

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 2—8.
2. Долль С. Э. Факторы риска синдрома диабетической стопы у детей и подростков с сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
3. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринов А. Н., Яхно Н. Н. // Неврол. журн. — 2000. — № 5. — С. 14—19.
4. Строков И. А., Аметов А. С., Козлова Н. А., Галеев И. В. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6. — № 12. — С. 797—801.
5. Bril V. // Eur. Neurol. — 1999. — Vol. 41. — P. 8—13.
6. Dyck P. J., Luchy W. J., Lechman N. A. // Neurology. — 1995. — Vol. 45. — P. 1115—1121.
7. Dyck P. J., Melton L. J., O'Brien P., Service F. J. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 5—8.
8. Dyck P. J., Thomas P. K. // Diabetic Neuropathy. — Philadelphia. — 1999. — P. 260—267.
9. Grant J. A., O'Brien P., Dyck P. J. // Diabetic Neuropathy / Eds P. J. Dyck, P. K. Thomas. — Philadelphia. — 1999. — P. 123—124.
10. Pirart J. // Diabetes Care. — 1978. — Vol. 1. — P. 168—188.
11. Thomas P. K. // Eur. Neurol. — 1999. — Vol. 41. — P. 35—43.
12. Watkins P. J., Thomas P. K. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65. — P. 620—632.

Поступила 16.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616-056.52-053.2-008.9-074

О. В. Бородин, Е. А. Одуд, А. В. Тимофеев, Л. Ю. Жулева, Э. П. Касаткина

ОЦЕНКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ¹

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, НПЦ медицинский биотехнологии (дир. — проф. С. М. Дудкин) Минздрава РФ

Целью исследования явилось сравнение клинической значимости двух показателей инсулинорезистентности ИР ($HOMA_R$ и ISI) у детей и подростков с ожирением. Обследовали 66 детей и подростков в возрасте 11—16 лет, в том числе 48 с ожирением и 18 здоровых лиц. Определяли антропометрические показатели, динамику изменения концентраций инсулина и глюкозы в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе и концентрации триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и лептина в сыворотке крови натощак. Оценка клинической значимости $HOMA_R$ и ISI состояла из 3 этапов. На I этапе изучили взаимосвязи между $HOMA_R$ и ISI с наиболее изученными факторами риска ИР — ожирением и характером распределения жировой ткани. На II этапе определяли корреляции $HOMA_R$ и ISI с антропометрическими показателями ожирения и гормонально-метаболическими показателями, нарушение которых патогномично для ИР. На III этапе сравнили распространенность ассоциированных с ИР нарушений у детей и подростков с нормальными и ненормальными $HOMA_R$ и ISI . Проведенный анализ показал, что у детей и подростков с ожирением $HOMA_R$ выше, а ISI ниже, чем у сверстников с нормальной массой тела, при этом величина ISI обратно пропорциональна избытку жировой ткани. Отмечена более тесная взаимосвязь ISI , чем $HOMA_R$, с антропометрическими и гормонально-метаболическими признаками ИР. На основании полученных данных сделано заключение о том, что у детей и подростков с ожирением снижение ISI является более значимым индикатором ИР, чем повышение $HOMA_R$.

The purpose of the study was to compare the clinical significance of two parameters of insulin resistance ($HOMA_R$ and ISI) in children and adolescents with obesity. Sixty-six children and adolescents aged 11–16 years, including 48 individuals with obesity and 18 healthy individuals, were examined. Anthropometric indices, the time course of changes in the concentrations of insulin and glucose during a three-hour oral glucose test, and the fasting serum concentrations of triglycerides, cholesterol, high- and low-density lipoproteins, and leptin were determined. The evaluation of the clinical significance of $HOMA_R$ and ISI consisted of three stages. A relationship between $HOMA_R$ and ISI to the most studied risk factors of insulin resistance (IR), such as obesity and the pattern of fatty tissue distribution, was studied at the first stage. Correlations of $HOMA_R$ and ISI with the anthropometric obesity indices and hormonal and metabolic parameters whose impairment is pathognomonic for IR were determined at the second stage. The spread of IR-associated disorders in children and adolescents with normal and abnormal $HOMA_R$ and ISI were compared at the third stage. The analysis has indicated that in obese children and adolescents, $HOMA_R$ is higher and ISI is lower than those in normally weighing children and adolescents of the same age, the value of ISI being inversely proportional to the excess of fatty tissue. It has been found that ISI is more closely related with the anthropometric and hormonometabolic signs of IR than $HOMA_R$. The findings have led to the conclusion that in children and adolescents with obesity, a decrease in ISI is a more significant indicator of IR than an increase in $HOMA_R$.

Инсулинорезистентность (ИР) — это состояние, при котором снижена чувствительность клеток-мишеней к инсулину, в результате чего нарушено поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями [1, 2]. Среди заболеваний, сопровождающихся ИР, самым распространенным является ожирение. Именно ИР при ожирении служит одной из главных причин нарушений углеводного обмена, дислипидемии и других патологий [3].

Наиболее надежным методом — "золотым стандартом" — выявления ИР признан эугликемический гиперинсулинемический клэмп, разработанный Andres R. и соавт. [6]. К сожалению, применение клэмпа в практической медицине ограничено его сложностью и высокой стоимостью [2, 4]. С клинической точки зрения самым доступным способом выявления ИР является сопоставление уровней инсулина и глюкозы в плазме натощак [4]. Эти 2 показателя лежат в основе математической модели оценки гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment, $HOMA$) и учитываются в виде индекса

¹Настоящее исследование проведено при финансовой поддержке ООО "Берлин-Хеми, Менарини Фарма ГмБХ"

ИР (HOMA_R), повышение которого служит косвенным признаком ИР [8]. Однако вопрос о том, всегда ли базальные уровни инсулина и глюкозы позволяют судить о чувствительности к инсулину, остается открытым [4]. Многие исследователи считают, что для выявления ИР более важна оценка стимулированной секреции инсулина. В этом аспекте не утратил своей актуальности пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Для оценки ИР по результатам ПТТГ Matsuda M. и соавт. предложили индекс чувствительности к инсулину (ISI) [10, 12]. Для косвенной оценки ИР применяют и другие модели, основанные как на измерении базальных уровней глюкозы и инсулина, так и на анализе динамики этих показателей после углеводной нагрузки [9].

Особенно сложны и не стандартизованы исследования ИР у детей и подростков. Между тем разработка простых методов выявления ИР у детей и подростков становится все более актуальной, поскольку именно в этой возрастной группе быстро растет распространенность ожирения, нарушений углеводного обмена и других нарушений, связанных с ИР. В связи с этим целью нашего исследования явилось сравнение клинической значимости двух показателей ИР (HOMA_R и ISI) у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 66 детей и подростков в возрасте 11–16 лет. Основную группу составили дети и подростки с ожирением, с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 95-й процентиль для данного возраста и пола [7]. В контрольную группу включили детей и подростков с нормальной массой тела. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

ИМТ рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (в кг)} / \text{рост}^2 \text{ (в м)}$. Степень ожирения определяли по рекомендациям Ю. А. Князева [5]. Если масса тела превышала 91-й процентиль для данного возраста и пола на 10–29%, устанавливали I степень

ожирения, при превышении на 30–49% — II степень, при превышении на 50–99% — III степень.

Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При $\text{ОТ/ОБ} > 0,85$ у девушек и $> 0,9$ у юношей констатировали абдоминальную форму ожирения. Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке и оценивали по возрастным критериям [11]. АД считали повышенным, если при трехкратном измерении оно превышало 95-й процентиль для данного возраста и пола.

Лабораторное обследование включало в себя 3-часовой ПТТГ с измерением уровней инсулина в сыворотке и глюкозы в плазме. Нагрузка при ПТТГ составляла 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела (но не более 75 г) в 300 мл воды. Кровь из вены брали натощак (0-я минута) и через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин после приема глюкозы. Результаты ПТТГ интерпретировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998 г.) для стандартного 2-часового ПТТГ. Кроме того, натощак в сыворотке измеряли концентрацию лептина, триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. При оценке уровней липидов использовали соответствующие возрастные нормы [5]. Уровни инсулина и лептина измеряли методом ИФА с применением набора реагентов фирмы "DRG Diagnostics Inc." (США). Уровни глюкозы, триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП измеряли колориметрическим методом с применением наборов реагентов фирм "Вектор-Бест" (Россия) и "Lachema" (Чехия).

Для оценки секреторной активности β -клеток и ИР рассчитывали следующие показатели: 1) площадь под кривой секреции инсулина (S_{INS}), которую выражали в мкЕд/мл/мин; 2) площадь под гликемической кривой (S_G), которую выражали в ммоль/л/мин; 3) HOMA_R по формуле [8]

$$\text{HOMA}_R = G_0 \cdot \text{INS}_0 / 22,5,$$

где G_0 — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л), INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл); 4) ISI по формуле [10]

$$\text{ISI} = 10\,000 / (G_0 \cdot \text{INS}_0 \cdot G_M \cdot \text{INS}_M)^{-2},$$

где G_0 — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л), INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл), G_M — средняя концентрация глюкозы с 30-й до 180-й минуты ПТТГ (в ммоль/л), INS_M — средняя концентрация инсулина с 30-й до 180-й минуты ПТТГ (в мкЕд/мл).

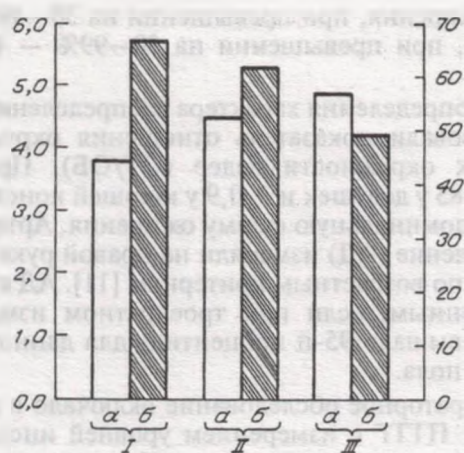
Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу Biostat (© ИД "Практика", Москва). Для сравнения количественных признаков применяли критерии Стьюдента или Манна—Уитни. Различия качественных признаков анализировали с помощью критерия χ^2 .

Таблица 1

Характеристика групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число участников	48	18
Возраст, годы*	$13,2 \pm 1,56$	$13,2 \pm 1,8$
Отношение полов, М/Ж	22/26	6/12
ИМТ, кг/м ² *	$29 \pm 4,2$	$18,6 \pm 2,2$
Число участников с абдоминально-висцеральной формой ожирения	26	-
В том числе:		
девочки ($\text{ОТ/ОБ} > 0,85$)	14	
мальчики ($\text{ОТ/ОБ} > 0,9$)	12	
Степень ожирения:		
I	18	
II	15	
III	15	

Примечание. * — здесь и в табл. 2 данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Зависимость HOMA_R и ISI от степени ожирения.

По осям ординат: слева — HOMA_R, справа — ISI; по оси абсцисс — степень ожирения. а — HOMA_R; б — ISI.
 $p_{ISI_{I-III}} = 0,01$; $p_{HOMA_{I-III}} = 0,14$

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка клинической значимости HOMA_R и ISI складывалась из 3 этапов. На I этапе изучили взаимосвязи между HOMA_R и ISI и наиболее изученными факторами риска ИР — ожирением и характером распределения жировой ткани. Для этого сравнили HOMA_R и ISI в основной и контрольной группах. В основной группе средний HOMA_R оказался существенно выше, а средний ISI — существенно ниже, чем в контрольной ($4,45 \pm 2,3$ и $2,93 \pm 1,6$, $p = 0,013$ и $56,4 \pm 29,9$ и $76,2 \pm 23,7$, $p = 0,008$ соответственно).

В исследованиях с применением клэмпа было показано, что ИР у взрослых с ожирением возрастает пропорционально избытку массы тела [1, 2, 6]. Мы оценили зависимость HOMA_R и ISI от степени ожирения у детей и подростков (см. рисунок). HOMA_R у детей и подростков с разной степенью ожирения статистически значимо не различались, однако тенденция к повышению HOMA_R при увеличении массы жировой ткани все же наблюдалась. В отличие от HOMA_R ISI у детей и подростков с III степенью ожирения оказался достоверно ниже, чем у детей и подростков с I степенью ожирения. Обнаруженная обратная корреляция ISI и избытка массы тела, по-видимому, обусловлена нарастанием ИР при увеличении массы жировой ткани.

Развитие и выраженность ИР зависят не только от степени ожирения, но и от характера распределения избыточной жировой ткани [1]. Известно, что у взрослых ИР наиболее выражена при преиму-

Таблица 2

Зависимость HOMA_R и ISI от формы ожирения

Индекс	Форма ожирения		p
	абдоминальное (n = 26)	глютеофemorальное (n = 22)	
HOMA _R	$5,2 \pm 2,4$	$3,6 \pm 2$	0,03
ISI	$45,2 \pm 19$	76 ± 32	0,001

Таблица 3

Результаты линейного корреляционного анализа HOMA_R, ISI, антропометрических и гормонально-метаболических показателей

Показатель	Коэффициент корреляции r	
	HOMA _R	ISI
ИМТ	0,33 $p = 0,005$	-0,28 $p = 0,02$
ОТ/ОБ	Корреляции нет	-0,31 $p = 0,05$
S _{INS}	Корреляции нет	-0,53 $p = 0,001$
S _G	Корреляции нет	-0,29 $p = 0,01$
Триглицериды	0,33 $p = 0,05$	-0,31 $p = 0,02$
Лептин	Корреляции нет	-0,39 $p = 0,006$
HOMA _R	-	-0,71 $p = 0,001$
ISI	-0,71 $p = 0,001$	-

щественном отложении жира в абдоминальной области [3]. Мы обнаружили, что у детей и подростков с абдоминальной формой ожирения HOMA_R достоверно выше, а ISI достоверно ниже, чем у детей и подростков с глютеофemorальной формой ожирения (табл. 2).

На II этапе мы изучили корреляции HOMA_R и ISI с основными антропометрическими показателями ожирения и гормонально-метаболическими показателями, нарушение которых патогномично для ИР. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, ISI отрицательно коррелирует со всеми, а HOMA_R — только с тремя антропометрическими и гормонально-метаболическими показателями. Таким образом, ISI связан с антропометрическими и гормонально-метаболическими признаками ИР сильнее, чем HOMA_R. Самая сильная корреляция наблюдается между HOMA_R и ISI.

Таблица 4

Частота ассоциированных с ИР нарушений у детей и подростков с ожирением с ИР и без ИР

Состояние	Частота, %		
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Абдоминальное ожирение	38	65	15 $p_{3-1} = 0,03$ $p_{3-2} = 0,01$
Дислипидемия	29	58	33 $p_{3-1} = 0,5$ $p_{3-2} = 0,2$
Артериальная гипертензия	30	90	10 $p_{3-1} = 0,1$ $p_{3-2} = 0,05$
Нарушение толерантности к глюкозе либо нарушенная гликемия натощак	30	65	19 $p_{3-1} = 0,1$ $p_{3-2} = 0,03$

На III этапе сравнили распространенность ассоциированных с ИР нарушений у детей и подростков с нормальными и ненормальными НОМА_R и ISI. Чтобы установить границы нормы для этих индексов, мы рассчитали 5-й процентиль для ISI и 95-й процентиль для НОМА_R в контрольной группе. Соответствующие значения НОМА_R (5,8) и ISI (48) условно считали пограничными: ИР констатировали при $\text{НОМА}_R \geq 5,8$ или при $\text{ISI} \leq 48$. Среди детей и подростков с ожирением выделили 2 подгруппы с ИР: 1-ю (13 человек с $\text{НОМА}_R \geq 5,8$) и 2-ю (22 человека с $\text{ISI} \leq 48$). При этом во 2-ю подгруппу вошли 12 из 13 человек с $\text{НОМА}_R \geq 5,8$. Детей и подростков без ИР объединили в 3-ю подгруппу (25 человек с $\text{НОМА}_R \leq 5,8$ и $\text{ISI} \geq 48$). В этих подгруппах сравнили распространенность ассоциированных с ИР нарушений (табл. 4).

В 1-й и 2-й подгруппах частота ассоциированных с ИР нарушений достоверно не различалась. 1-я подгруппа отличалась от 3-й подгруппы только по частоте абдоминального ожирения. Напротив, во 2-й подгруппе 3 из 4 нарушений (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и нарушения обмена глюкозы) встречались достоверно чаще, чем в 3-й подгруппе. На этом основании мы сделали заключение о том, что снижение ISI является более значимым индикатором ИР, чем повышение НОМА_R .

Выводы

1. У детей и подростков с ожирением НОМА_R выше, а ISI ниже, чем у сверстников с нормальной массой тела. Величина ISI обратно пропорциональна избытку жировой ткани.

2. Абдоминальная форма ожирения характеризуется более высоким НОМА_R и низким ISI, чем глютеофеморальная.

3. ISI коррелирует с антропометрическими и гормонально-метаболическими признаками ИР сильнее, чем НОМА_R .

4. У детей и подростков с ожирением снижение ISI является более значимым индикатором ИР, чем повышение НОМА_R . Значения $\text{ISI} < 5$ -го percentиля для данной возрастной группы мы рекомендуем в качестве критерия ИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Благодосклонная Я. Б., Шляхто Е. В., Красильникова Е. М. // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 18—22.
2. Балаболкин М. И. // Сахарный диабет. — 2002. — № 1(14). — С. 12—22.
3. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. // Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М., 2002.
4. Князев Ю. А. Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Науч.-метод. пособие для педиатров и эндокринологов. — М., 1998.
5. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5—6 ноября 1997 г. Американская диабетическая ассоциация // Международ. мед. журн. — 2001. — № 1. — С. 66—70.
6. Andres R., Swerdlow R., Rosefsky T., Coleman D. // Automation in Analytical Chemistry / Ed. L. T. Skeggs. Ed. Medical. 1966. — P. 486—491.
7. Cole T. J., Freeman J. V., Preece M. A. // Arch. Dis. Childh. — 1995. — Vol. 73. — P. 25—29.
8. Elahi D. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 278—286.
9. Manuel J. Castilio // Department of Medical Physiology. Scholl of Medicine, University of Granada. — Granada, 2003.
10. Matsuda M., DeFronzo R. A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 9. — P. 1462—1471.
11. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children // Pediatrics. — 1987. — Vol. 79. — P. 1.
12. Stumvoll Michael, Mitracou Asimina, Pimenta Walkyria et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 295—301.

Поступила 13.05.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-06:616.89-008.454]-07

Е. В. Суркова, М. Ю. Дробизев, О. Г. Мельникова, Т. А. Захарчук, И. И. Дедов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ДЕПРЕССИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Факт высокой распространенности депрессий среди больных сахарным диабетом (СД) хорошо известен. Однако взаимосвязи между нозологическими формами депрессивных расстройств и клиническими характеристиками СД недостаточно изучены. Целью исследования являлся поиск таких взаимосвязей. Было обследовано 150 амбулаторных больных СД (из них 38 мужчин, СД типа 2 диагностирован у 102 пациентов). Медиана возраста составила 54 года (25-й и 75-й перцентили — 43 и 61,5 года соответственно), медиана длительности диабета 7,2 года (2 года и 15 лет), медиана уровня HbA_{1c} — 8,6% (7,4 и 9,7%). Депрессии выявлены у 50 (33%) больных. При сравнении их с пациентами без депрессий ассоциаций с основными клиническими характеристиками СД (тип и длительность заболевания, распространенность острых и хронических осложнений, инсулинотерапия) не выявлено. В то же время при сравнении 3 групп пациентов с основными клиническими формами диагностированных депрессивных расстройств (нозогенные, циклотимические и дистимические)

The fact that there is a high prevalence of depressions among patients with diabetes mellitus (DM) is well known. However, the relationships between the nosological entities of depressions and the clinical characteristics of DM are little studied. The study was undertaken to search for such relationships. A hundred and fifty outpatients with DM (out of them 38 males, Type 2 DM was diagnosed in 102 patients) the median age was 54.0 years (25 and 75 percentiles: 43.0-61.5), the median duration of diabetes was 7.2 years (2.0-15.0); the median level of HbA_{1c} was 8.6% (7.4-9.7%). Depression was revealed in 50 (33%) patients. Their comparison with patients without depression indicated that there was no association with the main clinical characteristics of MD (the type and duration of the disease, the prevalence of acute and chronic complications, insulin therapy). At the same time, a comparison of three groups of patients with the major clinical forms (nosogenic, cyclothymic, and dysthymic) of diagnosed depression by using χ^2 revealed the following associations: between DM-1 and cyclothymic depression and between DM-2 and nosogenic