

Insulinooporność u dzieci

Insulin resistance in children

Natalia Stąpor, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Insulinooporność jest stanem obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Jej częstość występowania w krajach wysoko rozwiniętych niepokojąco wzrasta. W patogenezie insulinooporności biorą udział zarówno czynniki środowiskowe, jak również genetyczne. Siedzący tryb życia i nadmiar spożywanych kalorii powoduje nadmierny przyrost tkanki tłuszczowej, prowadzący do nadwagi i otyłości. Insulinooporność występuje fizjologicznie w trakcie dojrzewania płciowego, ale również jest to stan patologiczny predysponujący do wystąpienia schorzeń takich, jak nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz zespół policystycznych jajników u dziewczynek. U dzieci z niską masą urodzeniową (SGA) obserwuje się zwiększoną częstość występowania zespołu metabolicznego. W pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat czynników ryzyka, etiopatogenezy diagnostyki oraz konsekwencji insulinooporności i rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Słowa kluczowe

insulinooporność, receptor insulinowy

Abstract

Insulin resistance is the state of reduced tissue sensitivity to insulin. The frequency of this occurrence is increasing dramatically in developed countries. Both, environmental and genetic factors are involved in the pathogenesis of insulin resistance. Sedentary lifestyle and the excessive calorie intake cause the substantial increase of the fat issue, leading to overweight and obesity. Insulin resistance occurs physiologically during puberty, but it is also a pathological condition predisposing children to develop abnormal glucose tolerance, diabetes, hypertension and polycystic ovary syndrome among girls. More frequent occurrence of metabolic syndrome can be observed among children born small for gestational age (SGA). The article presents the current views on risk factors, etiology, diagnosis and consequences insulin resistance and disorders of glucose tolerance.

Key words

insulin resistance, insulin receptor

Wstęp

Rozwój cywilizacji oraz poprawa jakości życia w ostatnich dziesięcioleciach przyczyniły się do wystąpienia niekorzystnych zmian w zachowaniach prozdrowotnych dzieci i młodzieży. W drugiej połowie XX wieku zaobserwowano znaczny wzrost występowania nadwagi i otyłości w populacji wieku rozwojowego oraz wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego. Insulinooporność jest ściśle związana z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, chorobami sercowo-naczyniowymi oraz z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Insulinooporność jest to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na działanie insuliny pomimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy krwi. Yalow

i Berson ponad 40 lat temu jako pierwsi podali definicję insulinooporności, która według nich oznaczała takie zwiększenie poziomu insuliny, aby uzyskać prawidłową odpowiedź komerek [1]. Pomimo licznych badań klinicznych i epidemiologicznych nadal brakuje standardów postępowania w insulinooporności w populacji wieku rozwojowego. Aktualne zalecenia opierają się głównie na uzgodnieniach grup ekspertów z endokrynologii i diabetologii dziecięcej [2].

Epidemiologia

Częstość występowania insulinooporności nie jest dokładnie znana, zwłaszcza w wieku rozwojowym. Ocenia się, że

w krajach wysoko rozwiniętych występuje u 24–50% osób dorosłych [3,4]. W badaniach przeprowadzonych przez Lambert i wsp. [5] na grupie kanadyjskich dzieci szacuje się, że częstość występowania insulinooporności w populacji pediatrycznej wynosi 11,5%. Natomiast Yin i wsp. [6] na podstawie badań na dużej populacji chińskich dzieci w wieku od 6 do 18 lat ocenili częstość występowania oporności na insulinę u 44,3% otyłych dzieci i u 61,6% dzieci z zespołem metabolicznym.

Etiopatogeneza

Insulinooporność uznawana jest za jeden z głównych czynników przyczynowych zespołu metabolicznego. Najczęściej związana jest z nadwagą i otyłością. Jak wykazały badania, nie u wszystkich otyłych osób występuje oporność na insulinę oraz nie wszyscy pacjenci z insulinoopornością mają nadmierną masę ciała [2]. W patogenezie insulinooporności znaczenie mają zarówno czynniki genetyczne, jak również czynniki środowiskowe. Obecnie przypuszcza się, że insulinooporność uwarunkowana jest wielogenowo, a jej rozwój może w 46–80% zależeć od czynników genetycznych [7]. Główną rolę w patogenezie przypisuje się genom odpowiedzialnym za funkcje receptora insulinowego białek biorących udział w przenoszeniu sygnału oraz genów odpowiedzialnych za produkcję adipokin. Wśród głównych czynników środowiskowych wymienia się natomiast zwiększenie kaloryczności diety oraz ograniczenie aktywności fizycznej, co doprowadza do nadmiernego przyrostu masy ciała. W ostatnich latach w populacji dzieci istotnym problemem stało się zwiększenie liczby godzin lekcyjnych już w najmłodszych klasach i skrócenie przerw międzylekcyjnych, co ogranicza spontaniczną ruchliwość dzieci, oraz zwalnianie dzieci z zajęć wychowania fizycznego w szkole zarówno przez rodziców, jak również przez lekarzy. Do innych czynników środowiskowych zalicza się palenie tytoniu, spożycie alkoholu oraz stres spowodowany współczesnym trybem życia [8].

Działanie insuliny

Insulina wiąże się ze specyficznym receptorem na powierzchni błony komórkowej komórek docelowych. Efekty działania wewnątrzkomórkowego można podzielić na dwie kategorie: 1) efekty metaboliczne obserwowane przy niskim stężeniu insuliny, pojawiające się bardzo szybko, 2) efekty promujące wzrost i rozwój, ujawniające się przy wyższych stężeniach insuliny i po dłuższym czasie (po kilku godzinach lub dniach).

Liczba receptorów insulinowych jest różna na powierzchni różnych komórek, np. na powierzchni erytrocytów 30–40, na powierzchni adipocytów i hepatocytów 100 000–300 000. [9] Liczba receptorów ulega zmianom pod wpływem insuliny: gdy zwiększa się stężenie insuliny – maleje (down regulation), a gdy maleje jej stężenie – wzrasta (up regulation) [9]. Uważa się, że down-regulation ma związek z insulinoopornością w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 2, kiedy dochodzi do hipersekrecji insuliny.

Receptor insulinowy złożony jest z dwóch podjednostek alfa połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi zlokalizowanymi na zewnątrz błony komórkowej i dwóch podjednostek beta: białek złożonych z części zewnątrzkomórkowej przezbłonowej – kotwiczącej i cytoplazmatycznej. Zadanie podjednostki alfa to wiązanie insuliny, a podjednostki beta przekazywanie sygnału – część cytoplazmatyczna tej podjednostki ma właściwości kinazy tyrozynowej i zdolność autofosforylacji [9]. Receptory insulinowe w mięśniach, tkance tłuszczowej, wątrobie, fibroblastach różnią się nieco funkcją, szybkością działania i stopniem powinowactwa do insuliny.

Po aktywacji receptor dla insuliny staje się aktywną kinazą tyrozynową i powoduje fosforylację białek IRS (Insulin receptor substrate) – ligandów przenoszących sygnały generowane przez insulinę na inne białka komórkowe. Znane są cztery białka IRS. Białko IRS-1 odgrywa kluczową rolę we wzroście somatycznym indukowanym IGF w okresie płodowym i niemowlęcym [10,11]. Delecja białka IRS-1 powoduje zaburzenia wzrostu płodowego, umiarkowaną insulinooporność w mięśniach i tkance tłuszczowej oraz nietolerancję glukozy. Białko IRS-2 aktywne w podwzgórzu odpowiada za procesy pobierania pokarmu, natomiast w komórkach beta trzustki jest niezbędne dla wzrostu i regeneracji tych komórek [12]. Defekt owego białka jest przyczyną ciężkiej insulinooporności wątrobowej, manifestującej się jako niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) [13]. IRS-3 odpowiada za procesy transkrypcji w jądrze komórkowym adipocytów i prawdopodobnie innych komórek [14]. IRS-4 działa podobnie jak IRS-1 i IRS-2 [15].

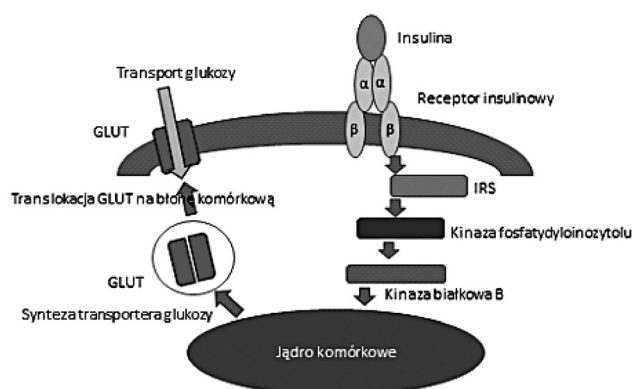
Kinaza fosfatydyloinozytolu (PIK) jest kolejnym białkiem biorącym udział w indukcji ekspresji genów dla glukotransportera GLUT4 i enzymów cyklu przemian glukozy: heksokinazy, dehydrogenazy 6-fosforanu [9]. Następnym białkiem enzymatycznym na szlaku sygnałowym insuliny jest kinaza białkowa B (PKB, protein kinase B), pobudzająca szlaki sygnałowe prowadzące do syntezy glikogenu i białek. Wpływając na białka IRS może indukować insulinooporność [16]. Kinaza p70S6 bierze udział w syntezie transportera GLUT1, a atypowe białko kinazy C w translokacji pęcherzyków zawierających GLUT4 do błony komórkowej [17].

Następna faza działania insuliny to translokacja transporterów glukozy na powierzchnię błon. Glukoza wchłonięta z jelita trafia do wątroby, a transport do hepatocytów zależy od receptora GLUT2. Po przejściu do cytoplazmy hepatocytu glukoza ulega szybkiej fosforylacji do glukozy-6-fosforanu dzięki glukokinazie – enzymowi znajdującemu się w wątrobie. Część glukozy trafia ponownie do krwi i jest transportowana do innych tkanek, a część jest magazynowana w postaci glikogenu wątrobowego. Gdy ilość glikogenu wzrosnie do 5–6% całkowitej masy wątroby, dochodzi do zahamowania jego dalszej syntezy [9]. Insulina w wątrobie obok zwiększonej utylizacji glukozy, spichrzania w formie glikogenu, powoduje zahamowanie glukoneogenezy, czyli produkcji glukozy z aminokwasów, glicerolu, pirogronianu oraz kwasu mlekowego [9–17].

Najlepiej poznany jest transport glukozy do komórek mięśni szkieletowych z udziałem transportera GLUT4 [9]. Wydaje

się jednak, że komórki mięśniowe w czasie pracy są zdolne do pobierania glukozy nawet bez udziału tego transportera [9]. Do mięśni szkieletowych wnika około 70% glukozy krążącej we krwi. Zostaje ona tam zmagazynowana w formie glikogenu, gdyż insulina pobudza jego syntezę [9].

W tkance tłuszczowej insulina stymuluje dokomórkowy transport glukozy poprzez transporter GLUT4. Większość glukozy jest przekształcana następnie do glukozo-6 fosforanu, który po zestryfikowaniu z kwasami tłuszczowymi jest magazynowany w formie trójglicerydów. Pozostała glukoza może być zużyta do produkcji kwasów tłuszczowych. Insulina hamuje lipolizę. Uwolnione kwasy tłuszczowe nie są rozpuszczalne w osoczu krwi, w związku z czym wiążą się z albuminą, która służy jako ich przenośnik. W ten sposób wolne kwasy tłuszczowe stają się dostępnym źródłem energii dla innych tkanek. Powstający w wyniku lipolizy glicerol jest wchłaniany w wątrobie, ulega fosforylacji i utlenieniu do fosfodihydroksyacetonu,



Ryc. 1. Schemat działania receptora insuliny i produkcji transporterów glukozy w komórce

Fig. 1. The pattern of activity of insulin receptor and production of glucose transporters in cell

Tabela I. Działanie glukotransporterów
Table I. Glucotransporters activity

Glukotransporter	Dystrybucja tkankowa	Funkcja
GLUT1	mózg, eryocyty, komórki nabłonkowe, łożysko	podstawowe pobieranie glukozy
GLUT2	komórki beta trzustki, wątroba, nabłonek jelita cienkiego, nerki	sensor stężenia glukozy w komórkach beta trzustki
GLUT3	mózg, nerka, łożysko	podstawowe pobieranie glukozy
GLUT4	mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy, adipocyty białej i brunatnej tkanki tłuszczowej	główny transporter glukozy wrażliwy na insulinę
GLUT5	jelito cienkie, nerka, mózg, adipocyty, mięśnie szkieletowe, sperma	transporter fruktozy

a następnie izomeryzacji do aldehydu-3-fosfoglicerynowego. Produkt tej przemiany jest intermediatem w szlakach glikolizy i glukoneogenezy. Odpowiednie enzymy znajdujące się w komórkach wątroby przekształcają glicerol w pirogronian lub glukozę.

Działanie transporterów glukozy przedstawiono w tab. 1. Schemat działania receptora insuliny i wpływ na syntezę transporterów glukozy oraz transport glukozy ilustruje ryc. 1.

Insulina reguluje również syntezę białka we wszystkich komórkach oraz syntezę lipidów. Powoduje też obniżenie stężenia jonów potasowych poprzez ich transport do wnętrza komórek. Zjawisko insulinooporności jest wypadkową insulinooporności tkankowych.

Insulinooporność a mięśnie szkieletowe

Oporność mięśni szkieletowych na działanie insuliny jest typową cechą zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Na czczo odpowiadają one za 20% wychwyty glukozy, ale po posiłku już za 80% [9]. W modelu zwierzęcym u myszy pozbawionych IRS-1 w mięśniach szkieletowych dochodzi do powstania zespołu metabolicznego, ale nie rozwija się cukrzyca [9]. Natomiast blokada transportera GLUT4 może doprowadzić do jej powstania [18]. U myszy pozbawionych IRS-2 rozwija się insulinooporność tkanki tłuszczowej, mięśni i wątroby jak też zaburzenie sekrecji insuliny przez komórki beta trzustki, czego efektem jest jawna cukrzyca [9]. Zaburzenia wrażliwości na insulinę mięśni szkieletowych w dużym stopniu decydują o ogólnoustrojowej insulinooporności.

Insulinooporność a tkanka tłuszczowa

Od wielu lat wyróżnia się dwa typy otyłości: otyłość brzuszna związana w występowaniem tkanki tłuszczowej trzewnej

(wisceralnej) oraz otyłość pośladowko-udową czyli podskórną. Z występowaniem insulinooporności w większym stopniu związana jest tkanka tłuszczowa trzewna, dlatego niektóre dzieci z BMI odpowiadającym nadwadze czy otyłości mają mniejsze zaburzenia metaboliczne, w tym niższy poziom insulinooporności, niż dzieci z prawidłowym BMI, u których stwierdza się większy udział tkanki tłuszczowej trzewnej. Podstawową cechą insulinooporności tkanki tłuszczowej jest ograniczenie hamującego wpływu insuliny na proces lipolizy, co powoduje zwiększenie ilości krążących wolnych kwasów tłuszczowych [FFA]. Podwyższone stężenie FFA hamuje wychwyt glukozy w innych tkankach, m.in. w mięśniach [9]. Upośledza ono translokację GLUT4 i ogranicza transport glukozy do komórek.

Tkanka tłuszczowa jest nie tylko magazynem energetycznym, ale również czynnym narządem wydzielniczym produkującym substancje określane jako adipokiny. U osób otyłych zaobserwowano o 50% niższe stężenie adiponektyn. Najważniejszymi adipokinami w aspekcie otyłości dziecięcej są: adiponektyna (ADPN), leptyna, rezystyna, wisfatyna jak również czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , tumor necrosis factor α), interleukina 6 (IL-6) czy inhibitor aktywatora plasminogenu 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1) [19].

Adiponektyna produkowana przez dojrzałe adipocyty wykazuje odwrotną korelację z BMI oraz ilością tkanki tłuszczowej. Redukcja masy ciała powoduje wzrost jej produkcji. Głównym efektem metabolicznym ADPN jest działanie zmniejszające insulinooporność [19]. Do prawdopodobnych mechanizmów zwiększających insulinooporność należą: zwiększenie transportu i oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejszenie produkcji glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy w wątrobie oraz hamowanie aktywności TNF- α w tkance tłuszczowej [19]. Zaobserwowano występowanie niższych poziomów adiponektyny u dzieci z nadwagą i otyłością w porównaniu do dzieci z prawidłową masą ciała [20].

Leptyna jest pierwszą i najlepiej poznana adipokiną. Produkowana jest głównie przez podskórną tkankę tłuszczową [21]. Wykazuje ona dodatnią korelację z BMI i ilością tkanki tłuszczowej. Redukcja masy ciała powoduje spadek jej stężenia. Wydzielanie leptyny jest pulsacyjne ze szczytem w godzinach nocnych [20]. Receptor leptynowy znajduje się w podwzgórzcu, w jelicie, wątrobie, komórkach β -trzustki, komórkach mięśni szkieletowych, jajnikach oraz w adipocytach. Wielomiejscowe umiejscowienie receptorów świadczy o szerokim zasięgu działania, jakkolwiek najważniejszą funkcją leptyny jest podwzgórzowa kontrola masy ciała. Leptyna uwalnia się do krwiobiegu po przejściu przez barierę krew-mózg i wpływa na obniżenie substancji oreksygennych oraz zwiększa poziom substancji anoreksygennych. Skutkiem takiego działania jest hamowanie łaknienia przy jednoczesnym pobudzeniu metabolizmu obwodowego oraz termogenezy [20].

Rezystyna jest niedawno odkrytym białkiem. Nadal trwają badania nad jej rolą w patogenezie insulinooporności. W modelach zwierzęcych obserwowano wzrost rezystyny w otyłości, natomiast u ludzi istnieją liczne rozbieżności i nie znaleziono istotnych różnic między jej stężeniem u dzieci z prawidłową masą ciała i dzieci z otyłością [20].

Cytokina TNF α powoduje dysfunkcję receptora dla insuliny w tkankach obwodowych, głównie w tkance tłuszczowej i mięśniowej. W efekcie dochodzi do zmniejszenia wychwytu glukozy przez insulino-wrażliwe tkanki, doprowadzając do powstania zjawiska insulinooporności i stopniowego rozwoju cukrzycy typu 2 [22].

Tkanka tłuszczowa jest tkanką odgrywającą dużą rolę w procesach metabolicznych. Jest ona niezbędna do rozpoczęcia procesu pokwitania. Natomiast jej nadmiar i nieprawidłowe rozmieszczenie prowadzi do wystąpienia wielu chorób cywilizacyjnych.

Insulinooporność a wątroba

Klinicznym objawem insulinooporności wątrobowej jest zwiększona produkcja glukozy i hiperglikemia na czczo. Jest to skutek braku hamowania dwóch kluczowych enzymów: karboksykinazy fenolo-pirogronianu oraz podjednostki katalitycznej glukozy-6-fosfatazy [23]. Glukoneogeneza wątrobowa może też wynikać z podwyższonego poziomu FFA. Uważa się, że wewnątrzwątrobowe złoże trójglicerydów, które gromadzą się w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby, mogą indukować insulinooporność na poziomie insulinooporności w cukrzycy typu 2 [24]. Obniżenie stężenia trójglicerydów wewnątrzwątrobowych poprawia insulinooporność [25].

Insulinooporność a mózg

Mózg odbiera sygnały związane ze stężeniem insuliny i leptyny, następnie integruje je z sygnałami związanymi ze stężeniem innych substancji, np. FFA. W ramach odpowiedzi dochodzi do regulacji zachowań żywieniowych [9]. Blokada receptora insulinowego w obrębie podwzgórzca powoduje insulinooporność wątrobową związaną z obniżeniem poziomu leptyny i gromadzeniem się lipidów w hepatocytach [9].

Metody rozpoznawania insulinooporności

„Złotym standardem” w oznaczaniu insulinooporności jest klamra metaboliczna hiperinsulinowa euglikemiczna (hiperinsulinemic-euglycemic clamp). Jest to najdokładniejsza metoda określająca wrażliwość na insulinę, opracowana przez DeFronzo w roku 1979. Polega ona na stałym dożylnym wlewie insuliny i glukozy oraz na pomiarach glikemii i ocenie, jaka ilość glukozy potrzebna jest do utrzymania normoglikemii. Dzięki podaży egzogennej insuliny dochodzi do całkowitego zahamowania wytwarzania endogennej insuliny przez trzustkę oraz glukozy przez wątrobę. Uzyskane wyniki określa się jako wartość M, którą wyraża się w mg/kg/min. U szczupłych zdrowych osób obserwuje się zwykle wartość M powyżej 7 mg/kg/min, u osób otyłych z prawidłową tolerancją glukozy wartość ta wynosi 3–6 mg/kg/min. U osób otyłych z upośledzoną tolerancją glukozy wartość M wynosi 1–3 mg/kg/min [26].

Dożylny test tolerancji glukozy (FSIVGTT, frequently sampled i.v. glucose tolerance test) jest kolejną metodą bezpośredniej oceny insulinooporności. Metoda ta została opracowana przez Bergmana i wsp. Polega ona na dożylnym podaniu glukozy w dawce 0,33 g/kg masy ciała w ciągu 60 sek. Następnie wielokrotnie w ciągu 180 min oznacza się poziom glukozy i insuliny. Otrzymane wyniki służą do wyznaczania współczynnika K, który u osób z prawidłową tolerancją glukozy wynosi 1,5–2,5. Natomiast wartość współczynnika $K < 1,5$ przemawia za insulinoopornością. Powyższe dwie techniki służące do oceny insulinooporności są testami inwazyjnymi, czasochłonnymi i drogimi.

Do metod pośrednich w ocenie insulinooporności należą: badanie stężenia insuliny na czczo, współczynnika glikemia/insulinemia, wskaźników HOMA-IR, wskaźnika QUICKI. Stężenie insuliny na czczo jest najprostszym, najtańszym i najczęściej stosowanym parametrem w codziennej praktyce. Jest to badanie o dużej dostępności. Za nieprawidłową wartość przyjmuje się poziom insuliny na czczo $> 15 \mu\text{U/ml}$. Amerykańskie wytyczne [2] nie zalecają posługiwania się wyłącznie tym parametrem w codziennej praktyce klinicznej u dzieci.

Test doustnego obciążenia glukozą (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) jest podstawowym testem zalecanym przez WHO w diagnostyce zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podczas tego testu oznacza się poziom insuliny i glukozy przed doustnym podaniem glukozy oraz poziom insuliny i glukozy w 120 min testu. Stężenie insuliny na czczo $> 15 \mu\text{U/ml}$, wartość insuliny w 120 min testu $> 75 \mu\text{U/ml}$ oraz $> 150 \mu\text{U/ml}$ w każdej punkcie testu przemawiają za obecnością insulinooporności [27].

Współczynnik insulinemia/glikemia obliczany jest jako iloraz stężenia insuliny [mU/l] i glukozy we krwi [mg/dl]. Wartość większa niż 0,3 świadczy o insulinooporności.

Wskaźnik HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) obliczany jest według wzoru: insulinemia na czczo [mU/ml] \times glikemia na czczo [mmol/l] / 22,5. U osób dorosłych wartość HOMA-IR $> 2,5$ świadczy o insulinooporności. W populacji pediatrycznej wartości te są wyższe, zwłaszcza w okresie dojrzewania. Według Kurtoglu i wsp. [28] wskaźnik ten wynosi przed okresem pokwitania 2,67 u chłopców i 2,22 u dziewcząt, a w okresie pokwitania 5,22 u chłopców i 3,82 u dziewcząt.

Wskaźnik QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) obliczany jest według wzoru: $1/[\log \text{insulinemii na czczo } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{glikemii na czczo } [\text{mmol/l}]]$. O insulinooporności świadczy wartość $< 0,34$.

Wskaźnik Mastudy obliczany jest według wzoru $100 \text{000} / \text{insulinemia na czczo } [\text{mU/ml}] \times \text{glikemia na czczo } [\text{mg/dl}] \times \text{średnia wartość glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test)} \times \text{średnia wartość insulinemii w OGTT}$. Wskaźnik $< 7,3$ może świadczyć o występowaniu insulinooporności.

W poszukiwaniu praktycznych i wiarygodnych testów oceniających insulinooporność wskaźnik HOMA-IR stał się wiarygodnym narzędziem diagnostycznym, zwłaszcza u dzieci z otyłością [29].

Insulinooporność u dzieci z prawidłową masą ciała w okresie dojrzewania

Normy insulinooporności u dzieci dotychczas nie zostały jednoznacznie ustalone. Może to wynikać z faktu, że wrażliwość tkanek na insulinę zmienia się w poszczególnych latach życia dzieci, a zwłaszcza w okresie dojrzewania płciowego. W okresie pokwitaniowym dochodzi do przemijającej insulinooporności, a co za tym idzie do kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny. W kolejnych stadiach dojrzewania według skali Tannera poziom insulinooporności stopniowo wzrasta, osiągając swój szczyt w trzecim stadium, a następnie stopniowo spada, wracając do poziomu przed okresem pokwitania. Przyjmuje się, że jest to stan fizjologiczny, który powinien minąć po okresie dojrzewania. Zmniejszona insulinowrażliwość spowodowana jest różnicami w ilości tkanki tłuszczowej oraz zmianami hormonalnymi na osi hormon wzrostu (GH, growth hormon) – insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, insulin growth factor) [8].

W okresie pokwitania konieczne wydaje się odróżnienie fizjologicznego spadku wrażliwości na insulinę od patologicznej nadmiernej insulinooporności. W populacji pediatrycznej przydatne może być oznaczenie wskaźnika IR przy pomocy wzoru zaproponowanego przez Belfiore (IRI Belfiore) podczas doustnego testu obciążenia glukozą. Wartości IRI Belfiore $> 1,27$ mogą świadczyć o patologicznej insulinooporności [30].

Insulinooporność u dzieci z niską masą urodzeniową

Urodzeniowa masa ciała silnie wiąże się z rozwojem oporności na insulinę oraz wystąpieniem zespołu metabolicznego w przyszłości. Badania wykazały że zarówno zbyt mała ($< 2500 \text{ g}$) jak i zbyt duża ($> 4000 \text{ g}$) masa urodzeniowa może przyczynić się do rozwoju stanów patologicznych w późniejszym życiu. W ostatnich kilkunastu latach pojawiło się wiele prac potwierdzających związek pomiędzy niską masą urodzeniową (SGA, small for gestational age) a wystąpieniem insulinooporności [31,32]. Hipoteza związana z SGA nawiązuje do teorii oszczędzającego fenotypu (thrifty phenotype), według której niedożywienie w okresie wewnątrzmacicznym prowadzi do insulinooporności, niedorozwoju wysp trzustkowych oraz zaburzeń metabolicznych [33,34]. U dzieci z niską masą urodzeniową dochodzi w pierwszych dwóch latach życia do szybkiego przyrostu masy tkanki tłuszczowej, która głównie odkłada się centralnie w organizmie [35]. Fabricius-Bjerre i wsp. [36] wykazali w badaniach, że szybki wzrost masy ciała u niemowląt urodzonych z SGA w pierwszych trzech miesiącach życia jest związany z późniejszymi zaburzeniami metabolicznymi, a zwłaszcza z zaburzeniami metabolizmu glukozy, profilu lipidowego i nadciśnieniem tętniczym u młodzieży i dorosłych. Andres i wsp. [37] w swoich badaniach stwierdzili zaś, że dzieci urodzone z niską masą urodzeniową miały w późniejszych latach o blisko 40% mniejszą insulinowrażliwość niż ich rówieśnicy z prawidłową urodzeniową masą ciała. Szalapska i wsp.

[38] w swoim badaniu potwierdzili występowanie cech zespołu metabolicznego u dzieci ze zbyt niską masą urodzeniową już w pierwszej dekadzie życia.

Nadal nie wiadomo, jak zapobiegać nadmiernemu przyrostowi masy ciała u niemowląt i małych dzieci, zwłaszcza w okresie wzrostu masy ciała po urodzeniu u dzieci z SGA. Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających związek pomiędzy karmieniem piersią a zapobieganiem insulinooporności dzieci. Obecnie zgodnie ze wskazaniem WHO w celu zapobiegania otyłości niemowląt zaleca się wyłączne karmienie piersią do szóstego miesiąca życia.

Insulinooporność u dzieci z nadwagą i otyłością

Nadwaga i otyłość zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych stanowią istotny problem zdrowia publicznego na świecie. W ostatnich latach obserwuje się stale rosnący odsetek osób z nadmierną masą ciała. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 20% dzieci i młodzieży ma nadwagę i otyłość. Jeszcze w latach 1971–1974 odsetek ten był dwukrotnie niższy [39]. W Europie obserwuje się również tendencję wzrostową występowania nadwagi i otyłości, z tym że występuje różnicowanie pomiędzy krajami Europy północnej i południowej. W krajach północnych odsetek ten wynosi 10–20%, natomiast w krajach południowych jest niemal dwukrotnie wyższy i wynosi 20–35% [40]. W Polsce występowanie nadwagi i otyłości w porównaniu do innych krajów europejskim jest na średnim poziomie. Odsetek nadwagi i otyłości jest różny w zależności od sposobu przeprowadzanych badań oraz różnych grup wiekowych [41]. Według Oblacińskiej i wsp. [42] w badaniach przeprowadzonych w roku 2007 wśród nastolatków w wieku 13–15 lat stwierdzono nadwagę u 8,1–8,5% badanych chłopców i 8,1–10,1% badanych dziewcząt. Natomiast otyłość występowała u 2,9–3,6% chłopców i 5,2–6,2% dziewcząt. Według Małeckiej-Tendery i wsp. [43] w ogólnopolskich badaniach na grupie dzieci w wieku 7–9 lat nadwagę i otyłość stwierdzono u 15% chłopców i 15,8% dziewcząt, w tym otyłość u 3,6% chłopców i 3,7% dziewcząt.

Nadwaga i otyłość są ściśle związane z wystąpieniem insulinooporności z towarzyszącym hiperinsulinizmem oraz nieprawidłową krzywą glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT, oral glucose tolerance test). Według Lee i wsp. [44] u około 46–52% młodzieży z BMI \geq 95 percentyla stwierdza się insulinooporność, przy BMI 85–94 percentyla insulinooporność szacuje się na 11–16%, zaś przy BMI $<$ 85 percentyla na 4%. Insulinooporność jest w większym stopniu związana z otyłością brzuszną.

Rosnąca liczba dzieci z nadwagą i otyłością powoduje również zwiększoną liczbę zachorowań na cukrzycę typu 2 (T2DM, type 2 diabetes mellitus). Wzrost zapadalności na T2DM u dzieci i młodzieży, ale również u ludzi dorosłych obserwuje się na całym świecie. Przeciętny wiek rozpoznawania cukrzycy typu 2 szacuje się na 12–16 lat, czyli okres dojrzewania płciowego. Dzieci z otyłością oraz stanem przedcukrzycowym pre-

zentowały wyższą insulinooporność i częstsze związane z nią powikłania w porównaniu z grupą dzieci otyłych z prawidłową tolerancją glukozy [45].

Jednak z obserwacji klinicznych wiadomo, że nie u wszystkich dzieci z nadwagą i otyłością oraz insulinoopornością rozwinię się cukrzyca. Potwierdza to wcześniej przytoczone opinie, że do wystąpienia cukrzycy bardzo ważne są nie tylko czynniki środowiskowe, ale również czynniki genetyczne.

Insulinooporność a ryzyko sercowo-naczyniowe

Insulinooporność współwystępuje z hiperglikemią, nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią, przyczyniając się do rozwoju miażdżycy i wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. U początku chorób sercowo-naczyniowych leżą wystąpienie procesu zapalnego i zaburzenia czynności śródbłonka, które prowadzą w dalszej kolejności do rozwoju blaszki miażdżycowej. U osób otyłych obserwuje się przewlekły stan zapalny, związany z występowaniem podwyższonego poziomu markerów zapalnych, co doprowadza do uszkodzenia śródbłonka, upośledzenia odpowiedzi naczynioruchowej oraz zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami trombolitycznymi i prozakrzepowymi [8].

Baba i wsp. [46] w swoim badaniu potwierdzili, że insulinooporność jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego nawet u nastolatków z prawidłową masą ciała. Potwierdza to hipotezę, że oporność na insulinę, a nie otyłość odgrywa kluczową rolę w rozwoju zespołu metabolicznego, mimo że w definicji tego zespołu są wykładnikami otyłości.

Insulinooporność a rogowacenie ciemne

Rogowacenie ciemne (*Acanthosis nigricans*) jest jednym z objawów insulinooporności. Są to zmiany charakteryzujące się brunatnym przebarwieniem i brodawkowatym rozrostem naskórka, które głównie lokalizują się na skórze karku, pod pachami lub w pachwinach. Ich intensywność związana jest z nasileniem insulinooporności. Zmiany te stwierdzane są u 51% otyłych Afroamerykanów oraz u 8% otyłych rasy kaukaskiej [47]. Bardzo często występują u dzieci z otyłością. Wystąpienie u dzieci zmian na skórze o typie rogowacenia ciemnego wymaga zawsze diagnostyki w kierunku zespołu metabolicznego.

Insulinooporność a zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń endokrynologicznym u kobiet w wieku rozrodczym. Częstość występowania nie jest jednoznacznie podana, według różnych autorów oceniana jest na

3–12% [48–50]. Głównymi zaburzeniami metabolicznymi i hormonalnymi w PCOS są hiperinsulinemia, insulinooporność, hiperandrogenizm.

Insulinooporność występuje u 50–70% dziewcząt i kobiet z zespołem policystycznych jajników i występuje niezależnie od otyłości [49]. W ostatnich latach prowadzono wiele badań dotyczących insulinooporności w PCOS, które wskazują na defekt przekazywania postreceptorowego, polegający na zaburzeniach fosforylacji kinazy tyrozynowej, odpowiedzialnej za prawidłowe działanie receptora insulinowego [51]. Oporność komórkowa na insulinę prowadzi do hiperinsulinemii, która powoduje obniżoną produkcję białek insulinozależnych w wątrobie, a zwłaszcza globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. sex hormone binding globulin) [52]. Konsekwencją obniżonego poziomu SHBG jest zwiększona ilość wolnych androgenów. Zwiększona ilość androgenów całkowitych albo tylko frakcji wolnych androgenów u dziewczynek może prowadzić do przedwczesnego dojrzewania płciowego i jego łagodnej formy przedwczesnego pubarcie przed 8 rokiem życia, a u dziewcząt w okresie dojrzewania może prowadzić do wystąpienia zaburzeń miesiączkowania (pierwotny lub wtórny brak miesiączki), hirsutyizmu, trądziku oraz łysienia androgenowego [53].

Insulinooporność a obecność ftalanów w organizmie

Ftalany to sole i estry kwasu ftalowego (DEHP, Di-2-ethylhexylphthalate), wykorzystywane w przemyśle przy produkcji plastiku, farb i lakierów, a także woreczków plastikowych, zabawek, pojemników na kremu. Ftalany mogą przechodzić do powietrza i kurzu, a następnie drogą oddechową lub po-

karmowa dostać się do organizmu [54]. Lind i wsp. [54] na populacji osób dorosłych wykazali, że poziom niektórych ftalanów w surowicy krwi związany jest ze wzrostem insulinooporności. Przeprowadzone badanie z wystąpieniem cukrzycy typu 2 związane było z wysokim stężeniem trzech ftalanów. MBP (mono-n-butyl-phthalate) związany był z obniżonym poziomem wydzielania insuliny, natomiast MMP (monomethyl phthalate) i MEP (monoethyl phthalate) ze zwiększoną insulinoopornością. Na początku roku 2014 ukazała się praca Trasande i wsp. [56] dotycząca populacji dziecięcej, potwierdzająca zależność pomiędzy stężeniem ftalanów w organizmie a wystąpieniem insulinooporności.

Ftalany są nadal obiektem licznych badań ukierunkowanych na wyjaśnienie ich wpływu na organizm człowieka.

Podsumowanie

Coraz częstsze występowanie insulinooporności w wieku rozwojowym i powikłań z nią związanych zmusza do podjęcia działań zmierzających do zahamowania tego zjawiska. Prewencja pierwotna jest najtańszym, a zarazem najskuteczniejszym sposobem leczenia zaburzeń oporności na insulinę. Zmiana sposobu żywienia i promowanie zdrowego stylu życia to jeden z podstawowych celów. Już od najwcześniejszych lat powinno się redukować ilość spożytych kalorii oraz ograniczyć spożycie produktów zawierających wysoki indeks glikemiczny.

Regularna aktywność fizyczna jest istotnym czynnikiem utrzymania prawidłowej masy ciała [2,35]. Zalecenia zdrowego stylu życia mogą przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń węglowodanowych u dzieci z predyspozycją genetyczną do insulinooporności.

Piśmiennictwo

1. Yalow RS, Berson SA, Dynamics of insulin secretion in early diabetes in humans. *Adv Metab Disord.* 1970; 1: 95.
2. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab.* December 2010; 95: 5189-5198.
3. Meigs JB, Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep.* 2003; 3(1): 73-79.
4. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Patogeneza i diagnostyka insulinooporności. W: *Diabetologia kliniczna.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008. ISBN 9788320033700.
5. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *International Journal of Obesity.* 2004; 28: 833-841.
6. Jinhua Yin Ming Li, Lu Xu et al. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2013; 5: 71.
7. Teran-Garcia M, Gouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2007; 32: 89-114.
8. Szadkowska A. Przyczyny i skutki insulinooporności w wieku rozwojowym. W: *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego.* Wrocław: Red. E. Otto-Buczkowska, Cornetis sp.z o.o., 2009, ISBN: 978-83-61415-04-6.
9. Torlińska T, Torliński L. Receptor insulinowy – budowa i funkcja. W: *Cukrzyca.* Gdańsk: Red. J. Sieradzki, Via Medica, 2006, ISBN 83-89861-59-3 S:98-141.
10. Tamemoto H, Kadowaki T, Kobe K et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature.* 1994; 372: 182-186.
11. White MF. IRS protein and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 2002; 283: E413-E422.
12. Brady MJ. IRS-2 takes center stage in the development of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2004; 114: 908-916.
13. Kido Y, Burks DJ, Withers D et al. Tissue specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptors IRS-1 and IRS-2. *J Clin Invest.* 2000; 105: 199-205.

14. Kabuta T, Hakuno F, Asano T, Takahashi S. Insulin receptor substrate-3 functions as transcriptional activator in the nucleus. *J Biol Chem.* 2002; 277: 6846-6851.
15. Van Obberghen E, Baron V, Delahaye L et al. Surfing the insulin signaling web. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31: 966-977.
16. Rui L, Aquirre V, Kim JK et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser[307] via distinct pathways. *J Clin Invest.* 2001; 107: 181-189.
17. Taha C, Klip A. The insulin signaling pathway. *J Membrane Biol.* 1999; 169: 1-12.
18. Beck-Nielsen H, Vaag H, Poulsen P, Gaster M. Metabolic and genetic influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects - experiences from relatives and twin studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17: 445-467.
19. Dąbrowska M, Szydlarska D, Bar-Andziak E. Adiponektyna a insulinooporność i miażdżycę. *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders.* 2011; 7, 3: 186-191.
20. Śledzińska M, Liberek A, Kamińska B. Hormony tkanki tłuszczowej a otyłość u dzieci i młodzieży. *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 2009; XIII 4: 244-251.
21. Kowalska I. Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego. W: *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności.* Warszawa: Red. I Kinalska. WIG-Press, 2005. ISBN: 83-89241-11-0.
22. Goral J, Garanty-Bogacka B, Wieczorek W et al. TNF alfa a wybrane parametry gospodarki węglowodanowej u dzieci z nadwagą i otyłością prostą. *Endokrynologia Pediatria.* 2008; 7, 2(23): 45-56.
23. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: E685-692.
24. Marchesini G, Brisi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001; 50: 1844-1850.
25. An J, Muiño DM, Shiota M et al. Hepatic expression of malonyl-CoA decarboxylase reverses muscle, liver and whole animal insulin resistance. *Nat Med.* 10, 2004; 2: 268-274.
26. Strączkowski M, Nikolajuk A, Dzienis-Strączkowska S. Metody pomiaru insulinooporności in vivo. W: *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności.* Warszawa: Red. I Kinalska. WIG-Press, 2005. 83-89241-11-0.
27. 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.
28. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioğlu M. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Ped Endo.* 2010; 2(3): 100-106.
29. Chandrasekhar T, Suchitra MM, Sachan A et al. Indices of insulin resistance in paediatric obesity. *J Clin Sci Res.* 2014; 3: 7-13.
30. Stawerska R, Zawodniak-Szałapska M, Cypriak K et al. Glucose and insulin concentrations during oral glucose tolerance test in healthy children – application of insulin resistance index according to Belfiore in the developmental age. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego.* 2006; 12, 4: 251-256.
31. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 160: 579-584.
32. Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002; 87(10): 4657-4661.
33. Hales CN, Baker DJP. Type 2 (non – insulin dependent) diabetes mellitus: the thirty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992; 35L: 595-601.
34. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease the „common soil” hypothesis. *Diabetes.* 1995; 44: 369-374.
35. Fiala M, Baumert M, Walecka Z, Pacula M. Wczesne początki zespołu metabolicznego. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii.* 2010; 6, 1: 42-46.
36. Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Faerg K et al. Impact of birth weight and early weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS ONE.* 2011; 6(6): e20595.
37. Andres N, Boonstra V, Dulvenvoorden H et al. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in fort prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 44-50.
38. Szałapska M, Stawerska R, Borowiec M et al. Metabolic syndrome components among children born small for gestational age: analysis of the first decade of life. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism.* 2010; 16, 4: 270-276.
39. Ogden C, Carroll M, Curtin L et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006; 295: 1549-1555.
40. Lobstein T, Frelut M. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.* 2003; 4: 195-200.
41. Mazur A. Epidemiologia nadwagi i otyłości u dzieci na świecie, w Europie i w Polsce. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie.* Rzeszów 2011; 2: 158-163.
42. Oblacińska A, Jodkowska M. Otyłość u polskich nastolatków – epidemiologia, styl życia, samopoczucie. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka. 2007. ISBN 978-83-88767-41-8.
43. Małecka-Tendera E, Klimek K, Matusik P et al. On behalf of the Polish Childhood Obesity Study Group Obesity and Overweight Prevalence i polish 7- to 9-year Old Children. *Obesity Research.* 2005; 13: 964-968.
44. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2427-2432.
45. Skowrońska B, Fichna P, Stankiewicz W. Stan przedcukrzycowy i cukrzyca typu 2 – nowe wyzwanie w pediatrii. *Przegląd Pediatria.* 2009; 4: 272-276.
46. Baba R, Koketsu M, Nagashima M et al. Role of insulin resistance in non-obese adolescents. *J. Med.Sci.* 2010; 72: 161-166.
47. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J. Pediatr.* 2001; 138: 474-480.
48. Setji TL, Brown AJ. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Medicine.* 2007; 120(2): 128-132.

49. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*. 2014; 6: 1-13.
50. Szydłarska D, Grzesiuk W, Bar-Andziak E. Kontrowersje wokół patogenezy zespołu policystycznych jajników. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2010; 6: 141-146.
51. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010; 25: 544-551.
52. Dunaif A, Thomas A. Current conceptions in the polycystic ovary syndrome. *Ann. Rev. Med*. 2001; 52: 401-419.
53. Oliveira A, Sampaio B, Teixeira A et al. Polycystic ovary syndrome: Challenges in adolescence. *Endocrinología y Nutrición*. 2010; 57: 328-336.
54. Rudkowski Z. Narażenie środowiskowe i wpływ na zdrowie dzieci chemikaliów zawartych w materiałach plastikowych – wyzwania także dla pediatrów. *Medycyna Środowiskowa*. 2013; 16, 1: 7-15.
55. Lind PM, Zethelius B, Lind L. Circulating Levels of Phthalate Metabolites Are Associated With Prevalent Diabetes in the Elderly. *Diabetes Care*. 2012; 35(7): 1519-1524.
56. Trasande L, Spanier AJ, Sathyanarayana S et al. Urinary Phthalates and Increased Insulin Resistance in Adolescents. *Pediatrics*. 2014; 132(3): 646-655.