

Monika Krawczyk¹, Małgorzata Rumińska²,
Aneta Czerwonogrodzka-Senczyna³, Beata Pyrżak²

Otrzymano: 07.03.2021
Zaakceptowano: 08.10.2021
Opublikowano: 31.12.2021

Insulinooporność u dzieci i młodzieży – przyczyny, powikłania i metody rozpoznania

Insulin resistance in children and adolescents – aetiology, complications and diagnostic methods

¹ Klinika Endokrynologii Dziecięcej i Pediatrii, Dziecięcy Szpital Kliniczny – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

² Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Zakład Dietetyki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Rumińska, Klinika Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, tel.: + 48 22 317 95 63, e-mail: mruminska@wum.edu.pl

Streszczenie

Otyłość jest poważnym problemem zdrowotnym, odpowiedzialnym za rozwój zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, zespołu metabolicznego, nadciśnienia tętniczego, stłuszczenia wątroby czy zaburzeń endokrynologicznych, które występują coraz częściej w populacji pediatrycznej. U podłoża powstających powikłań leży insulinooporność. Jest to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na insulinę pomimo jej prawidłowego lub zwiększonego stężenia w surowicy krwi. „Złotym standardem” rozpoznania insulinooporności jest hiperinsulinemiczna euglikemiczna kłama metaboliczna, jednak ze względu na czasochłonność, koszty oraz trudności techniczne metodę tę wykorzystuje się tylko w badaniach naukowych. Istnieje kilka prostych i pośrednich wskaźników oceniających insulinooporność, wyliczonych na podstawie wartości stężeń glukozy i insuliny na czczo lub w teście doustnego obciążenia glukozą – najpopularniejszym spośród nich jest HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). Mimo przeprowadzenia wielu badań klinicznych nadal brak jest jednoznacznych standardów postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu insulinooporności u dzieci i młodzieży. Podstawę postępowania stanowi wdrożenie zasad zdrowego stylu życia. Na poprawę insulinooporności wpływają prawidłowo zbilansowana dieta, zwiększenie aktywności fizycznej oraz redukcja masy ciała. Edukacja zdrowotna, przeciwdziałanie i leczenie otyłości dziecięcej wydają się mieć zasadnicze znaczenie dla zapobiegania rozwojowi insulinooporności i związanym z nią powikłaniom.

Słowa kluczowe: insulinooporność, otyłość, HOMA-IR, dzieci

Abstract

Obesity is a serious health problem responsible for lipid and carbohydrate metabolism disorders, metabolic syndrome, hypertension, fatty liver and endocrine disorders, which are increasingly common in the paediatric population. Insulin resistance is the underlying cause of these complications. It is described as a state of reduced target tissue sensitivity to insulin despite its normal or increased serum levels. The hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp is the “gold standard” in the diagnosis of insulin resistance, but since it is time-consuming, costly and technically challenging, the method is used only in scientific research. There are several simple, indirect indicators to assess insulin resistance, which are estimated from fasting glucose and insulin values or from the data obtained in the oral glucose tolerance test, with homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) being the most popular tool. Despite many clinical trials, there are still no clear standards for the diagnosis and treatment of insulin resistance in children and adolescents. The management is based on the principles of a healthy lifestyle. A properly balanced diet, increased physical activity and weight loss contribute to improved insulin sensitivity. Health education, as well as prevention and treatment of childhood obesity seem to be crucial for preventing insulin resistance and related complications.

Keywords: insulin resistance, obesity, HOMA-IR, children

WSTĘP

Epidemia otyłości niesie ze sobą poważne konsekwencje. Od połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku obserwuje się wzrost liczby dzieci i młodzieży z zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz zespołem metabolicznym. Cukrzyca typu 2, której występowanie jeszcze do niedawna wiązano wyłącznie z osobami w starszym wieku, coraz częściej dotyczy młodych ludzi. W ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach w Europie częstość występowania cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży wzrosła trzykrotnie⁽¹⁾. Czynnikiem łączącym otyłość z rozwojem zaburzeń metabolicznych i cukrzycy typu 2 jest insulinooporność (*insulin resistance*, IR). Jest to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na insulinę pomimo jej prawidłowego lub zwiększonego stężenia w surowicy krwi⁽²⁻⁴⁾.

MECHANIZM DZIAŁANIA INSULINY

Insulina to anaboliczny hormon peptydowy, wytwarzany przez komórki beta trzustki. Na jej wydzielanie w największym stopniu wpływa stężenie glukozy. W regulacji wydzielania insuliny biorą również udział niektóre aminokwasy i wolne kwasy tłuszczowe, a także hormony, takie jak: glukagon, glikokortykosteroidy, hormon wzrostu, katecholaminy i leptyna^(2,5).

Insulina oddziałuje w głównej mierze na mięśnie szkieletowe, tkankę tłuszczową i wątrobę, ale receptory dla niej znajdują się w błonach wszystkich komórek organizmu. Są one zbudowane z dwóch podjednostek α – wiążących insulinę i dwóch podjednostek β – wykazujących aktywność kinaz tyrozynowych. Po połączeniu insuliny z podjednostką α zmienia się konfiguracja receptora, dochodzi do autofosforylacji reszt tyrozyny w podjednostce β i w dalszej kolejności fosforylacji reszt tyrozynowych białek substratowych receptora insuliny (*insulin receptor substrate*, IRS), co zapoczątkowuje dwa główne szlaki kaskadowej aktywacji białek. Szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) reguluje geny kontrolujące wzrost i różnicowanie komórek. Szlak 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (*phosphoinositide 3-kinase*, PI3K) jest zaś odpowiedzialny za metaboliczne działanie insuliny, takie jak: synteza glikogenu, zahamowanie glukoneogenezy, zwiększenie komórkowego katabolizmu glukozy oraz nasilenie lipogenezy i syntezy białek. Droga ta odpowiada też za translokację transporterów glukozy (*glucose transporters*, GLUT) z cytoplazmy do błony komórkowej^(3,5,6).

W organizmie ludzkim istnieją dwa typy transporterów dla glukozy: transportery GLUT (grupa 14 białek) i transportery SGLT (*sodium-dependent glucose cotransporters*; grupa 12 białek). Transportery GLUT działają na zasadzie uniportu i odpowiadają za utrzymanie homeostazy glukozy w organizmie. Ponad 90% transporterów GLUT4 znajduje się wewnątrz komórki, w błonie jest ich jedynie około 10%^(6,7). Przemieszczając transporter GLUT4 na powierzchnię komórki, insulina zwiększa zależny od niej transport glukozy do komórek. W organizmie

większość glukozy jest magazynowana w mięśniach szkieletowych. Wychwytyją one około 70–75% całkowitego stężenia glukozy krążącej we krwi^(3,6). Transportery SGLT to rodzina transporterów cukrów zależnych od jonów sodu. Odpowiadają one za absorpcję glukozy w jelitach oraz reabsorpcję glukozy w nerkach z moczu pierwotnego⁽⁷⁾.

EPIDEMIOLOGIA INSULINOOPORNOŚCI

Częstość występowania IR nie jest dokładnie określona. W systematycznym przeglądzie obejmującym osiemnaście badań populacyjnych z trzynastu krajów Europy, Azji, Ameryki Północnej i Południowej rozpowszechnienie IR wśród dzieci i młodzieży wynosiło 3,1–44%. Zdaniem autorów tak rozbieżne wyniki mogą się częściowo wiązać z zastosowaniem różnych metod rozpoznawania IR. Wyższe wartości IR stwierdzano u dzieci otyłych. U chłopców z Austrii częstość występowania IR dochodziła do 68,4%⁽⁸⁾. W przykładowym polskim badaniu Skoczeń i wsp.⁽⁹⁾ obniżoną wrażliwość na insulinę stwierdzono u 38,3% otyłych dzieci w wieku 10–16 lat.

PRZYCZYNY INSULINOOPORNOŚCI

W powstawaniu IR znaczenie mają czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. Obecnie uważa się, że IR dziedziczy się wielogenowo. Czynniki genotypowe determinują wiele aspektów przemiany materii i metabolizmu, sposób dystrybucji tkanki tłuszczowej, nasze zachowania żywieniowe, mogą sprzyjać powstaniu predyspozycji genetycznej do rozwoju IR przy współistnieniu niekorzystnych czynników środowiskowych^(2,6). Najczęstszymi przyczynami IR są otyłość i ograniczenie aktywności fizycznej^(2-4,6). Insulinooporność może występować również u osób z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index*, BMI)^(3,4). Wśród czynników środowiskowych znaczenie mają także palenie tytoniu, spożywanie alkoholu oraz stres spowodowany współczesnym trybem życia^(2,6).

Do rozwoju IR dochodzi ponadto w zaburzeniach endokrynologicznych i metabolicznych. Najistotniejsze z tych zaburzeń to: hiperkortyzolemia, akromegalia, nadczynność tarczycy, pierwotna nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemia, guz chromochłonny i inne^(2,3,10).

Grupą zagrożoną rozwojem IR są dzieci matek z obecną wcześniej cukrzycą (*diabetes mellitus*, DM) lub cukrzycą ciążową (*gestational diabetes mellitus*, GDM) i źle kontrolowanym stężeniem glukozy w okresie ciąży, dzieci urodzone jako za małe w stosunku do wieku ciążowego (*small for gestational age*, SGA) oraz te, u których miał miejsce szybki poporodowy przyrost masy ciała⁽²⁻⁴⁾. Fizjologicznie przejściowe zmniejszenie wrażliwości komórek na działanie insuliny obserwuje się w okresie dojrzewania płciowego. Jest to spowodowane zmianami hormonalnymi w osi hormon wzrostu–insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) oraz zmianami w ilości tkanki tłuszczowej. Po zakończeniu pokwitania u zdrowych dzieci zjawisko to powinno się wycofać^(4,6).

PODZIAŁ INSULINOOPORNOŚCI

Klinicznie rozróżnia się dwie postacie insulinooporności: wątrobową i obwodową. W IR wątrobowej w hepatocytach następuje wzmocnienie procesów glikogenolizy i glukoneogenezy. W IR obwodowej zmniejsza się zdolność komórek, głównie mięśni szkieletowych, do pobierania i wykorzystywania glukozy⁽⁶⁾. Zmniejszona wrażliwość komórek tłuszczowych na działanie insuliny skutkuje zmniejszeniem jej hamującego wpływu na proces lipolizy i zwiększonym wydzielaniem do krążenia wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids*, FFA), które w mechanizmie „lipotoksyczności” przyczyniają się do rozwoju IR w innych tkankach obwodowych⁽¹¹⁾. Powstająca hiperglikemia jest kompensowana przez zwiększone wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki. Stałe utrzymująca się hiperinsulinemia prowadzi zaś do nasilenia oporności komórek obwodowych na jej działanie. Powstaje efekt błędnego koła⁽¹²⁾.

Ze względu na mechanizm powstawania IR można podzielić na trzy grupy:

1. IR przedreceptorową, spowodowaną nieprawidłową budową cząsteczki insuliny, obecnością przeciwciał przeciw insulinie lub zwiększoną jej degradacją;
2. IR receptorową, w której zaburzona jest budowa i/lub funkcja receptora dla insuliny;
3. IR postreceptorową, w której dochodzi do nieprawidłowości w kaskadowej aktywacji białek lub zmian w budowie i funkcji transporterów dla glukozy⁽¹⁰⁾.

U osób otyłych mechanizmy prowadzące do powstania IR są złożone i nie do końca poznane. Nadmierne przeładowane lipidami komórki tłuszczowe ulegają niedotlenieniu i stresowi oksydacyjnemu, następuje aktywacja układu immunologicznego i szlaków prozapalnych i w dalszej kolejności zaburzenie wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych działania insuliny. W rozwoju IR szczególnie niekorzystna jest otyłość brzuszna ze względu na większą aktywność hormonalną i metaboliczną tkanki tłuszczowej trzewnej w porównaniu z tkanką podskórną. Hipertroficzne adipocyty są źródłem licznych adipocytoków, które odgrywają istotną rolę w patogenezie IR, nie tylko w tkance tłuszczowej, ale także w innych tkankach obwodowych. W zwiększonych ilościach są produkowane i wydzielane leptyna i rezystyna, w zmniejszonej – adiponektyna. Tkanka tłuszczowa uwalnia cytokiny prozapalne (interleukiny IL-1 i IL-6, czynnik martwicy nowotworów alfa – *tumour necrosis factor α*, TNF-α), jak również białka związane z układem odpornościowym (białko chemotaktyczne monocytów 1 – *monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1). Biologicznie aktywne białka wydzielane przez adipocyty w mechanizmach para- i endokrynnym regulują homeostazę energetyczną, wpływają na gospodarkę węglowodanową i lipidową, odgrywają rolę w procesach odpornościowych. Są odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego o niewielkim nasileniu (*low grade inflammation*), który również wpływa na ścieżki sygnałowe uczestniczące w rozwoju IR. Ponadto nasiloną aktywność lipolityczną w niewrażliwych na insulinę komórkach tłuszczowych

skutkuje uwalnianiem do krążenia dużych ilości FFA, które odkładając się w hepatocytach i miocytach („mechanizm lipotoksyczności”), hamują wewnątrzkomórkowe przenoszenie sygnału insulinowego m.in. poprzez fosforylację reszt seryny/treoniny w białkach substratowych receptora insulinowego oraz wychwyt glukozy poprzez zahamowanie translokacji transportera GLUT4^(3,6,11,12). Sugeruje się, że gromadzenie FFA w komórkach beta trzustki może się przyczyniać do ich odwrażliwienia i w konsekwencji zmniejszenia wydzielania insuliny i rozwoju cukrzycy typu 2⁽¹²⁾.

POWIKŁANIA INSULINOOPORNOŚCI

Do najistotniejszych powikłań IR należą:

1. zaburzenia gospodarki lipidowej;
2. rogowacenie ciemne (*acantosis nigricans*);
3. niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD);
4. zaburzenia gospodarki węglowodanowej;
5. zespół metaboliczny;
6. hiperandrogenizm.

Ad 1. Insulinooporność nasila lipolizę, prowadząc do zwiększenia ilości FFA we krwi. W wątrobie dochodzi do zwiększonego wytwarzania lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low-density lipoprotein*, VLDL). Dla IR charakterystyczny jest aterogenny profil lipidowy: podwyższone stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low-density lipoprotein*, LDL) oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high-density lipoprotein*, HDL)^(2,6).

Ad 2. Rogowacenie ciemne charakteryzuje się obecnością pogrubionej, hiperkeratotycznej, brodawkującej i nadmiernej pigmentowanej skóry o kolorze brązowym. Zmiany są zlokalizowane najczęściej w okolicy szyi, pach i w pachwinach (ryc. 1). Powstają w wyniku wiązania insuliny z receptorami dla IGF-1 obecnymi na keratynocytach i fibroblastach skóry⁽¹³⁾.

Ad 3. W patogenezie NAFLD znaczenie mają dwie składowe. Pierwszą z nich jest IR, która prowadzi do zwiększonej lipolizy i syntezy triglicerydów oraz wzmoczonego wychwytu FFA przez wątrobę. Drugą składową jest stres oksydacyjny



Ryc. 1. Rogowacenie ciemne (materiał własny)

powodujący przejście stłuszczenia prostego w stan zapalny. Tworzenie torbielek tłuszczowych w cytoplazmie hepatocytów, stres oksydacyjny, aktywacja licznych cytokin prozapalnych oraz procesy apoptozy mogą prowadzić poprzez niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) do jej włóknienia i rozwoju marskości (*cirrhosis*). Na tym etapie zmiany chorobowe są już nieodwracalne⁽¹⁴⁾. Ustalono, że aby poprawić funkcję wątroby i jej obraz ultrasonograficzny, wystarczy zmniejszyć masę ciała już o 10%⁽¹⁵⁾.

Ad 4. W warunkach IR dochodzi do zmniejszonego obwodowego wychwyty glukozy oraz jej zwiększonej produkcji w wątrobie. Aby utrzymać stan normoglikemii, komórki beta trzustki zwiększają produkcję insuliny. W przypadku przewlekłego utrzymywania się IR komórki trzustki ulegają dekomensacji, dochodzi do ich obumierania i zmniejszenia wydzielania insuliny^(2,12). U większości dzieci i młodzieży z IR glikemia we krwi jest prawidłowa. Wraz z obniżeniem wydzielania insuliny przez trzustkę dochodzi do rozwoju stanu przedcukrzycowego: nieprawidłowej tolerancji glukozy (*impaired glucose tolerance*, IGT), nieprawidłowej glikemii na czczo (*impaired fasting glucose*, IFG) i dalej – rozwoju cukrzycy typu 2⁽²⁾. Warram i wsp.⁽¹⁶⁾ wykazali, że obniżenie wrażliwości na insulinę pojawia się około 10 lat przed ujawnieniem się cukrzycy typu 2.

Ad 5. Insulinooporność leży u podstaw rozwoju zespołu metabolicznego, będącym patofizjologicznym odzwierciedleniem związku między otyłością brzuszną i towarzyszącymi jej zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej, nadciśnieniem tętniczym, stanem prozapalnym i prozakrzepowym a rozwojem miażdżycy⁽¹⁷⁾. Powstające zaburzenia struktury i funkcji śródbłonna zwiększają ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży według International Diabetes Federation (2007) przedstawiono w tab. 1⁽¹⁸⁾.

Ad 6. Insulinooporność może być przyczyną występowania u dzieci przedwczesnego *adrenarche*, hirsutyizmu, trądziku, zaburzeń miesiączkowania czy zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome*, PCOS). Mechanizmy prowadzące do powstania hiperandrogenemii są złożone. Hiperinsulinemia nasila nadnerczową i/lub jajnikową syntezę androgenów m.in. poprzez zwiększenie aktywności enzymów steroidogenezy (cytochromu p450c17a)⁽¹⁹⁾. Ponadto insulina stymuluje produkcję androgenów w komórkach

tekalnych jajników na drodze zwiększenia sekrecji hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone*, LH)⁽¹⁹⁾. Nadmiar insuliny zmniejsza produkcję w wątrobie białek zależnych od insuliny. Spadek stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin*, SHBG) prowadzi do wzrostu stężenia wolnych androgenów we krwi⁽²⁰⁾. Sama tkanka tłuszczowa zawiera kilka enzymów steroidogenezy (m.in. 5 α -reduktazę), które obwodowo przekształcają słabe androgeny w ich silniejsze metabolity. Przypuszcza się, że wydzielane przez tkankę tłuszczową adipokiny i cytokiny prozapalne uczestniczą w nadmiernej produkcji androgenów⁽¹⁹⁾.

METODY OCENY INSULINOOPORNOŚCI

Metody rozpoznania IR polegają na jednoczasowym pomiarze stężeń glukozy i insuliny. Badania przeprowadza się w warunkach podstawowych (testy statyczne) lub po podaniu osobie badanej glukozy i/lub insuliny (testy dynamiczne).

Według światowej grupy ekspertów z 2010 roku⁽⁴⁾ „złotym standardem” rozpoznania IR jest hiperinsulinemiczna euglikemiczna klamra metaboliczna. Metoda ta polega na stałym wlewie insuliny i zmiennym wlewie glukozy. Dzięki wlewowi insuliny zahamowana zostaje produkcja insuliny endogennej przez komórki beta trzustki oraz glukozy przez wątrobę. Podczas badania ocenia się, jaka ilość glukozy jest potrzebna, aby utrzymać stan normoglikemii, a uzyskane wyniki określa się jako wartość *M* wyrażoną w mg/kg masy ciała/min. Pacjenci z IR wymagają mniejszych dawek wlewu glukozy do utrzymania normoglikemii w porównaniu z pacjentami zdrowymi^(2,3,6,12,21). Istnieją jeszcze dwie powtarzalne i wiarygodne metody oceny IR – test supresji insuliny (*insulin suppression test*, IST) i dożylny test obciążenia glukozą (*frequently sampled intravenous glucose tolerance test*, FSIVGTT)⁽⁴⁾. W IST podaje się w stałym wlewie somatostatynę (hamującą endogenną produkcję insuliny i glukagonu) oraz glukozę i insulinę. Miarą IR jest pomiar stężenia glukozy w fazie *plateau* testu (*steady-state plasma glucose*, SSPG). Im wyższa jest wartość SSPG, tym niższa wrażliwość na insulinę⁽²¹⁾. W FSIVGTT badanemu podaje się dożylnie glukozę, a następnie w ciągu 180 minut wielokrotnie mierzy się stężenia glukozy i insuliny. Z otrzymanych wyników, za pomocą programu komputerowego, wylicza się współczynnik *K*. Wartość tego współczynnika <1,5 sugeruje IR^(6,21). Opisane testy są czasochłonne, obciążające pacjenta

Wiek [lata]	Otyłość (obwód talii)	Stężenie triglicerydów	Stężenie cholesterolu frakcji HDL	Ciepłota tętnicze	Stężenie glukozy lub rozpoznana cukrzyca typu 2
6–9	≥90. pc	Zespół metaboliczny nie może być rozpoznany, ale konieczna jest obserwacja w grupach ryzyka			
10–15	≥90. pc lub kryteria dla dorosłych (≥94 cm u mężczyzn, ≥80 cm u kobiet)	≥150 mg/dl	<40 mg/dl	RR skurczowe ≥130 mm Hg i/lub RR rozkurczowe ≥85 mm Hg	FPG ≥100 mg/dl lub rozpoznana cukrzyca typu 2
≥16	Kryteria zespołu metabolicznego wg IDF dla dorosłych				
FPG – fasting plasma glucose, stężenie glukozy na czczo; HDL – high density lipoprotein, lipoproteiny o wysokiej gęstości; pc – percentyl; RR – ciśnienie tętnicze.					

Tab. 1. Kryteria zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży według International Diabetes Federation (IDF) (2007)⁽¹⁸⁾

i bardzo drogie. Z tych względów do oceny IR częściej wykorzystywane są metody pośrednie.

Najczęściej stosowaną metodą oceny IR jest doustny test obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test*, OGTT). Według Reavena i wsp.⁽²²⁾ na IR wskazują stężenia insuliny >15 µIU/ml na czczo, >75 µIU/ml w 120. minucie testu lub >150 µIU/ml w jakiegokolwiek minucie OGTT. Grupy ekspertów nie zalecają do oceny IR u dzieci wykorzystywania stężenia insuliny na czczo ze względu na jego małą czułość. Korelacja pomiarów stężenia insuliny w OGTT z IR nie została dobrze przebadana⁽⁴⁾.

W odniesieniu do wartości stężeń glukozy i insuliny na czczo lub w trakcie testu OGTT opracowano wiele pośrednich wskaźników IR. Należą do nich: współczynnik insulinemia/glikemia (*insulin/glucose ratio*, I/G ratio), współczynnik glikemia/insulinemia (*fasting glucose to insulin ratio*, FGIR), wskaźnik HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), wskaźnik QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) czy wyliczone z wykorzystaniem testu OGTT wskaźniki Matsudy, OGIS (*oral glucose insulin sensitivity*) i Belfiore'a. Wzory do ich wyliczenia przedstawiono w tab. 2^(2,3).

W populacji pediatrycznej nie ustalono jednoznacznie wartości dla poszczególnych testów statycznych, które definiowałyby IR u dzieci i młodzieży. Częściowo jest to związane z faktem, że wrażliwość tkanek na insulinę zmienia się w poszczególnych latach życia dziecka. Dodatkowo brak jest badań obejmujących wystarczająco dużą grupę dzieci, by można było określić wartości graniczne dla IR, nie ma również jednej techniki pomiarów i badań długofalowych określających obecność powikłań IR z punktami odcięcia. U dorosłych za wartości wskazujące na IR dla HOMA-IR uznaje się >2,1⁽²³⁾; dla I/G >0,3⁽⁶⁾; dla QUICKI <0,34⁽²³⁾; dla wskaźnika Matsudy <7,3⁽²³⁾.

Najpopularniejszym testem oceniającym IR jest HOMA-IR. U dzieci nie określono jednoznacznie punktów odcięcia świadczących o IR. Keskin i wsp.⁽²⁴⁾ wykazali, że wskaźnik HOMA-IR jest bardziej wiarygodny w diagnostyce IR niż

wskaźniki FGIR i QUICKI, a o IR świadczy wynik powyżej 3,16. Zdaniem Kurtoğlu i wsp.⁽²⁵⁾ istnieją różne punkty odcięcia w zależności od płci i statusu dojrzewania. Wartości HOMA-IR wskazujące na IR wynoszą w okresie przedpokwitaniowym 2,67 u chłopców i 2,22 u dziewczynek, a w okresie dojrzewania płciowego 5,22 u chłopców i 3,82 u dziewczynek. Z kolei Shashaj i wsp.⁽²⁶⁾ ustalili punkty odcięcia HOMA-IR dla występowania kardiometabolicznych czynników ryzyka (podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego i/lub triglicerydów, i/lub obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL, IGT oraz podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej) w populacji kaukaskiej dzieci i młodzieży. Dla całej badanej grupy 75. percentyl dla HOMA-IR wyniósł 3,02, w grupie dzieci z prawidłową masą ciała 1,68, a wśród dzieci otyłych 3,42. W przypadku pozostałych metod pośrednich o IR u dzieci świadczą następujące wartości: wskaźnik Belfiore'a >1,27⁽⁶⁾, FGIR <7⁽²⁴⁾.

Nie ma jasnych kryteriów definiujących IR u dzieci i młodzieży. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne charakteryzuje brak powtarzalności i zgodności wyników. Metody pośrednie, w tym ocena stężenia insuliny na czczo, są uważane za mało przydatne w ocenie IR. Według grupy ekspertów⁽⁴⁾ u dzieci z otyłością nie ma uzasadnienia wykonywanie badań przesiewowych oceniających oporność tkanek na insulinę w warunkach klinicznych. W przypadku tych dzieci należy podjąć działania interwencyjne w celu zmiany stylu życia i obniżenia masy ciała, a w konsekwencji poprawy wrażliwości tkanek na insulinę.

POSTĘPOWANIE W INSULINOOPORNOŚCI

Pomimo przeprowadzenia wielu badań klinicznych nadal brak jest standardów postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu IR u dzieci i młodzieży⁽⁴⁾.

Podstawę postępowania stanowi wdrożenie zasad zdrowego stylu życia. Na poprawę insulinowrażliwości wpływają prawidłowo zbilansowana dieta, zwiększenie aktywności fizycznej oraz redukcja masy ciała. Przeprowadzono kilka badań, z których wynika, że zwiększenie spożycia tłuszczów zmniejsza wrażliwość na insulinę^(27,28). W diecie powinny się zatem znaleźć tłuszcze pochodzenia roślinnego (z wyjątkiem olejów kokosowego i palmowego), a ograniczyć należy spożycie tłuszczów odzwierzęcych i kwasów tłuszczowych o konfiguracji *trans* (tłuste produkty odzwierzęce, słodczyce oraz produkty i potrawy typu *fast-food*)⁽²⁹⁾.

Zmniejszenie wartości energetycznej posiłków, w szczególności obniżenie podaży węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym (IG), stanowi istotny element w uzyskaniu redukcji masy ciała⁽²⁾. Deficyt energetyczny powinien być ustalany indywidualnie, tak aby umożliwić powolną, ale systematyczną redukcję masy ciała (około 0,5–1 kg/tydzień). Nie zaleca się jednak stosowania diety o znacznie obniżonej zawartości węglowodanów (<45% wartości energetycznej diety) i zwiększonym udziale białek oraz tłuszczów, ponieważ może ona nasilać ryzyko chorób układu

Wzory do wyliczenia pośrednich wskaźników IR
I/G ratio (<i>insulin/glucose ratio</i>) = insulina na czczo [µU/ml] / glukoza na czczo [mg/dl]
FGIR (<i>fasting glucose to insulin ratio</i>) = glukoza na czczo [mg/dl] / insulina na czczo [µU/ml]
HOMA-IR (<i>homeostasis model assessment of insulin resistance</i>) = insulina na czczo [µU/ml] × glukoza na czczo [mmol/l] / 22,5
QUICKI (<i>quantitative insulin sensitivity check index</i>) = 1/(log insulina na czczo [µU/ml] + log glukoza na czczo [mg/dl])
OGIS (<i>oral glucose insulin sensitivity</i>) oblicza się przy użyciu kalkulatora: http://webmet.pd.cnr.it/ogis/
MATSUDA = 100 000 / √(insulina na czczo [mU/ml] × glukoza na czczo [mg/dl]) × średnia wartość glikemii w OGTT × średnia wartość insulinemii w OGTT
IRI_{Belfiore} (<i>insulin resistance (Belfiore) index</i>) = 2/(AUC insulina + AUC glukoza) + 1
AUC – area under the curve, pole pod krzywą; OGTT – oral glucose tolerance test, doustny test obciążenia glukozą.

Tab. 2. Wybrane pośrednie metody oceny insulinooporności^(2,3)

sercowo-naczyniowego, nowotworów oraz cukrzycy typu 2. Białko pokarmowe wykazuje właściwości insulinotropowe, dlatego dieta cechująca się jego wysoką zawartością może wykazywać działanie nasilające IR i hiperinsulinemię. Dodatkowo dieta z wysokim udziałem białka jest niekorzystna dla funkcji nerek i prawidłowego obrotu kostnego. Zaleca się wybieranie produktów o niskim (<55%) i – w mniejszym stopniu – średnim (56–69%) IG, do których zalicza się większość warzyw w postaci surowej, niektóre owoce, pełnoziarniste produkty zbożowe oraz nasiona roślin strączkowych. Produkty o niskim IG powodują powolny wzrost stężenia glukozy we krwi, powolne jej wchłanianie w procesie trawienia, niewielki wyrzut insuliny i dłuższe odczuwanie sytości, co może pozwolić zmniejszyć porcję kolejnego posiłku. Na wartość IG mają wpływ różne czynniki, m.in.: stopień rozdrobnienia (wyższy stopień rozdrobnienia = wyższy IG), obróbka termiczna (bardziej rozgotowany produkt = wyższy IG), zawartość białka (obniża IG), zawartość tłuszczu (niewielka ilość może obniżać IG), obecność nasion i ziaren w posiłku (obniżają IG), kiszenie i fermentowanie (obniżają IG), czas spożywania posiłku (im dłuższy, tym wolniej glukoza jest uwalniana do krwi). Również dieta bogata w błonnik poprawia wrażliwość komórek na insulinę i sprzyja zmniejszeniu masy ciała. Błonnik pokarmowy (zwłaszcza pochodzący ze zbóż) korzystnie wpływa na mikrobiotę jelitową, ponadto krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acids*, SCFA) powstające w czasie fermentacji bakteryjnej włókna pokarmowego wywierają korzystny wpływ na tolerancję glukozy oraz ogólnoustrojowy stan zapalny. Pozytywny wpływ na gospodarkę węglowodanową przypisuje się przy tym frakcji błonnika nierozpuszczalnej w wodzie, która utrudnia absorpcję białek pokarmowych wykazujących działanie insulinotropowe, co w konsekwencji przekłada się na obniżenie oporności tkanek na insulinę. W przypadku IR bardzo ważne są także zwracanie uwagi na wyraźne przerwy między posiłkami oraz traktowanie wszystkich pokarmów (poza wodą i napojami niesłodzonymi, ewentualnie warzywami zielonolistnymi) jako posiłków, które stymulują wzrost glikemii i wydzielanie insuliny. Większość produktów mlecznych mimo ich niskiego IG również może znacząco wpływać na wzrost stężenia insuliny z uwagi na ich wysoki indeks insulinowy. Ich udział w diecie dzieci powinien być zgodny z zaleceniami populacyjnymi (3–4 porcje/dzień). Najlepiej wybierać produkty mleczne o obniżonej zawartości tłuszczu i bez dodatku cukru⁽²⁹⁾. Nie ustalono, czy zmniejszenie IR wynika ze zmiany rodzaju diety, z utraty masy ciała, czy z połączenia tych czynników⁽⁴⁾. Uważa się jednak, że redukcja masy ciała jest najskuteczniejszą formą leczenia IR⁽²⁹⁾. Podkreśla się, że systematyczna aktywność fizyczna poprawia wrażliwość tkanek na insulinę poprzez wpływ na inne mechanizmy, niezależne od spadku masy ciała. Dotychczas nie ustalono optymalnej formy i intensywności ćwiczeń⁽⁴⁾. Dzieciom zaleca się regularną aktywność fizyczną, codziennie 30–40 minut⁽²⁾. U dzieci powyżej 10. roku życia

w stanach przedcukrzycowych i w cukrzycy typu 2 do leczenia zarejestrowana jest metformina. Dimetylowa pochodna biguanidu hamuje glukoneogenezę wątrobową, zwiększa transport glukozy przez błonę komórkową przy udziale transporterów glukozy (GLUT) oraz hamuje lipolizę w adipocytach. Badania potwierdzają jej korzystny wpływ na poprawę insulinowrażliwości u dzieci z cukrzycą typu 2 i u dziewczynek z PCOS^(30,31).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Reinehr T: Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013; 4: 270–281.
2. Ten S, Maclaren N: Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526–2539.
3. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F: Insulin resistance in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 342.
4. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al.; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group: Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5189–5198.
5. Fu Z, Gilbert ER, Liu D: Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 25–53.
6. Stapor N, Beń-Skowronek I: Insulinooporność u dzieci. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2014; 21: 107–115.
7. Magier Z, Jarzyna R: Rola transporterów glukozy w regulacji metabolizmu człowieka. *Postepy Biochem* 2013; 59: 70–82.
8. van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe CAJ et al.: Population-based studies on the epidemiology of insulin resistance in children. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 362375.
9. Skoczeń M, Radwański K, Chrzanowska J et al.: Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej u dzieci z otyłością prostą w zależności od wieku oraz stopnia otyłości. *Endokrynol Ped* 2014; 4: 27–36.
10. Grzesiuk W, Szydłarska D, Józwiak K: Insulinooporność w endokrynopatiach. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2008; 4: 38–44.
11. Yazıcı D, Sezer H: Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 277–304.
12. Pawlak J, Derlacz RA: Mechanizm powstawania oporności na insulinę w tkankach obwodowych. *Postepy Biochem* 2011; 57: 200–206.
13. Phiske MM: An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 239–249.
14. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC et al.: NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373–379.
15. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al.: Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–107.
16. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS et al.: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990; 113: 909–915.
17. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J: Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 543–558.
18. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F et al.; IDF Consensus Group: The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299–306.

19. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S et al.: An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 371–395.
20. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M et al.: Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2283–2288.
21. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al.: Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E15–E26.
22. Reaven GM, Brand RJ, Chen YD et al.: Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42: 1324–1332.
23. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Januszewska A et al.: Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 743–751.
24. Keskin M, Kurtoğlu S, Kendirci M et al.: 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; 115: e500–e503.
25. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M et al.: Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100–106.
26. Shashaj B, Luciano R, Contoli B et al.: Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 2016; 53: 251–260.
27. Sunehag AI, Toffolo G, Treuth MS et al.: Effects of dietary macronutrient content on glucose metabolism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5168–5178.
28. Weigensberg MJ, Ball GDC, Shaibi GQ et al.: Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children. *Obes Res* 2005; 13: 1630–1637.
29. Jeznach-Steinhagen A (ed.): *Żywność osób z cukrzycą i chorobami towarzyszącymi*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2020.
30. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA et al.: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 89–94.
31. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K et al.: Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1555–1559.