ISSN 2518-1432 (Online); ISSN 2227-4782 (Print) https://doi.org/10.21856/j-PEP.2018.3.03

ВІКОВІ ЗМІНИ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ ТА ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ СТАРІННІ*

Чижова В. П.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна
Vchizhova@ukr.net

Відомо, що інсулінорезистентність (ІР) є одним із незалежних предикторів розвитку серцево-судинних захворювань та їх фатальних та нефатальних ускладнень [1]. «Золотим стандартом» визначення ІР вважають метод еуглікемічного інсулінового клемп-тесту, розроблений R. Andres та співавт. У 1966 році та удосконалений R. DeFronzo та співавт. у 1979 році. Але ця методика є трудомісткою та практично непридатною для рутинного виконання у щоденній клінічній практиці. Для оцінки ІР розроблено математичні моделі, що базуються на її розрахунку залежно від вмісту глюкози в крові та інсуліну натще і мають високий кореляційний зв'язок (r=0,88). Ці моделі рекомендовано для оцінки резистентності та чутливості до інсуліну в експериментальних дослідженнях [2]. Для використання математичних моделей в клінічній практиці запропоновано розраховували показник ІР за формулою:

HOMA-IR = інсулін сироватки натще (мкЕД/мл) × глюкоза плазми натще (ммоль/л) / 22,5.

При показнику індекса вище 2,77 умов. од ІР є наявною [3]. На сьогодні доведено, що із станом ІР асоціюється як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, так і прediабетичні стани — ізольоване порушення глікемії натще, ізольоване порушення толерантності до глюкози та їх поєднання. З другого боку, доведено, що ІР при високих концентраціях інсуліну та нормоглікемії може спостерігатися при деяких станах, не пов'язаних з порушенням обміну глюкози (наприклад, синдром полікістозних яєчників, вагітність, препубертатний вік, терапія глю-

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» «Клініко-фізіологічне обґрунтування застосування гіпоксичних тренувань для корекції порушень вуглеводного обміну у людей літнього віку з синдромом інсулінорезистентості» (державний реєстраційний № 0114U002251).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 25.06.2018.

кокортикоїдами, тощо). Так, при вивченні поширеності ІР, визначеної за допомогою методу HOMA в італійському популяційному дослідженні (включено 888 осіб віком 40–79 років), було показано її наявність у 10 % осіб без метаболічних порушень, у 58 % осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) (АТ вище 160/95 мм рт. ст.), у 63 % осіб із гіперурикемією (рівень сечової кислоти в сироватці вище 416 мкмоль/л у чоловіків і 387 мкмоль/л — у жінок), у 84 % осіб з гіпертригліцеридемією (вміст тригліцеридів (ТГ) вище 2,85 ммоль/л), у 88 % осіб з низьким рівнем холестерину (ХС) високої щільності (ЛПВГ (ліпопротеїни високої щільності) < 0,9 ммоль/л у чоловіків і < 1,0 — у жінок); у 66 % осіб із порушенням толерантності до глюкози (ПТГ), у 84 % осіб із ЦД 2-го типу (при його діагностиці за критеріями: рівень глюкози натще 7,8 ммоль/л і через 2 год після навантаження глюкозою > 11,1 ммоль/л) [4]. В цьому ж дослідженні виявлено, що при наявності ЦД 2 типу або прediабетичних станах, що поєднувалися з дисліпідемією, гіперурикемією, АГ, частота виявлення ІР становила 95 % [4]. Але ні в цій, ні в інших роботах не робиться акцент на тому, за рахунок чого зростає показник ІР: за рахунок збільшення глікемії чи інсулінемії.

Метою роботи стало з'ясувати «обмеження» використання показника інсулінорезистентності — індексу HOMA та розробити методи комплексної оцінки функціонального стану β-клітинного апарату підшлункової залози та інсулінорезистентності при прediабетичних порушеннях у осіб різного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Програма дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті і ухвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 9 від 11 червня 2013 р.). Своє добровільне рішення про участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди.

При відборі здорових людей за допомогою клінічних і інструментальних методів виключалася патологія серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму. Всього відібрано і проведено комплексне обстеження 197 особам різного віку (43 особи вікової групи 20–39 років, 52 особи 40–59 років та 102 особи віком 60 років та старше).

Обстеження включало такі дослідження: антропометричні вимірювання; стандартний оральний глюкозо-толерантний тест (СГТТ); визначення концентраціїї в плазмі крові глюкози та інсуліну натще, на 30-й, 60-й та 120-й хвилинах СГТТ; визначення індексу інсулінорезистентності HOMA-IR; оцінка функціональної активності β-клітин острівцевого апарату підшлункової залози, визначення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну.

Антропометричні вимірювання включали визначення маси тіла (в кг), зросту (в см), індекса маси тіла (ІМТ, в кг/м^2), обводу талії (ОТ, в см). Маса тіла визначалась медичними вагами РП-150МГ з точністю до 0,1 кг в осіб у легкому одязі без взуття. Зріст вимірювався з точністю до 0,5 см в осіб без взуття. Індекс маси тіла вираховувався як відношення маси тіла (в кг) до зросту (в м^2). Всі особи, включені в дослідження, мали показник ІМТ ≤ 29,9 кг/м^2. Тобто, не мали ознак загального ожиріння.

ОТ у обстежуваної особи вимірювався сантиметровою стрічкою в стоячому положенні без одягу на талії після звичайного видиху — посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки (стандарт ВООЗ).

Обвід талії у осіб, включених в дослідження, становив ≤ 88 см у жінок та ≤ 102 см у чоловіків. Ці показники свідчать про відсутність у обстежених осіб ознак вісцерального ожиріння (за критеріями ATP III).

Концентрацію глюкози в плазмі визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-330, використовуючи реагенти

«Глюкоза» набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica в лабораторії клініки ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Для виявлення порушень вуглеводного обміну всім обстежуваним проводили стандартний глюкозотолерантний тест за методикою ВООЗ (WHO Consultation, 1999) та Американської асоціації з вивчення цукрового діабету (American Diabetes Association/ ADA, 1997) [5, 6]. Відповідно до рекомендацій ADA (1997) толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові через 2 години після навантаження глюкозою був менше 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натщесерце був менше 7,0 ммоль/л, але через 2 години перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як порушену толерантність до глюкози (ПТГ) незалежно від віку обстежених [5, 6]. Тест проводили на фоні не менш ніж 3-денної лікарняної дієти (вміст вуглеводів близько 250–300 г, але не менш 150 г) і звичайної фізичної активності. Перший забір венозної крові для визначення базальних рівнів глюкози та інсуліну проводили вранці натще після 10-14 годин нічного голодування. Забір крові із кубітальної вени здійснювали між 08:00 та 09:00 ранку після 15-хвилинного перебування обстеженого в стані спокою, натщесерце. Потім обстежуваний випивав 75 г глюкози, розчиненої в 250–300 мл води, протягом 2–5 хвилин. Після вживання глюкози проводили забір крові через 30, 60 та 120 хв, оскільки саме ці періоди найбільш показові для характеристики функціонального стану інсулярного апарату підшлункової залози. До та під час проби заборонялося паління та виконання фізичних навантажень. В якості критерію сумарної відповіді на СГТТ тест були розраховані показники площі під кривими глюкози та інсуліну (ППКГ) [7]. Показник площі під кривою глюкози дорівнює сумі концентрацій глюкози плазми до початку тесту, через 60 та 120 хвилин за формулою H. Seltzer та співав. [7]:

$$ППКГ = 1/2\ (Г0 - Г60) \times 60 + Г0 \times 60 + 1/2\ (Г60 - Г120) \times 60 + Г120 \times 60\ (ммоль/л/хв),$$

де *ППКГ — площа під кривою глюкози;*
Г0 — рівень глюкози натще;
Г60, Г120 — рівні глюкози на 60-й та 120-й хвилинах ОГТТ відповідно.

За аналогією розраховано площу під кривою інсуліну.

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) для визначення інсуліну in vitro в крові. Дослідження крові з використанням імуноферментних методик проводили в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (керівник — акад. НАМНУ Г. М. Бутенко, виконавець — д.м.н. І. М. Пишель).

Для визначення ІР вираховували індекс інсулінорезистентності [8] HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою:

$$HOMA\text{-}IR = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22{,}5.$$

Визначення функціональної активності β-клітин підшлункової залози (ФАБ) проводили по формулі, запропонованій D. M. Matthews і співавт. [9]:

$$ФАБ = \frac{20 \times IPI\ плазми\ (мкОД/мл)}{глікемія\ натще\ (ммоль/л) - 3{,}5}$$

Також розраховували індекс чутливості до інсуліну (ISI) за формулою [10], запропонованою Matsuda та співавт.:

$$ISI = 10\ 000 / (G_0 \times I_0 \times G_м \times I_м)^{-2},$$

де G_0 — *концентрація глюкози в плазмі на 0-й хвилині ПГТТ (мг/дл);*
I_0 — *концентрація інсуліну в сироватці на 0-й хвилині ПГТТ (мкОд/мл);*
$G_м$ — *середня концентрація глюкози з 60 до 120-й хвилини ПГТТ (мг/дл);*
$I_м$ — *середня концентрація інсуліну з 60 до 120-й хвилини ПГТТ (мкОд/мл).*

Для статистичної обработки отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію (Ст'юдента). Різниці вважалася вірогідними при $p<0{,}05$.

Характер розподілу отриманих варіаційних рядів було перевірено за допомогою критерію Shapiro-Wilk W (Шапиро–Вилка

W тест), який засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних. Відтак, при виконанні статистичної обробки отриманих даних було застосовано наступні методи: розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки (M ± м); проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стюдента та Колмогорова–Смірнова; кореляційного аналізу — розрахунок парних коефіцієнтів кореляції. Однофакторний дисперсійний (ANOVA) аналіз було використано для оцінки впливу фактору на дисперсію показника в різних групах, порівняння груп між собою здійснювали методом апостеріорних співставлень (Tukey HSD post hoc tests). Для порівняння частоти зустрічаємості якісних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати базуються на даних обстеження осіб різного віку без ознак вісцерального та загального ожиріння (всі особи мали ІМТ ≤ 30 кг/м^2 та обвід талії у жінок ≤ 88 см та у чоловіків ≤ 102 см).

Встановлено, що серед обстежених осіб різного віку відсоток людей із збереженою толерантністю до глюкози зменшується із віком ($p<0,05$) та зростає відсоток осіб із прediабетичними порушеннями вуглеводного обміну (табл. 1). У 5 обстежених осіб (11,6 %) вікової групи 20–39 років виявлено підвищений рівень глікемії натще (ПГН, 6,1–6,9 ммоль/л), проте поєднання ПГН з порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) не було в жодного обстеженого. У середньому віці (40–59 років) ПГН виявлено у 12 осіб (23,1 %), а поєднання ПГН з порушенням толерантності до глюкози мали 3 особи (5,8 %). У групі осіб старше 60 років ПГН мали 22 особи (21,6 %), ізольоване ПТГ виявлено у 12 чол. (11,7 %), а у 15 осіб (14,7 %) мало місце поєднання ПГН та ПТГ.

Таким чином, ізольоване порушення толерантності до глюкози та поєднання обох прediабетичних порушень найчастіше спостерігається у осіб старше 60 років ($p<0,01$).

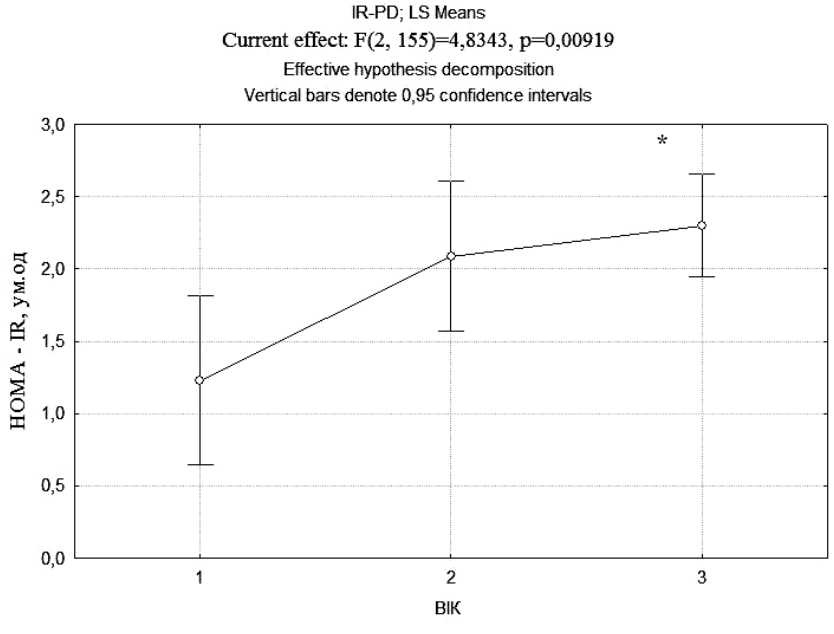
Таблиця 1

Розподіл обстежених за віком (M±m) та результатом СГТТ, n=197

Групи обстежених	20–39 років (28,4 ± 0,9) (I)		40–59 років (50,6 ± 0,7) (II)		60 років та старше (68,7 ± 0,7) (III)		P
	n=43		n=52		n=102		
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	
Практично здорові без будь-яких порушень вуглеводного обміну	35	81,4	35	67,3	53	52,0	$X^2=2,41$, $p_{II-I}>0,05$ $X^2=2,45$, $P_{III-II}>0,05$ $C^2=9,5$, $P_{III-I}<0,01$
З прediабетичними порушеннями вуглеводного обміну	8	18,6	17	32,7	49	48,0	$X^2=2,41$, $p_{II-I}>0,05$ $X^2=3,31$, $P_{III-II}>0,05$ $C^2=11,00$, $P_{III-I}<0,01$
• порушення глікемії натще (ПГН)	5	11,6	12	23,1	22	21,6	$X^2=2,10$, $p_{II-I}>0,05$ $X^2=0,05$, $P_{III-II}>0,05$ $X^2=2,00$, $P_{III-I}>0,05$
• порушення толерантності до глюкози (ПТГ)	3	7,0	2	3,8	12	11,7	$X^2=0,46$, $p_{II-I}>0,05$ $X^2=2,61$, $P_{III-II}>0,05$ $X^2=0,75$, $P_{III-I}>0,05$
• поєднання порушень (ПГН+ ПТГ)	0	0	3	5,8	15	14,7	$X^2=2,88$, $p_{II-I}>0,05$ $X^2=2,70$, $P_{III-II}>0,05$ $C^2=7,05$, $P_{III-I}<0,05$

Відсутність росту частоти ізольованої порушеної толерантності до вуглеводів у групі осіб середнього віку можна пояснити тим, що відбувається перерозподіл у популяції одних форм ЦД (явного) та зростання інших (ІР та порушена толерантність до глюкози). Ця думка знаходить своє підтвердження ще у результатах дослідження, яке було проведене Керими Н. Б., Сергеевим А. С. та співавт. [11].

При проведенні аналізу показника інсулінорезистентності HOMA виявлено його достовірне зростання з віком обстежених осіб ($p<0,001$).



1 — група 20–39 років; 2 — група 40–59 років; 3 — група 60 років та старше.
** — p<0,05 порівняно з групою 20–39 років.*

Рис. 1. Показник ІР в різних вікових групах

Зростання з віком обстежених осіб показника ІР асоціюється із зниженням у них чутливості до дії інсуліну периферичних тканин ($r = – 0,50$, $p < 0,0001$).

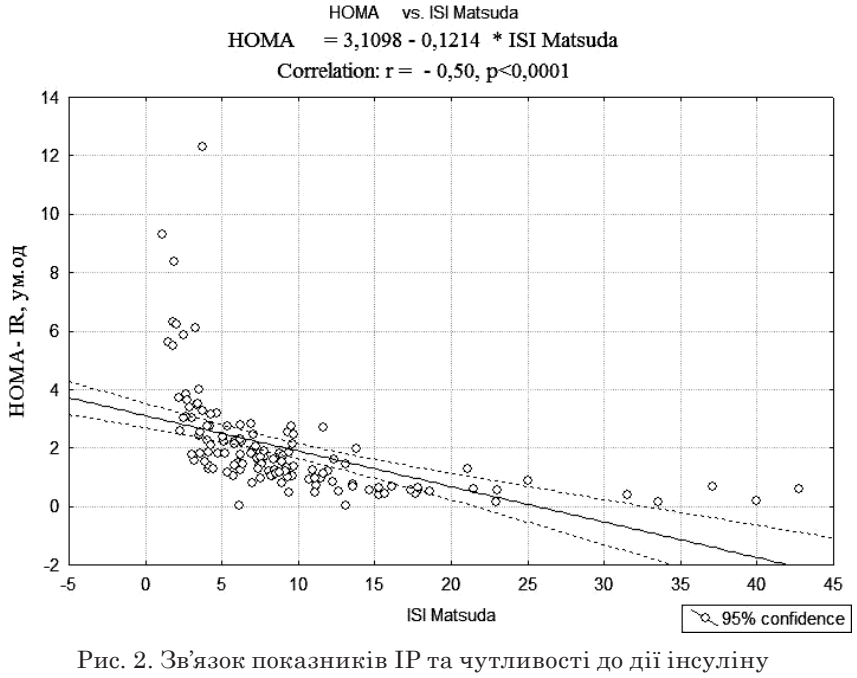


Рис. 2. Зв'язок показників ІР та чутливості до дії інсуліну

При виявлені у обстежених осіб прediабетичних порушень із зниженням чутливості до дії інсуліну периферичних тканин тісно пов'язаний показник глікемії через 120 хв СГТТ (r = – 0,46, p<0,001).

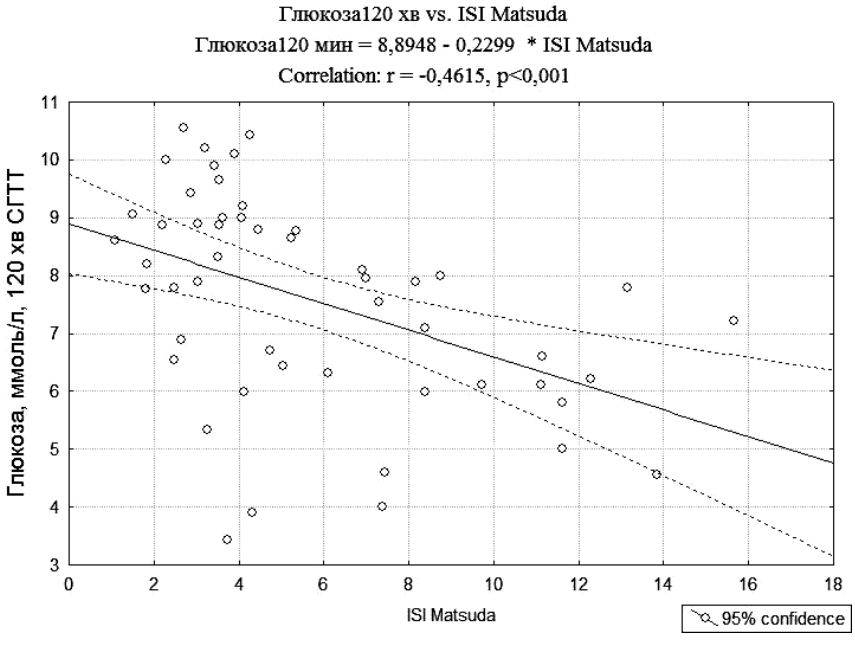


Рис. 3. Взаємозв'язок показників чутливості до дії інсуліну та концентрації глюкози на 120 хв СГТТ у осіб з прediабетом

Враховуючи такі тенденції, було вивчено показники концентрації глюкози при СГТТ у осіб різного віку. Як видно з таблиці 2, в групах практично здорових осіб в динаміці СГТТ відмічено односпрямованість зростання концентрації глюкози на піку між 30 та 60 хвилинами із найбільшим значенням у осіб старше 60 років (p<0,05). Якщо у практично здорових осіб молодого та середнього віку на 120 хв СГТТ відмічено відновлення показників до вихідного рівня, то у осіб старше 60 років рівень глюкози залишається вищим за вихідний рівень.

Таблиця 2

Концентрація глюкози в плазмі крові та площа під кривою концентрації глюкози при проведенні СГТТ у практично здорових людей і осіб з прediабетичними порушеннями, n=177

Показники	Практично здорові особи			Особи з прediабетичними порушеннями			
	Без порушень вуглеводного обміну			Порушення глікемії Натще		Порушення толерантності до глюкози	Поєднання порушень
	20–39 років (n=35)	40–59 років (n=35)	≥60 років (n=53)	40–59 років (n= 12)	≥60 років (n=15)	≥60 років (n= 13)	≥60 років (n=14)
	*	#	§	a	√	$	
Глюкоза плазми крові, ммоль/л							
• натще	5,5±0,1	5,3±0,1	5,6±0,1	6,7±0,1**###§§	6,5±0,1**###§§	5,4±0,2aa√	6,6±0,1**###§§§$
• через 30'	7,5±0,5	7,8±0,3	8,2±0,2	11,0±0,7*#§	10,3±1,1*#§	8,6±0,5a	10,9±0,4*#§
• через 60'	6,3±0,2	7,3±0,3	8,0±0,3**	9,3±0,4**#§	8,8±0,6**#§	9,8±0,7**###§	11,1±0,9**###§
• через 120'	5,4±0,2	5,4±0,2	6,1±0,2*#	6,2±0,3*#	5,8±0,3**###§§	8,9±0,3**###§§aa√√	9,2±0,2**###§§aa√√$

Продовження табл. 2

Показники	Практично здорові особи			Особи з прediабетичними порушеннями			
	Без порушень вуглеводного обміну			Порушення глікемії Натще		Порушення толерантності до глюкози	Поєднання порушень
	20–39 років (n=35)	40–59 років (n=35)	≥60 років (n=53)	40–59 років (n= 12)	≥60 років (n=15)	≥60 років (n= 13)	≥60 років (n=14)
	*	#	§	α	√	$	
ПККГ, ммоль/л/хв/	733,2± 13,7	773,5± 24,2*	825,3± 19,9**#	939,4± 29,0**#	899,8± 31,9**#§	1033,9± 31,0**##§§αα√	1150,5± 51,3**##§§α

Примітка.

Достовірність відмінностей:

*p < 0,05; ** p < 0,01 у порівнянні з особами 20–39 років без порушень вуглеводного обміну.

# p < 0,05; ## p < 0,01 у порівнянні з особами 40–59 років без порушень вуглеводного обміну.

§ p < 0,05; §§ p < 0,01 у порівнянні з особами 60 років та старше без порушень вуглеводного обміну.

α p < 0,05; αα p < 0,01 у порівнянні з особами 40-59 років з порушенням рівня глюкози натще.

√ p < 0,05; √√ p < 0,01 у порівнянні з особами 60 років і старше з порушенням рівня глюкози натще.

$ p < 0,05; $$ p < 0,01 у порівнянні з особами 60 років і старше з порушенням толерантності до глюкози.

ПККГ — площа під кривою концентрації глюкози.

В групах осіб середнього та літнього віку з гіперглікемією натще визначається такий самий характер глікемічних кривих при СГТТ, проте достовірно зростають показники концентрації глюкози на 30-й та 60-й хв порівняно з групами практично здорових осіб.

Зсув піку глюкози до 60 хв чітко відзначено у осіб похилого віку з ізольованим порушенням толерантності до глюкози та поєднанням порушень (p<0,05). У них не відмічено повної нормалізації рівня глюкози в плазмі крові через 120 хв СГТТ і ці показники перевищують нормативні, що дозволяє діагностувати у цих осіб порушення толерантності до глюкози (p<0,05). Також звертає увагу той факт, що концентрація глюкози натще в різних вікових групах у практично здорових не перевищувала нормативний показник 6,1 ммоль/л. Проте при розвитку прediабетичних порушень вуглеводного обміну концентрація глюкози в плазмі крові натще перевищує показник 6,1 ммоль/л, і це відмічено вже в осіб середнього віку. Крім того, при СГТТ у частини (24,5 %) осіб старше 60 років із норгмоглікемією натще наявне ізольоване порушення толерантності до глюкози. І це порушення може лишитися невиявленим довготривало, якщо обмежити дослідження лише визначенням концентрації глюкози натще. Односпрямовані з нашими є результати визначення концентрації глюкози в плазмі натще і через 2 години після навантаження глюкозою в дослідженні DECODE [12, 13]. В рамках цього дослідження також визначали концентрацію в сироватці крові інсуліну натщесерце та при СГТТ. Так, з даних таблиці 3 слідує, що з віком у обстежених осіб знижується концентрація інсуліну при проведенні СГТТ між 30-ю та 60-ю хв, проте у осіб 60 років та старше пік вивільнення інсуліну зміщений на 60 хвилину та не досягає вихідного рівня через 120 хв СГТТ (p<0,05). При ізольованому порушенні глікемії натщесерце вихідний рівень інсуліну зростає у осіб середнього віку порівняно з групою осіб молодого віку без порушень та у осіб 60 років і старше має ще більш вираженіший характер порівняно з особами молодого та середнього віку без порушень (p<0,05) та порівняно з особами середнього віку з ізольованим порушенням глікемії натщесерце (p<0,05). Пік

концентрації інсуліну відмічено на 60 хв СГТТ і в обох вікових групах з ПГН показники концентрації інсуліну достовірно вищі та не сягають вихідного рівня через 120 хв СГТТ (p<0,05).

При ізольованому порушенні толерантності до глюкози у осіб 60 років та старше відмічено зростання показника інсуліну натще порівняно з практично здоровими особами різного віку (p<0,05); проте порівняно з особами 60 років та старше з ізольованим порушенням глікемії натщесерце показник концентрації інсуліну натще знижується (p<0,05). Також відмічено два піки концентрації інсуліну: на 30 хв із тенденцією до зниження на 60 хв і подальшим зростанням до 120 хв СГТТ (p<0,05). При поєднанні порушень толерантності до глюкози у осіб 60 років та старше відмічено збережений характер кривої концентрації інсуліну як у практично здорових осіб так і у осіб з ПГН, проте значно вищий пік концентрації інсуліну на 60 хв (p<0,05), який знижується до 120 хв, але не набуває вихідних значень (p<0,05).

Якщо орієнтуватися не тільки на зростання глікемії при СГТТ у людей старше 60 років, а проаналізувати у скільки

Таблиця 3

Концентрація інсуліну в плазмі крові та ППКІ при проведенні СГТТ у здорових людей і осіб з прediабетичними порушеннями, n=177

Показники	Практично здорові особи			Особи з прediабетичними порушеннями			
	Без порушень вуглеводного обміну			Порушення глікемії натще		Порушення толерантності до глюкози	Поєднання порушень
	20–39 років (n=35)	40–59 років (n=35)	≥60 років (n=53)	40–59 років (n= 12)	≥60 років (n=15)	≥60 років (n= 13)	≥60 років (n=14)
	*	#	§	α	√	$	
Концентрація інсуліну в плазмі крові, мкОД/мл							
• натщесерце	5,1±0,4	7,50±0,5	5,6±0,5	7,1±1,9*§	11,1±2,9***#§αα	8,2±1,2**#§	8,9±1,2**#§
• через 30’	38,6±5,2	27,5±4,9	26,4±4,6	31,9±6,6	28,6±9,8	46,1±8,8**#§α	19,7±6,4
• через 60’	28,2±3,2	23,6±5,2	30,8±3,8	44,9±9,9	38,8±8,3	40,3±8,7**#§αα	51,5±6,9***#§
• через 120’	13,7±1,6	14,3±2,4	20,2±2,8#	28,6±5,4***#§	23,4±6,3#	58,8±7,8***#§§αα√	38,4±6,1***#§§αα√√
ПККІ, мкОД/мл/хв	2311,1± 188,6	2287,7± 245,7	2986,7± 983,5#	4105,5± 635,4***##	3616,7± 649,7 *#	5742,7± 732,1**#§αα√	4641,7± 587,9***#§§
ПККІ / ПККГ	3,1±0,2	3,0±0,3	3,6±0,3#	4,4±0,7*#	4,0±0,7*#	5,6±0,7**#§αα√	4,2±02**#§§

Примітка.

Достовірність відмінностей:

*p < 0,05; ** p < 0,01 у порівнянні з особами 20–39 років без порушень вуглеводного обміну.

# p < 0,05; ## p < 0,01 у порівнянні з особами 40–59 років без порушень вуглеводного обміну.

§ p < 0,05; §§ p < 0,01 у порівнянні з особами 60 років та старше без порушень вуглеводного обміну.

α p < 0,05; αα p < 0,01 у порівнянні з особами 40–59 років з порушенням рівня глюкози натще.

√ p < 0,05; √√ p < 0,01 у порівнянні з особами 60 років і старше з порушенням рівня глюкози натще.

$ p < 0,05; $$ p < 0,01 у порівнянні з особами 60 років і старше з порушенням толерантності до глюкози.

ПККІ — площа під кривою концентрації інсуліну.

ПККГ — площа під кривою концентрації глюкози.

ПККІ/ПККГ — співвідношення площі під кривою концентрації інсуліну до площі під кривою концентрації глюкози.

разів зростає показник площі під кривою інсуліну відповідно до глюкози (співвідношення показників ППКІ до ППКГ), стане очевидним факт, що з віком, показник має тенденцію до збільшення і ця тенденція має вираженіший характер при наявності прediабету. У осіб з ізольованим порушенням толерантності до глюкози старше 60 років, імовірно, вираженість гіперінсулінемії наростає в більшій мірі, ніж вираженість гіперглікемії, але при поєднанні порушень відмічено зменшення показника ППКІ до ППКГ, що може свідчити про більш виражену гіперглікемію, яка не супроводжується подальшим зростанням концентрації інсуліну.

В контексті цієї проблем слід наголосити на особливій ролі інсулінової забезпеченості в механізмах підтримки нормоглікемії та розвитку гіперінсулінемії чи, в подальшому, інсулінорезистентості (ІР). Як відомо, загальновживаним показником ІР є визначення показника HOMA-IR, що обмежується вимірами показників концентрації глюкози та інсуліну натще та ніяк не відображує функціональну активність β-клітинного апарату підшлункової залози. Треба додатково наголосити, що модель HOMA отримана з математичної оцінки взаємодії між β-клітинної функцією і ІР. Вихід моделі відкалібрований таким чином, щоб вважати нормальну функцію β-клітин за 100 %, а нормальну IR — за 1 умов. од. Коли цей взаємозв'язок обчислюється разом, можна оцінити функцію β-клітин і IR для будь-якої пари концентрацій глюкози і інсуліну в плазмі. Це є фізіологічною основою моделі HOMA, що використовується для отримання оцінки чутливості до інсуліну і функції β-клітин в залежності від концентрацій інсуліну та глюкози [14]. В свою чергу, зв'язок між глюкозою та інсуліном в базальному стані відображає баланс між секрецію глюкози печінкою і секрецією інсуліну, який підтримується через зворотній зв'язок між печінкою і β-клітинами. В основу цього підходу покладено моделі, що базуються на отриманих експериментальних даних, що характеризують процеси в організмі людини і тварин при підтриманні постійної концентрації глюкози та є статично значущими. В нормі, у людей 50 % від базального обміну глюкози витрачається нервовою системою, інша частина — м'язами і жировою тканиною. Зменшення функціональної активності β-клітин було змодельоване шляхом зміни реакції β-клітин на концентрацію глюкози в плазмі. Чутливість до інсуліну моделювалася пропорційно зменшуючи вплив концентрації інсуліну в плазмі як на рівні печінки, так і на периферії. У будь-якому випадку, глюкозний гомеостаз в моделі залишався постійним. Ніяких відмінностей не модулювалося між печінковою та периферичною чутливістю до інсуліну. Оригінальна модель Matthews із співавторами [15] — це не відокремлене визначення HOMA1-IR = (глюкоза плазми натще, ммоль/л × інсулін плазми натще, мкОД/мл) / 22,5, а і обов'язкове доповнення вираховування показника HOMA1-% β = (20 × IPI плазми (мкОД/мл) / (глікемія натще (ммоль/л) – 3,5) для ІР і функції β-клітин, відповідно.

Відокремлено, показник HOMA-IR доцільно використовувати лише у когортних та епідеміологічних дослідженнях для первинного скринінгу. І обумовлено це легкістю розрахунку показника HOMA-IR за виміряними лише одноразово концентраціями глюкози та інсуліну плазми крові.

Враховуючи вищевикладене, в цій роботі було комплексно оцінено стан ІР та функціональну активність β-клітин острівцевого апарату підшлункової залози, та визначено показник чутливості периферичних тканин до дії інсуліну (таблиця 4).

При аналізі наведених у таблиці 6 результатів звертає увагу той факт, що з віком без наявності порушень вуглеводного обміну показник ІР практично однаковий у всіх вікових групах. При ПГН у осіб середнього та похилого віку показник ІР зростає, проте досягає критерію ІР у осіб 60 років та старше ($p<0,05$). При ізольованому порушенні толерантності до глюкози та при поєднанні порушень показник ІР лишається меншим 2,77 умов. од. Зростання показника HOMA-IR супроводжується незначним та недостовірним зниженням індексу чутливості до інсуліну (Matsuda index) з віком обстежених, але за умов розвитку прediабе-

Таблиця 4

Індекс інсулінорезистентності, індекс чутливості до інсуліну та індекс функціональної активності бета-клітин у здорових людей і осіб з прediабетичними порушеннями n=177

Показники	Практично здорові особи			Особи з прediабетичними порушеннями			
	Без порушень вуглеводного обміну			Порушення глікемії натще		Порушення толерантності до глюкози	Поєднання порушень
	20–39 років (n=35)	40–59 років (n=35)	≥60 років (n=53)	40–59 років (n= 12)	≥60 років (n=15)	≥60 років (n= 13)	≥60 років (n=14)
	*	#	§	α	√	$	
Індекс HOMA-IR, ум. од.	1,3±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1	2,0±0,5**#§§	3,1±0,8***#§§α	2,0±0,3**#§§	2,7±0,3***#§§
Індекс функціональної активності бета-клітин (HOMA 1-%β) • натще • 30 хв • приріст, рази	 59,5±6,8 257,6±31,9 3,9±0,6	 108,4±18,5 138,4±31,3 1, 9±0,3*	 60,4±5,7* 106,7±14,6* 2,1±0,3*	 42,5±13,7 93,8±17,7* 4,5±0,9*	 78,5±20,6 107,8±26,0#α 1,7±0,7*	 98,3±15,3*α 200,7±38,2*#α 2,1±0,5*	 56,7±7,6 100,1±31,0*√$ 1,1±0,4*√$
Індекс чутливості до інсуліну (Matsuda index), ум. од.	12,1±1,1	11,9±1,9	10,5±1,3	6,0±1,2*§	6,4±1,6*#	5,2±0,9**#§	4,0±0,5***#§α√√

Примітка.

Достовірність відмінностей:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ у порівнянні з особами 20–39 років без порушень вуглеводного обміну.

# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ у порівнянні з особами 40–59 років без порушень вуглеводного обміну.

§ $p < 0,05$; §§ $p < 0,01$ у порівнянні з особами 60 років та старше без порушень вуглеводного обміну.

α $p < 0,05$; αα $p < 0,01$ у порівнянні з особами 40–59 років з порушенням рівня глюкози натще.

√ $p < 0,05$; √√ $p < 0,01$ у порівнянні з особами 60 років і старше з порушенням рівня глюкози натще.

$ $p < 0,05$; $$ $p < 0,01$ у порівнянні з особами 60 років і старше з порушенням толерантності до глюкози.

ту знижується втричі у осіб старше 60 років з поєднанням порушень ($p < 0,05$).

Це може пояснюватись тим, що для підтримки нормоглікемії розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, а порушення толерантності до глюкози, ймовірно, виникає при зриві компенсаторних механізмів та дисфункції бета-клітин.

Таке припущення підтверджується зниженням індексу функціональної активності бета-клітин як натще, так і на 30 хвилині СГТТ у осіб старше 60 років з порушеною толерантністю та поєднанням порушень ($p < 0,05$). Якщо порахувати приріст показника індексу функціональної активності бета-клітин на 30 хв СГТТ, можна бачити достовірне зниження функціональної активності бета-клітин ($p < 0,05$) не лише з віком обстежених, а і при розвитку прediабету, особливо у осіб старше 60 років з прediабетом. Звертає увагу, що в групі осіб з ПГН середнього віку функціональна активність бета-клітин при СГТТ зростає на 30 хв СГТТ. Ця тенденція до зростання індексу функціональної активності бета-клітин може вказувати на їх напруження.

Проте знижене зростання індексу функціональної активності бета-клітин у людей літнього віку з прediабетом можна розглядати як ранню ознаку зниження їх компенсаторних можливостей.

Доцільно звернути увагу на те, що при більш ретельному аналізі в групах середнього та похилого віку з прediабетом відокремилась підгрупа осіб з прediабетом, які не є «інсулінорезистентними». У них спостерігається зниження чутливості тканин до інсуліну та зменшення приросту функціональної активності бета-клітин при СГТТ ($p < 0,05$). Такі зміни можуть бути обумовлені як безпосередньо ІР/гіперінсулінемією, так і порушенням функціонування β-клітинного апарату підшлункової залози. Тобто, при «зриві компенсаторних механізмів», в певний момент підшлункова залоза стає не здатною секретувати достатню кількість інсуліну для підтримки нормоглікемії, що призводить до розвитку порушення толерантності до глюкози та декомпенсації функції підшлункової залози. І цій роботі показано, що у осіб з прediабетом — комбінованим порушенням до глюкози концентрація інсуліну нижча порівняно із здоровими особами, та із особами з ізольованими порушеннями обміну глюкози. Така хибна «нормалізація» показників не відображує нормалізації інсулінової відповіді, напроти — свідчить про виснаження функціональних можливостей підшлункової залози та прогресуюче зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну. Цю гіпотезу підтверджує зниження показника індексу чутливості до інсуліну (Matsuda index) у осіб з комбінованим порушенням толерантності до глюкози.

Як можемо бачити з вищевикладеного, в ході дослідження відокремилась група осіб без ІР з прediабетом (таблиця 5). Їх стан супроводжується більш високими цифрами концентрації глюкози на фоні відсутності зростання концентрації інсуліну. Імовірно, це пов'язано з різким зниженням функціональної активності бета-клітин натще серце ($p<0,05$). Імовірно, ці особи можуть бути першими та ранніми претендентами на розвиток ЦД 2 типу в основі якого лежить порушення першої (ранньої) фази викиду інсуліну з подальшим виснаженням функціональної активності β-клітини (у них відмічено максимальне зростання показника функціональної активності бета-клітин на 30-й хвилині СГТТ. І знову підтверджено припущення, що за «нормальним» показником ІР приховано наявність прediабетичних порушень. І «нормальний» показник ІР у осіб середнього та похилого віку з прediабетом треба розглядати як відсутність у цих осіб компенсаторних механізмів для підтримання справді нормального метаболічного балансу та проміжну стадію між прediабетом та ЦД 2 типу.

Таблиця 5

Показники СГТТ тесту у людей середнього віку в залежності від HOMA-IR

Групи Показники	40–59 років			60 років та старше			
	Без прediабету	Із прediабетом		Без прediабету		Із прediабетом	
	без ІР (практично здорові) (n=35)	без ІР (n=8)	з ІР (n=9)	без ІР (практично здорові) (n=53)	з ІР (n=12)	без ІР (n=26)	з ІР (n=13)
Індекс HOMA-IR, умов. од.	1,4±0,1	1, 3±0,3	5,2±0,9**##	1,4±0,1	4,2±0,5**	1,7±0,1	4,5± 0,7**##
Індекс функціональної активності							

Продовження табл. 5

Групи Показники	40–59 років			60 років та старше			
	Без прediабету	Із прediабетом		Без прediабету		Із прediабетом	
	без ІР (практично здорові) (n=35)	без ІР (n=8)	з ІР (n=9)	без ІР (практично здорові) (n=53)	з ІР (n=12)	без ІР (n=26)	з ІР (n=13)
β-клітин (HOMA 1-%β) • натще • 30 хв	108,4±18,5 138,4±31,3 1, 9±0,3	28,6±5,3 93,8±17,7 4,5±0,9**	112,0±22,5# 272,2±10,1 1,1±0,19#	60,4±5,7 106,7±14,6 2,1±0,3	170,0± 22,2** 223,2± 57,9** 1,6±0,4**	54,4±6,4 142,5±41,3 4,3±2,2*	126,2± 24,4**# 161,6±35,4 1,7±0,4#
Індекс чутливості до інсуліну (Matsuda index), ум. од.	11,9±1,9	7,8±1,4	3,3±0,9*#	10,5±1,3	3,6±0,7**	7,2±3,6*	3,0±0,2**#
Глюкоза натще, ммоль/л	5,3±0,1	6,7±0,1**	6,2±0,3**	5,6±0,1	5,4±0,2	6,0±0,1**	6,2±0,1**
Глюкоза через 30 хв, ммоль/л	7,8±0,3	10,7±0,7**	10,6±1,0**	8,2±0,2	8,5±0,6	9,4±0,5*	9,2±0,7
Глюкоза через 60 хв, ммоль/л	7,3±0,3	9,2±0,4*	10,2±0,6**	8,0±0,3	8,2±0,6	10,0±0,4*	9,3±0,7
Глюкоза через 120 хв, ммоль/л	5,4±0,2	5,9±0,4	7,8±0,1**#	6,1±0,2	5,7±0,4	7,8±0,4**	7,7±0,6**
ППКГ, ммоль/л/хв.	773,5±24,2	1080,9± 60,8*	1266,6± 74,2**#	825,3±19,9	995,2±73,5	1261,0± 55,0**	1183,9± 80,6**
Інсулін натще, мкОД/мл	7, 50±0,5	4,7±0,8	17,0±3,5**#	5,6±0,5	18,3±2,8**	5,9±0,5	15,8± 2,7**##
Інсулін через 30 хв, мкОД/мл	27,5±4,9	34,0±8,5	55,6±18,9	26,4±4,6	77,7±26,0**	31,2±8,1	46,2±11,8
Інсулін через 60 хв, мкОД/мл	23,6±5,2	35,6±11,7	70,3±16,5**	30,8±3,8	84,6±16,1**	35,7±5,4	64,0± 11,5**#
Інсулін через 120 хв, мкОД/мл	14,3±2,4	26,2±7,5*	59,9± 12,7**#	20,2±2,8	39,1±11,1*	33,6±5,9*	61,5±13,5**
ППКІ, мкОД/мл/хв.	2287,7± 245,7	5402,3± 1386,3*	10380,0± 1992,3**#	2986,7± 983,5	10332,8± 1934,9**	5836,4± 772,0*	9438,7± 1436,0*#

Примітки:

1. Вірогідність різниці порівняно з групою практично здорових осіб 40–59 років:
   * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.
2. Вірогідність різниці між підгрупами з прediабетом:
   # — $p<0,05$, ## — $p<0,01$.

Це обумовлює розробку та удосконалення методологічного підходу для виявлення не лише ІР, а й станів, з нею асоційованих.

На даний момет можна однозначно сказати, що показник HOMA-IR, умов. од. — не уніфікований, хоча і максимально корелює з «золотим стандартом» — клемптестом. Інколи за показником HOMA-IR ≤ 2,77 умов. од. може бути наявність дисфункції інсулярного апарата підшлункової залози на межі її виснаження, а HOMA-IR ≥ 2,77 умов. од. вказувати на стан як гіперсекреції інсуліну підшлунковою залозою, так і некомпенсовану гіперглікемію.

При розвитку як ЦД 2 типу, так і при прediабетичних станах рівень глюкози плазми збільшується, а рівень інсуліну плазми зменшується. В результаті цього, рівень інсуліну плазми більш не відображає інсулінорезистентність, так як на нього впливають такі фактори, як дефект бета-клітин і розвиток гіперглікемії. Таким чином, значення, отримані при розрахунку HOMA, як і визначення рівнів концентрації глюкози та інсуліну натще, мають ряд обмежень у зв'язку з тим, що дані здорових осіб і осіб з ознаками прediабету чи ЦД 2 типу можуть збігатися, що утруднює діагностику та вибір засобів лікування.

ВИСНОВКИ

1. Частота виявлення прediабетичних порушень зростає з віком в 2,5 рази (p<0,05). В структурі прediабетичних порушень в молодому і середньому віці превалює ізольоване порушення глікемії натще, тоді як серед людей літнього віку зростає відсоток осіб з ізольованим порушенням толерантності до глюкози та з поєднанням порушеної глікемії натще і порушенням толерантності до глюкози.
2. Практично здорові люди без прediабетичних порушень вуглеводного обміну віком старше 60 років мають збережену чутливість тканин до інсуліну і у них відсутня інсулінорезистентність.
3. При розвитку прediабетичних порушень у осіб 60 років та старше в стані функціонального спокою (натще) має місце певне напруження функції β-клітин, а індекс їх функціональної активності (HOMA1-% β) на 30-й хвилині СГТТ зростає менше, ніж у молодих, що може свідчити про тенденцію до зниження компенсаторних можливостей інсулін-продукуючих клітин підшлункової залози. Ці зміни супроводжуються зниженням чутливості периферичних тканин до дії інсуліну.
4. Для ранньої діагностики прediабету доцільно використовувати визначення рівнів концентрації глюкози та інсуліну не лише натще із розрахунком показника нсулінорезистентності HOMA, а і при проведенні стандартного глюкозотолерантного тесту (СГТТ).

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rojtberg GE, Dorosh ZhV, Kurushkina OV. *Profilakticheskaja Medicina* 2010; 5: 23-26.
2. Wedin WK, Diaz-Gimenez L, Convit AJ. *Diab Metab Syndr Obes* 2012; 5: 219-225.
3. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419. https://doi.org/10.1007/BF00280883
4. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. *Diabetes* 1998; 47 10): 1643-1649.
5. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88-136.
6. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167. https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3331
7. Seltzer M, Allen W, Herron A, Brenna M. *J Clin Invest* 1969; 46: 323-333. https://doi.org/10.1172/JCI105534
8. Vogeser M, König D, Frey I, et al. *Clin Biochem* 2007; 40: 964-968.https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.01.025
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419. https://doi.org/10.1007/BF00280883
10. Matsuda M, DeFronzo RA. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470. https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462
11. Kerimi NB, Sergeev AS, Mazoveckij AG, Kuraeva TL, Izhevskij P.V. *Genetika* 1984; 1: 166-176.
12. Balkau B. *Lancet* 1999; 354: 617-621. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04383-4
13. Balkau B, Hu G, Qiao Q, et al. *Diabetologia* 2004; 47: 2118-2128. https://doi.org/10.1007/s00125-004-1574-5
14. Wallace T, Levy J, Matthews D. *Diabetes Care* 2004; 27 (6): 1487-1495.https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419. https://doi.org/10.1007/BF00280883

ВІКОВІ ЗМІНИ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ ТА ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ СТАРІННІ

Чижова В. П.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» Київ, Україна
Vchizhova@ukr.net

Обстежено 197 осіб без ознак загального та вісцерального ожиріння. При проведенні стандартного глюкозо-толерантного тесту обстежених було розподілено на групу практично здорових осіб та осіб з прediабетичними порушеннями обміну глюкози. Показано, що у практично здорових осіб збережена толерантність до глюкози та чутливість тканин до дії інсуліну, відсутня інсулінорезистентність. У осіб з прediабетом показник інсулінорезистентності супроводжується зниженням чутливість тканин до дії інсуліну та напруженою роботою інсулярного апарату підшлункової залози. Виявлено, що в групі осіб 60 років та старше при нормальному показнику інсулінорезистентності порушення толерантності до глюкози розвивається на фоні ще більш вираженої дисфункції інсулярного апарату підшлункової залози. Ці зміни супроводжуються зниженням чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Для ранньої діагностики прediабету доцільно використовувати визначення рівнів концентрації глюкози та інсуліну не лише натще із розрахунком показника нсулінорезистентності, а і при проведенні стандартного глюкозо-толерантного тесту.

Ключові слова: прediабет, інсулінорезистентність, інсулярний апарат підшлункової залози, чутливість до інсуліну старіння

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ

Чижова В. П.

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» Киев, Украина
vchizhova@ukr.net

Обследовано 197 человек без признаков общего и висцерального ожирения. При проведении стандартного глюкозо-толерантного теста обследованные были разделены на группу практически здоровых людей и людей с предиабетическими нарушениями обмена глюкозы. Показано, что у практически здоровых людей сохранена толерантность к глюкозе и чувствительность тканей к действию инсулина, отсутствует инсулинорезистентность. У лиц с предиабетом показатель инсулинорезистентности сопровождается снижением чувствительности тканей к действию инсулина и напряженной работой инсулярного аппарата поджелудочной железы. Выявлено, что в группе людей 60 лет и старше при нормальном показателе инсулинорезистентности нарушение толерантности к глюкозе развивается на фоне еще более выраженной дисфункции инсулярного аппарата поджелудочной железы. Эти изменения сопровождаются снижением чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Для ранней диагностики предиабета целесообразно использовать определение уровней концентрации глюкозы и инсулина не только натощак с расчетом показателя нсулинорезистентности, а и при проведении стандартного глюкозо-толерантного теста.

Ключевые слова: предиабет, инсулинорезистентность, функциональноая активность инсулярного аппарата поджелудочной железы, чувствительность к инсулину, старенне.

AGE CHANGES IN GLUCOSE EXCHANGE AND PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE AT AGE

V. P. Chyzhova

SI «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine», Kiev, Ukraine
Vchizhova@ukr.net

It was examined 197 people without signs of general and visceral obesity. When conducting a standard glucose tolerant test, the subjects were divided into a group of practically healthy individuals and individuals with pre-diabetic glucose metabolism disorders. It has been shown that in practically healthy individuals glucose tolerance and tissue sensitivity to insulin action are maintained, insulin resistance is absent. In persons with pre-diabetes, the index of insulin resistance is accompanied by a decrease in tissue sensitivity to insulin action and a tense work of the insulin apparatus of the pancreas. It was found that in the group of persons 60 years of age and older with a normal index of insulin resistance impairment of glucose tolerance develops on the background of even more pronounced dysfunction of the insular apparatus of the pancreas. These changes are accompanied by a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to insulin action. For early diagnosis of pre-diabetes, it is advisable to use determination of levels of glucose and insulin concentration not only on the calculation of the index insulinresistance, but also during a standard glucose-tolerant test.

Keywords: pre-diabetes, insulin resistance, insular apparatus of the pancreas, insulin sensitivity, aging.