

# Статеві відмінності динаміки чутливості до інсуліну в дітей з ожирінням на тлі терапії метформіном



О.А. Будрейко, Г.В. Косовцова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

**Мета роботи** — проаналізувати динаміку показників інсулінорезистентності на тлі застосування метформіну в дітей, хворих на ожиріння, залежно від статі.

**Матеріали та методи.** Обстежено 115 дітей з ожирінням віком 8–16 років, розділених на дві групи за видом застосованої терапії: основна група (n = 64; 30 дівчат і 34 хлопці) — хворі, які на тлі базової терапії ожиріння протягом 3 міс отримували лікування метформіном, група порівняння (n = 51; 26 дівчат і 25 хлопців) — хворі, які отримували тільки базову терапію. У всіх пацієнтів оцінювали фізичний і статевий розвиток, визначали показники глікемії, інсулінемії та обчислювали показник інсулінорезистентності HOMA. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS17.0.

**Результати та обговорення.** При первинному обстеженні в більшій половині дітей з ожирінням незалежно від статі відзначали підвищення апетиту, який через 4–6 міс після лікування зменшився у 83,3 % хлопців та в 75,0 % дівчат основної групи, що було вірогідно вище відповідних показників групи порівняння (50,0 % хлопців і 57,1 % дівчат). Позитивний ефект застосування метформіну через 4–6 міс підтверджувався зниженням рівня інсулінемії (на 25,8 % у хлопців і на 29,5 % у дівчат) поряд зі зменшенням показника HOMA (на 36,8 % у хлопців і на 38,6 % у дівчат). Натомість у групі порівняння відзначено погіршення чутливості до інсуліну у хлопців за показником HOMA, який підвищився на 52,0 %. У віддалені строки спостереження після лікування відзначено негативну динаміку чутливості до інсуліну зі збільшенням показників інсулінемії (в основній групі у хлопців на 47,8 %, у дівчат на 29,5 %, у групі порівняння у хлопців на 43,2 %, у дівчат — на 22,6 %) та HOMA (в основній групі у хлопців на 48,2 %, у дівчат на 45,1 %, а в групі порівняння у хлопців — у 2,5 рази, а в дівчат лише на 17,0 %).

**Висновки.** Призначення метформіну дітям, хворим на ожиріння, із супутньою інсулінорезистентністю сприяло нормалізації інсулінемії та покращенню чутливості до інсуліну за показником HOMA (у 66,7 % пацієнтів) протягом перших 4–6 міс спостереження з подальшим погіршенням цих показників протягом наступних 6 міс спостереження. Динаміка чутливості до інсуліну має певні гендерні особливості з помітнішим зниженням ефективності терапії метформіном у віддалені строки спостереження у хлопців порівняно з дівчатами.

**Ключові слова:** ожиріння, інсулінорезистентність, лікування, метформін, діти та підлітки, статеві відмінності.

Найважливішим патогенетичним чинником негативних наслідків ожиріння та його тяжкого перебігу наразі вважається інсулінорезистентність (ІР), а препаратом вибору для її корекції, за даними численних досліджень, — метформін, який підвищує печінкову і периферичну чутливість до ендogenous інсуліну,

не змінюючи його секрецію. Препарат уповільнює всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті, а також знижує апетит. У зв'язку з цим терапія метформіном асоціюється зі зменшенням або стабілізацією маси тіла, а також зниженням відкладення вісцерального жиру [2].

Стаття надійшла до редакції 4 грудня 2014 р.

Будрейко Олена Анатоліївна, д. мед. н., наук. співр.  
E-mail: lbudreiko@ukr.net

Вплив метформіну на чутливість до інсуліну зумовлений кількома механізмами: а) зменшення швидкості утворення глюкози печінкою за рахунок зниження глюконеогенезу шляхом інгібування окиснення ліпідів; б) підвищення мутилізації глюкози на периферії через активацію пострецепторних механізмів дії інсуліну, зокрема тирозинкінази, фосфотирозинфосфатази і глюкозних транспортерів GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-4; в) підвищенням утилізації глюкози слизовою оболонкою кишечника; г) підвищенням транспорту глюкози в ендотелії, гладких м'язах судин і м'язі серця [1, 4].

У багатоцентровому міжнародному дослідженні доведено ефективність і безпеку застосування метформіну також у лікуванні ІР у дітей та підлітків із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [7]. Враховуючи вплив метформіну на чутливість до інсуліну та жировий обмін, можна припустити, що деякі ефекти його дії можуть бути наслідком зміни секреції гормонів жирової тканини, зокрема лептину. У низці робіт доведено позитивний вплив дії метформіну на показники ліпідного спектра крові та лептинорезистентність [3, 13]. За даними останніх досліджень, метформін знижує секрецію лептину, стимулюючи р44/р42 мітоген-активувальний білок на рівні адипоциту [9]. У клінічному дослідженні щодо застосування метформіну в дітей та підлітків з ожирінням, ІР та без порушеної толерантності до глюкози із позитивним сімейним анамнезом щодо ЦД 2 типу спостерігали статистично значуще зниження маси тіла, рівня лептину, інсуліну та глюкози [6, 7]. В іншому дослідженні автори поряд зі зниженням маси тіла, рівня лептину та інсуліну крові спостерігали також зниження рівня тригліцеридів і холестерину [8].

Водночас у багатьох наукових дослідженнях доведено наявність гендерних відмінностей у продукції лептину, а також у ступені зниження чутливості до інсуліну, особливо в період статевого дозрівання, що певною мірою зумовлено фізіологічними особливостями становлення репродуктивної системи [5, 12]. Встановлено також зв'язок продукції лептину та адипонектину як з ІР, так і зі статтю хворих на ожиріння препаубертатного віку, що розглядається авторами як чинник ризику розвитку ЦД 2 типу та інших порушень вуглеводного обміну [3].

Незважаючи на численні наукові дослідження, присвячені застосуванню метформіну у хворих дитячого віку з ожирінням, у них відсутній аналіз статевих відмінностей ефективності цього препарату [4, 10, 11]. Однак визначення характеру впливу метформіну на ІР залежно від статі в дітей з ожирінням — актуальне завдання з огляду на можливість удосконалення методів лікувальної тактики в різних груп хворих.

**Мета роботи** — проаналізувати динаміку показників інсулінорезистентності на тлі застосування метформіну в дітей, хворих на ожиріння, залежно від статі.

## Матеріали та методи

У відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України обстежено 115 дітей з ожирінням віком 8—16 років, розділених на дві групи за видом застосованої терапії. До основної групи ввійшли 30 дівчат і 34 хлопці, яким на тлі базисного лікування призначали метформін внутрішньо в дозі 500—1500 мг (з урахуванням віку хворого) у два прийоми на день протягом 3 міс. Базисна терапія ожиріння передбачала дієтичне харчування (гіпокалорійна дієта № 8), лікувальну фізкультуру, внутрішньо м'язоводегідратаційні препарати, внутрішньо метіонін, полівітаміни. До групи порівняння ввійшли 26 дівчат і 25 хлопців, які отримували базисну терапію. Катамнестичне обстеження проводили через 4—6 та 9—12 міс.

Об'єктивне дослідження охоплювало антропометрію з визначенням зросту, маси тіла, обводу талії (ОТ) і стегон (ОС), обчислення співвідношення ОТ/ОС та індексу маси тіла (ІМТ), який, як і показники зросту, оцінювали за протоколами надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією (К., 2009). У дослідження залучено хворих з ІМТ, що перевищував 97-у перцентиль для їх віку та статі.

Для оцінки стану вуглеводного обміну у хворих на ожиріння уніфікованим глюкозооксидазним методом за допомогою комерційних наборів фірми «Генезис» (Світловодськ) визначали рівень глюкози крові натще з наступним проведенням стандартного глюкозотолерантного тесту (навантаження глюкозою в дозі 1,75 г глюкози на 1 кг маси тіла, але не більше 75 г з визначенням глікемії натще та через 60 і 120 хв). Вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали радіоімунологічним методом (набори Immunotech A Beckman Coulter, Чехія). Індекс ІР (НОМА) розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (G_0 \cdot \text{Ins}_0) / 22,5,$$

де  $G_0$  — рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л;

$\text{Ins}_0$  — вміст ІРІ в сироватці крові натще, мкМО/мл.

Наявність ІР у хворих на ожиріння діагностували за рівня НОМА вище 3,5 ОД.

Створення бази даних та статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS17.0. Дані наведено у вигляді відсотків і середніх арифметичних значень із середньою похибкою середньоарифметичного ( $M \pm m$ ). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували параметричні та непараметричні критерії. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

## Результати та обговорення

При первинному обстеженні дітей та підлітків з ожирінням переважали скарги на надлишкову

масу тіла, які реєстрували у 81,8% хлопців і у 89,3% дівчат основної та у 88,0% хлопців і у 80,8% дівчат групи порівняння. Підвищення апетиту турбувало 57,6% хлопців і 67,9% дівчат основної та 56,0% хлопців і 57,7% дівчат групи порівняння.

Визначення рівня ІРІ натще показало його підвищення до  $(28,2 \pm 2,4)$  мкМО/мл у хлопців і  $(27,7 \pm 2,78)$  мкМО/мл у дівчат основної групи, що підтвердило наявність гіперінсулінемії. У групі порівняння відповідні показники були вірогідно нижчими і становили  $(19,5 \pm 2,5)$  мкМО/мл та  $(14,5 \pm 1,43)$  мкМО/мл. Розраховані індекси НОМА у хворих основної групи дорівнювали у хлопців  $(6,5 \pm 0,7)$  ОД і в дівчат —  $(6,1 \pm 0,7)$  ОД, що значно перевищувало норму і свідчило про наявність ІР. У пацієнтів із групи порівняння ці показники були нижчими і становили відповідно  $(4,5 \pm 0,6)$  і  $(3,1 \pm 0,35)$  ОД.

За результатами обстеження в групі дітей, які отримували метформін у поєднанні з базовою терапією, через 4–6 міс у 83,3% хлопців і в 75,0% дівчат відзначали зниження апетиту, що значною мірою знизило неконтрольований прийом їжі і в

подальшому зумовлювало зміни харчової поведінки. Відзначено значуще зниження маси тіла, у середньому на 6,9%, при цьому цільового показника (зменшення маси тіла на 5% і більше від вихідного) досягли 66,7% хлопців і 62,5% дівчат. Зменшився також ІМТ — на 3,4 і 2,6% відповідно. У групі порівняння позитивний клінічний ефект за рахунок зменшення апетиту та зниження маси тіла реєстрували лише у 50,0% хлопців ( $p < 0,05$ ) та у 57,1% дівчат. Зменшення ІМТ становило відповідно 1,8 і 1,8%.

Також через 4–6 міс встановлено значуще зменшення інсулінемії натще у хлопців основної групи на 25,8% (із  $(28,2 \pm 2,4)$  до  $(20,9 \pm 4,5)$  мкМО/мл,  $p < 0,05$ ), що зумовило зменшення НОМА в середньому на 36,8% (із  $(6,5 \pm 0,7)$  до  $(4,1 \pm 0,9)$  ОД,  $p < 0,05$ ). У дівчат рівень ІРІ натще знизився на 29,5% (із  $(27,7 \pm 2,8)$  до  $(19,6 \pm 2,36)$  мкМО/мл,  $p < 0,05$ ), що сприяло зменшенню НОМА в середньому на 38,6% (із  $(6,1 \pm 0,7)$  до  $(3,8 \pm 0,7)$  ОД,  $p < 0,05$ ). У результаті лікування метформіном у 66,7% дітей вдалося підвищити чутливість тканин до інсуліну, що сприяло зменшенню виявів мета-

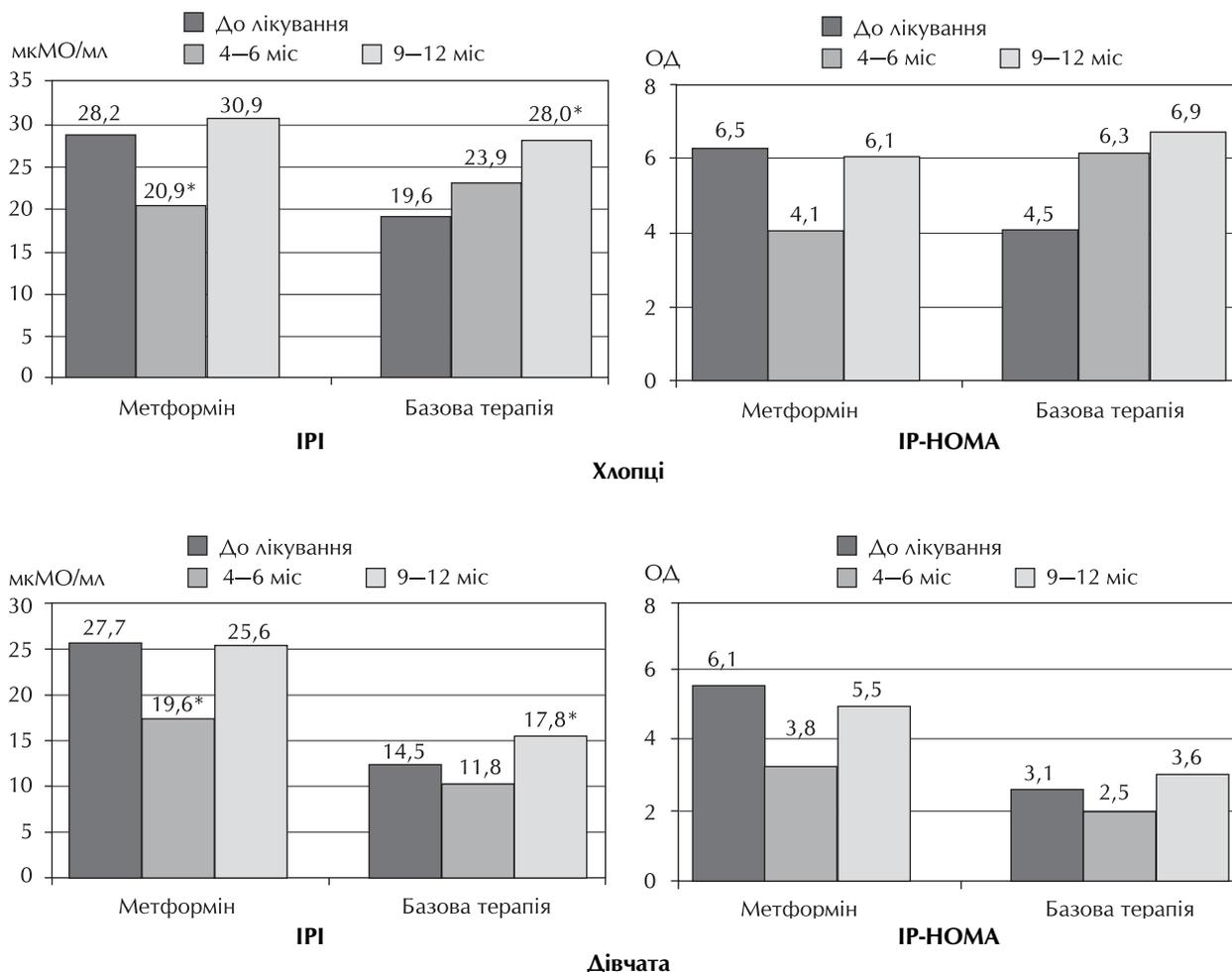


Рисунок. Динаміка показників інсулінемії (ІРІ) та інсулінорезистентності (ІР-НОМА) на тлі лікування метформіном у хворих різної статі

\* Відмінності порівняно з показниками на момент початкового обстеження статистично значущі ( $p < 0,05$ ).

болічного синдрому з урахуванням інших його складових за критеріями IDF (2006) (рисунок).

У групі порівняння у хлопців через 4–6 міс рівень ІРІ натще вірогідно не змінився ( $23,9 \pm 3,3$ ) мкМО/мл, але індекс НОМА підвищився на 52,0 % ( $6,9 \pm 1,04$ ) ОД). У дівчат цієї групи показники інсулінемії натще та індексу НОМА були нижчими, ніж у хлопців, і перебували в межах норми, дорівнюючи відповідно ( $11,8 \pm 2,2$ ) мкМО/мл і ( $2,5 \pm 0,5$ ) ОД.

Більш тривале спостереження за хворими на ожиріння, які отримували метформін у поєднанні з базовою терапією, показало, що через 9–12 міс лише у 44,4 % хлопців і 25,0 % дівчат зберігалось зниження апетиту, що сприяло зниженню маси тіла в середньому на 2,6 % та зменшенню ІМТ відповідно на 1,3 і 1,3 %. У пацієнтів групи порівняння позитивний клінічний ефект за рахунок зменшення апетиту та маси тіла реєстрували у 42,9 % хлопців і в 40,0 % дівчат. Зменшення ІМТ складало відповідно 1,4 і 2,3 %.

Також встановлено статистично значуще підвищення інсулінемії натще у хлопців основної групи через 9–12 міс на 47,8 % (із  $20,9 \pm 4,5$ ) до  $30,9 \pm 3,4$ ) мкМО/мл,  $p < 0,05$ ), що зумовило збільшення НОМА в середньому на 48,2 % (із  $4,1 \pm 0,9$ ) до  $6,1 \pm 1,3$ ) ОД,  $p < 0,05$ ). У дівчат рівень ІРІ натще підвищився на 29,5 % (від  $19,6 \pm 2,3$ ) до  $25,63 \pm 2,14$ ) мкМО/мл,  $p < 0,05$ ), що спричинило збільшення НОМА в середньому на 45,1 % (від  $3,8 \pm 0,7$ ) до  $5,5 \pm 0,8$ ) ОД,  $p < 0,05$ ), що свідчило

про погіршення чутливості тканин до інсуліну у хворих на ожиріння обох статей через 9–12 міс.

У хлопців із групи порівняння через 9–12 міс також реєстрували виразне підвищення інсулінемії натще на 43,2 % (із  $19,5 \pm 2,5$ ) до  $28,0 \pm 3,3$ ) мкМО/мл,  $p < 0,05$ ), що зумовило збільшення НОМА у 2,5 рази (із  $2,6 \pm 0,2$ ) до  $6,3 \pm 1,0$ ) ОД,  $p < 0,05$ ). У дівчат із групи порівняння рівень інсуліну натще також підвищився, але меншою мірою – на 22,6 % (із  $14,5 \pm 1,4$ ) до  $17,8 \pm 2,3$ ) мкМО/мл,  $p < 0,05$ ), що призвело до збільшення НОМА в середньому на 17,0 % (із  $3,1 \pm 0,3$ ) до  $3,58 \pm 0,44$ ) ОД,  $p < 0,05$ ). Отже, динаміка спостереження за хворими групи порівняння показала погіршення клінічно-метаболических показників, особливо помітне у хлопців.

## Висновки

1. Призначення метформіну дітям, хворим на ожиріння, із супутньою інсулінорезистентністю сприяло нормалізації інсулінемії та покращенню чутливості до інсуліну за показником НОМА (у 66,7 % випадків) протягом перших 4–6 міс спостереження з подальшим погіршенням цих показників протягом наступних 6 міс спостереження.

2. Динаміка чутливості до інсуліну має певні гендерні особливості з помітнішим зниженням ефективності терапії метформіном у віддалені строки спостереження у хлопців порівняно з дівчатами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. и др. Динамика ключевых медиаторов инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа при применении метформина // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 1–4.
2. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Лазебникова С.В., Дронова Е.Г. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 22–26.
3. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Alokail M.S. et al. Gender differences exist in the association of leptin and adiponectin levels with insulin resistance parameters in prepubertal Arab children // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 24 (7–8). – P. 427–432.
4. Brufani C., Crinò A., Fintini D. et al. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents // Horm. Res. Paediatr. – 2013. – Vol. 80 (2). – P. 78–85.
5. Crocker M.K., Stern E.A., Sedaka N.M. et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99 (8). – P. E1519–1529.
6. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucosetolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107. – P. 55–58.
7. Jones K.L. et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 89–94.
8. Kay J.P. et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents // Metabolism. – 2001. – Vol. 50. – P. 1457–1461.
9. Klein J. et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signaling pathway in brown adipocytes // Journal of Endocrinology. – 2004. – Vol. 183. – P. 299–307.
10. McDonagh M.S., Selph S., Ozpinar A., Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger // JAMA Pediatr. – 2014. – Vol. 168 (2). – P. 178–184.
11. Quinn S.M., Baur L.A., Garnett S.P., Cowell C.T. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review // Obes. Rev. – 2010. – Vol. 11 (10). – P. 722–730.
12. Tester J., Sharma S., Jasik C.B. et al. Gender differences in prediabetes and insulin resistance among 1356 obese children in Northern California // Diabetes Metab. Syndr. – 2013. – Vol. 7 (3). – P. 161–165.
13. Xu L., Li M., Yin J. et al. Change of Body Composition and Adipokines and Their Relationship with Insulin Resistance across Pubertal Development in Obese and Nonobese Chinese Children: The BCAMS Study // International Journal of Endocrinology. – Vol. 2012 (2012). – Article ID 389108. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/389108>.

## Половые отличия динамики чувствительности к инсулину у детей с ожирением на фоне лечения метформинном

Е.А. Будрейко, А.В. Косовцова

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

**Цель работы** — проанализировать динамику показателей инсулинорезистентности на фоне применения метформина у детей, больных ожирением, в зависимости от пола.

**Материалы и методы.** Обследовано 115 детей с ожирением 8–16 лет, разделенных на две группы с учетом использованной терапии: основная группа (n = 64; 30 девочек и 34 мальчика) — больные, получавшие на фоне базовой терапии ожирения в течение 3 мес лечение метформинном, группа сравнения (n = 51; 26 девочек и 25 мальчиков) — больные, получавшие только базовую терапию. У всех пациентов оценивали физическое и половое развитие, определяли показатели гликемии, инсулинемии и вычисляли показатели инсулинорезистентности HOMA. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS17.0.

**Результаты и обсуждение.** При первичном обследовании у большей половины детей с ожирением независимо от пола отмечали повышение аппетита, который через 4–6 мес после лечения уменьшался у 83,3 % мальчиков и у 75,0 % девочек основной группы, что было достоверно выше соответствующих показателей группы сравнения (50,0 % мальчиков и 57,1 % девочек). Положительный эффект применения метформина через 4–6 мес подтверждался снижением уровня инсулинемии (на 25,8 % у мальчиков и на 29,5 % у девочек) наряду с уменьшением показателя HOMA (на 36,8 % у мальчиков и на 38,6 % у девочек). В группе сравнения же отмечено ухудшение чувствительности к инсулину у мальчиков по показателю HOMA, который повысился на 52,0 %. В отдаленные сроки наблюдения после лечения отмечено негативную динамику чувствительности к инсулину с увеличением показателей инсулинемии (в основной группе у мальчиков на 47,8 %, у девочек на 29,5 %, в группе сравнения у мальчиков на 43,2 %, у девочек — на 22,6 %) и HOMA (в основной группе у мальчиков на 48,2 %, у девочек на 45,1 %, а в группе сравнения у мальчиков — в 2,5 раза, а у девочек лишь на 17,0 %).

**Выводы.** Назначение метформина детям, больным ожирением, с сопутствующей инсулинорезистентностью приводило к нормализации инсулинемии и улучшению чувствительности к инсулину по показателю HOMA (в 66,7 % случаев) в течение первых 4–6 мес наблюдения с последующим ухудшением этих показателей в течение следующих 6 мес наблюдения. Динамика чувствительности к инсулину имеет определенные гендерные особенности с более заметным снижением эффективности терапии метформинном в отдаленные сроки наблюдения у мальчиков по сравнению с девочками.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, лечение, метформин, дети и подростки, половые отличия.

## Sex differences in dynamics of insulin sensitivity during therapy with metformin in obese children

O.A. Budreiko, G.V. Kosovtsova

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

**The aim** is to analyze the dynamics of insulin resistance indicators on a background of metformin treatment in obese children according to gender.

**Materials and methods.** The study involved 115 obese children aged 8–16 years old, divided into 2 groups according to the type of applied therapy: the main group (n = 64; 30 girls and 34 boys) which included patients treated with metformin for 3 months on a background of basic therapy of obesity, and the control group (n = 51; 26 girls and 25 boys), patients who received only basic therapy. In all patients we evaluated physical and sexual development and studied glucose and insulin levels. HOMA insulin resistance index was also calculated. Statistical analysis of the results has been performed using software packages Microsoft Excel and SPSS17.0.

**Results and discussion.** During the initial examination, regardless of gender, increased appetite was noted in more than a half of obese children. After 4–6 months of treatment in main group it decreased in 83.3 % of boys and 75.0 % of girls. These data are significantly higher compared to the corresponding parameters in a control group (50.0 % of boys and 57.1 % of girls). The positive effect of metformin after 4–6 months of treatment has been also confirmed by a reduction of insulin level (by 25.8 % in boys and 29.5 % in girls), as well as decrease of HOMA index (by 36.8 % in boys and 38.6 % in girls).

However in a control group it was observed impairment of insulin sensitivity in males by HOMA index, which increased on 52 %. In long-term follow-up after treatment, it was observed a negative trend in insulin sensitivity with increasing of insulin level (main group: in boys by 47.8 %, girls — 29.5 %; control group: in boys — 43.2 %, girls — 22.6 %) and HOMA index (main group: in boys by 48.2 %, girls — 45.1 %; control group: in boys 2.5 times and in girls just only 17.0 %).

**Conclusions.** During the first 4–6 months of observation administration of metformin in obese children with concomitant insulin resistance helped to normalize insulin level and to improve the insulin sensitivity by HOMA index (in 66.7 % of cases), with the following impairment of these indicators over the next 6 months of observation. The dynamics of insulin sensitivity depends on patients' gender with marked decline in efficiency of metformin therapy in boys vs girls in a long-term follow-up period.

**Key words:** obesity, insulin resistance, treatment, metformin, children and adolescents, sex differences.