В патогенезе метаболи-

ческого синдрома особую роль играют также ожирение и/или абдоминальный тип распределения жировой ткани, которые способствуют развитию ИР [4]. Поэтому не удивительно, что среди механизмов развития ИР при метаболическом синдроме особое внимание уделяется изменению содержания в крови адипокинов — биологически активных белков, продуцируемых жировой тканью (фактор некроза опухолей- α , лептин, адипонектин, висфатин и пр.) [17]. Кроме того, в развитии ИР важную роль могут играть незэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), продуцируемые в ходе липолиза как жировой тканью, так и в русле крови липопротеинами, богатыми триглицеридами (ТГ) [13]. Однако не выяснено, каков вклад каждого из этих веществ в развитие ИР, а также то, в какой степени изменение их концентрации связано с наличием ожирения и с патогенезом ИР. Изучению этих вопросов и посвящено настоящее исследование. Из адипокинов были рассмотрены лептин и адипонектин.

¹Работа поддержана грантом РФФИ № 06-04-90818.

Информация для контактов:

Танянский Дмитрий Андреевич, научный сотрудник отдела биохимии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН
 Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12
 E-mail: dmitryt@aiem.sp.ru