

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 2.— С. 19—26.

Роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу



О. Є. Пашкова, Н. І. Чудова, О. С. Литвиненко

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — дослідити роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 68 дітей, хворих на ЦД 1 типу, віком від 11 до 17 років. Залежно від рівня глікемічного контролю пацієнтів розподілили на три групи. До контрольної групи залучено 20 практично здорових дітей. У всіх пацієнтів проводили визначення м'язової маси, індексу скелетної мускулатури, жирової маси та відсотка жиру в організмі. Втрату м'язової сили оцінювали за допомогою 6-бального теста Ловетта. Оцінку інсулінорезистентності проводили опосередковано за тригліцерид-глюкозним індексом (TyG). Визначали рівень у сироватці крові міостатину, іризину, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-13.

Результати та обговорення. Встановлено, що з погіршенням рівня глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД 1 типу, відбувався перерозподіл складу тіла з підвищенням частки жирової маси та зменшенням м'язової маси, що призводило до опосередкованого інсуліном зниження поглинання глюкози, про що свідчило статистично значуще збільшення вмісту TyG порівняно з контрольною групою. Аналіз показників цитокінів у сироватці крові виявив статистично значуще підвищення рівня міостатину та інтерлейкіну-6 порівняно з контрольною групою і тенденцію до збільшення вмісту інтерлейкіну-13 та іризину в сироватці крові дітей, хворих на ЦД 1 типу. Підвищення концентрації міостатину у хворих на ЦД 1 типу асоціювалося зі збільшенням вмісту тригліцеридів ($r = 0,44$, $p < 0,05$) та підвищенням індексу TyG ($r = 0,33$, $p < 0,05$), що свідчило про тісний взаємозв'язок між високим рівнем міостатину та розвитком інсулінорезистентності.

Висновки. У дітей, хворих на ЦД, при погіршенні стану глікемічного контролю відбувається зниження м'язової сили та маси, що супроводжується розвитком інсулінорезистентності. Провідну роль у формуванні інсулінорезистентності у дітей, хворих на ЦД 1 типу, поряд з хронічною гіперглікемією та діабетичною міопатією відіграє порушення синтезу міокінів, що виявляється збільшенням продукції міостатину та інтерлейкіну-6 за відсутності активації синтезу іризину та інтерлейкіну-13.

Ключові слова: діти, цукровий діабет, інсулінорезистентність, міокіни.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу — автоімунне захворювання, котре характеризується розвитком абсолютної недостатності інсуліну та хронічної гіперглікемії. Це зумовлює розвиток порушень усіх видів метаболізму і формування хроніч-

них ускладнень, які знижують якість життя хворого та призводять до розвитку інших несприятливих наслідків для здоров'я і життя пацієнта. У хворих дитячого та підліткового віку вивчення і корекція порушень метаболізму, котрі супрово-

Стаття надійшла до редакції 22 квітня 2021 р.

Пашкова Олена Єгорівна, д. мед. н., доцент, професор кафедри госпітальної педіатрії
E-mail: elenapashkova0901@gmail.com

джують прогресування ЦД 1 типу, мають важливе значення для забезпечення гармонічного розвитку та функціонування організму в цілому.

Скелетна мускулатура за рахунок маси є найбільшою тканиною організму, здатною до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози. Майже 80 % глюкози, яка надходить до організму після їди, метаболізується в скелетній мускулатурі [31]. Навіть при недостатній кількості інсуліну скелетна мускулатура може засвоювати глюкозу неінсулін-опосередкованим шляхом [23], що свідчить про важливе значення скелетної мускулатури у забезпеченні оптимального глікемічного контролю для відтермінування розвитку хронічних ускладнень і запобігання розвитку гострих ускладнень ЦД 1 типу. Знання щодо стану скелетної мускулатури у контексті перебігу ЦД 1 типу отримано переважно на моделях гризунів з неконтрольованою гіперглікемією протягом декількох тижнів або місяців [28, 34–36]. Останнім часом з'являється дедалі більше інформації щодо розвитку та перебігу діабетичної міопатії у людській популяції, котра узгоджується з раніше отриманими даними [37].

Порушення стану скелетної мускулатури, яке супроводжує перебіг ЦД 1 типу, називають діабетичною міопатією [2, 43]. Остання характеризується втратою м'язової маси та сили [42, 44] як у дорослих, так і у дітей, а також зменшенням метаболічної здатності м'язової тканини [19], що у разі розвитку та прогресування ускладнень ЦД 1 типу має вирішальний характер [17].

Відомо, що основним чинником ризику атрофії м'язів при ЦД 2 типу є хронічна гіперглікемія, яка прискорює зменшення м'язової маси, а збільшення концентрації кінцевих продуктів глікування за рахунок їх накопичення в скелетних м'язах призводить до зменшення м'язової сили [6]. Окрім гіперглікемії, прискорюють зменшення м'язової маси та сили такі чинники, як ускладнення ЦД, інсулінорезистентність, підвищення вмісту маркерів хронічного запалення [45]. З огляду на те, що м'язову тканину вважають ендокринним органом [3], становить інтерес дослідження впливу міокінів на гомеостаз глюкози в організмі та їх роль у розвитку інсулінорезистентності.

Міостатин (MSTN), також відомий як фактор диференціації росту 8, представляє собою міокінін з суперсімейства трансформувальних факторів росту (TGF), який більшою мірою продукується клітинами скелетної мускулатури та виступає як негативний регулятор м'язового росту [9]. Підвищену експресію міостатину пов'язують з порушенням передачі сигналів, котрі забезпечують чутливість до інсуліну та рекрутування транспортера глюкози-4 (Glut4) на поверхню клітини [40].

Іншим міокіном, який синтезується переважно скелетною мускулатурою, є іризин [32]. Установлено, що іризин поліпшує резистентність до інсуліну при ЦД 2 типу за рахунок посилення

сенсibiliзації рецептора інсуліну в скелетних м'язах та серці в результаті поліпшення метаболізму печінкової глюкози та ліпідів, що поліпшує функцію β -клітин підшлункової залози та сприяє перетворенню білої жирової тканини на коричневу [39, 48, 49]. Дані щодо дорослої популяції з ЦД 1 типу свідчать про підвищення рівня іризину порівняно з контрольною групою [12]. Досліджень вмісту цього міокіну у дітей, хворих на ЦД 1 типу, недостатньо [25]. Іризин впливає на енергетичний обмін в організмі та чутливість до інсуліну тканин організму [46]. Поряд з негативним впливом хронічної гіперглікемії на перебіг пізніх ускладнень ЦД 1 типу, важливу роль в їх розвитку відіграє формування хронічного низькоінтенсивного запалення, що підтверджено підвищенням рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-6) у сироватці крові хворих на ЦД 1 типу та зменшенням вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-13) [41].

Незважаючи на те, що ЦД 1 типу характеризується гіпоінсулінемією та гіперглікемією, у хворих на ЦД 1 типу розвивається інсулінорезистентність. Нещодавні дослідження продемонстрували, що інсулінорезистентність при ЦД 1 типу є основним медіатором розвитку мікросудинних та макросудинних ускладнень, які часто спостерігаються при цьому захворюванні. Проте точних механізмів розвитку інсулінорезистентності при ЦД 1 типу не встановлено [18]. З огляду на те, що важливу роль у регуляції рівня глюкози в організмі відіграє скелетна мускулатура і скелетні м'язи є важливою ділянкою інсулінорезистентності [7], інтерес становить дослідження взаємозв'язку між станом скелетних м'язів, змінами їх секреторної активності та розвитком інсулінорезистентності у дітей, хворих на ЦД.

Мета роботи — дослідити роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 68 дітей, хворих на ЦД 1 типу, віком від 11 до 17 років. Залежно від рівня глікемічного контролю пацієнтів розподілили на три групи. До першої групи залучено 12 дітей з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем, у яких рівень глікованого гемоглобіну (HbA1C) становив $(6,52 \pm 0,14) \%$, до другої — 16 дітей із субоптимальним рівнем глікемічного контролю $((8,31 \pm 0,08) \%)$, до третьої — 40 дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя $((11,60 \pm 0,23) \%)$. Контрольну групу утворили 20 умовно здорових дітей. Групи були репрезентативними за середнім віком, співвідношенням статей та індексом маси тіла (ІМТ) (табл. 1).

Критерії залучення пацієнтів у дослідження: згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні; відсутність кетоацидозу (кетонів тіла визначали в сечі

Таблиця 1
Характеристика груп спостереження

Показник	Група 1, n = 12	Група 2, n = 16	Група 3, n = 40	Контрольна група, n = 20
Середній вік, роки *	14,19 ± 0,45	14,13 ± 0,39	13,99 ± 0,3	14,2 ± 0,3
Кількість хлопчиків,	6 (54,5 %)	6 (46,2 %)	17 (47,0 %)	10 (50,0 %)
Кількість дівчаток,	5 (45,5 %)	7 (53,8 %)	18 (53,0 %)	10 (50,0 %)
ІМТ, кг/м ² *	19,77 ± 0,66	19,59 ± 0,55	20,23 ± 0,38	19,4 ± 0,64

Примітка. * Дані наведено як $M \pm m$, де M — середнє арифметичне значення; m — стандартна похибка середнього арифметичного значення.

до і після тестування); максимальний рівень глікемії натще в день дослідження не перевищував 10,5 ммоль/л, а мінімальний рівень глікемії — 5,7 ммоль/л. Критерії вилучення: відсутність згоди на участь у дослідженні; наявність ожиріння або надлишкової маси тіла, гострих запальних процесів або вроджених вад розвитку в стадії декомпенсації.

Стан глікемічного контролю оцінювали відповідно до рекомендацій Протоколу надання медичної допомоги дітям із ЦД, затвердженого наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р., зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 55 (v0055282-09) від 03.02.2009 р., № 864 (v0864282-13) від 07.10.2013 р.

Проводили вимірювання антропометричних показників (зріст та маса тіла, ІМТ). Маса скелетної мускулатури у дітей віком до 15 років визначали за формулою А. М. Peters [51], решті — за формулою Р. Воег з урахуванням статі дитини [14]. Для кількісної оцінки стану м'язової маси використовували індекс скелетної мускулатури (ІСМ) [33]. Визначали відсоток жиру в організмі (індекс жирової маси (ІЖМ)) [21] та жирову масу [8]. Для оцінки втрати м'язової сили застосовували 6-бальний тест м'язового мануального тестування Ловетта [5].

Для опосередкованої оцінки інсулінорезистентності визначали рівень тригліцеридів у сироватці крові та тригліцерид-глюкозного індекс (TyG) за формулою [22].

$TyG = \ln [\text{тригліцериди натще (дг/мл)} \cdot \text{глюкоза натще (дг/мл)}] : 2$.

Дослідження вмісту міостатину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору «Human MSTN

(Myostatin)» (ELISA Kit, США), рівня іризину — з використанням набору «Irisin» (ELISA, Чехія), вмісту ІЛ-6 та ІЛ-13 — з використанням наборів «Human IL-6 High Sensitive» (ELISA, Австрія) та «Human IL-13» (ELISA Kit, Австрія).

Отримані дані обробляли за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 13.0» (StatSoft Inc. N JPZ8041382130ARCN10-J) з перевіркою відповідності виду розподілу ознак закону нормального розподілу за тестом асиметрії Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу ознак результати наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної похибки середнього арифметичного значення (m). Статистичну значущість відмінностей отриманих результатів для різних груп визначали за критерієм Стюдента. Кореляційні зв'язки оцінювали за ранговим коефіцієнтом Спірмена. Відмінності вважали статистично значущими при значенні ймовірності похибки (p) < 0,05.

При плануванні дослідження отримано дозвіл регіональної комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Всі процедури, проведені за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного та національного комітету з досліджень, Гельсінській декларації 1964 р. та поправкам до неї або порівнянним етичним стандартам. Інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження та їх офіційних опікунів.

Результати

Установлено, що у дітей, хворих на ЦД, при погіршенні стану глікемічного контролю відбувалося поступове зменшення маси скелетної мускулатури (табл. 2). Так, якщо в групі пацієнтів

Таблиця 2
Індекс скелетної мускулатури та індекс жирової маси у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від стану глікемічного контролю ($M \pm m$)

Показник	Група 1, n = 12	Група 2, n = 16	Група 3, n = 40	Контрольна група, n = 20
ІСМ, %	81,06 ± 1,22	79,46 ± 1,65	77,43 ± 0,85 ^{1, 2}	81,91 ± 1,01
ІЖМ, %	17,79 ± 1,15	19,52 ± 0,93 ¹	20,31 ± 0,70 ¹	16,03 ± 0,97
М'язова маса/жирова маса, ум. од.	5,06 ± 0,45	4,41 ± 0,29 ¹	3,97 ± 0,17 ^{1, 2}	6,18 ± 0,44

Примітка. Різниця є статистично значущою ($p < 0,05$): ¹ — порівняно з відповідним показником контрольної групи;

² — порівняно з відповідним показником 1-ї групи.

Таблиця 3

Оцінка втрати м'язової сили за даними м'язового мануального тестування у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від стану глікемічного контролю, бал ($M \pm m$)

Показник	Група 1, n = 12	Група 2, n = 16	Група 3, n = 40	Контрольна група, n = 20
Стегно: передня група м'язів	4,74 \pm 0,10	4,47 \pm 0,09 ¹	4,24 \pm 0,08 ^{1, 2}	4,94 \pm 0,04
задня група м'язів	4,68 \pm 0,11 ¹	4,33 \pm 0,10 ^{1, 2}	4,21 \pm 0,08 ^{1, 2}	4,94 \pm 0,04
Плече: передня група м'язів	4,58 \pm 0,12 ¹	4,53 \pm 0,09 ¹	4,28 \pm 0,07 ^{1, 2}	4,96 \pm 0,03
задня група м'язів	4,63 \pm 0,11 ¹	4,47 \pm 0,10 ¹	4,29 \pm 0,08 ^{1, 2}	4,96 \pm 0,03

Примітка. Різниця є статистично значущою ($p < 0,05$): ¹ – порівняно з відповідним показником контрольної групи;

² – порівняно з відповідним показником 1-ї групи.

з оптимальним та субоптимальним глікемічним контролем ІСМ статистично значущо не відрізнявся від показника контрольної групи ($p > 0,05$), то в групі хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя зареєстровано статистично значущо ($p < 0,05$) його зниження порівняно з показниками як контрольної групи, так і 1-ї групи. Поряд зі зменшенням м'язової маси у дітей, хворих на ЦД 1 типу, при погіршенні стану глікемічного контролю відбувалося збільшення жирової маси. Відзначено статистично значущо ($p < 0,05$) зменшення співвідношення м'язової та жирової маси у дітей, хворих на ЦД 1 типу, при незадовільному глікемічному контролі свідчило про перерозподіл компонентного складу тіла: зменшення частки м'язової маси на тлі відносного збільшення жирового компонента. Цей процес супроводжувався зниженням м'язової сили, що підтверджено нижчою оцінкою при проведенні тесту Ловетта (табл. 3).

З огляду на те, що при зниженні м'язової маси зменшується опосередковане інсуліном поглинання глюкози [13], що призводить до погіршення глікемічного контролю та є чинником ризику розвитку інсулінорезистентності, оцінили інсулінорезистентність за допомогою опосередкованого методу розрахунку TyG (рисунок), який продемонстрував результати, порівнянні з еуглікемічним гіперінсулінемічним клемп-тестом [30], котрий є золотим стандартом для визначення інсулінорезистентності у хворих на ЦД. Установлено, що метод розрахунку TyG є чутливим маркером при визначенні інсулінорезистентності у дітей та підлітків [22].

Аналіз інсулінорезистентності виявив у дітей, хворих на ЦД, за відсутності оптимального глікемічного контролю статистично значуще підвищення індексу TyG порівняно з показником контрольної групи. Найбільші значення TyG зареєстрували в групі пацієнтів з глікемічним контролем з високим ризиком для життя. Встановлено наявність обернено пропорційного зв'язку між індексом TyG та ІСМ ($r = -0,34$, $p < 0,05$), що підтверджує роль діабетичної міо-

патії в розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на ЦД.

З огляду на те, що одним з важливих чинників, які призводять до розвитку метаболічних порушень у м'язах при ЦД, зокрема порушення поглинання глюкози, є секреція міокінів, проведено визначення рівня міокінів у сироватці крові залежно від стану глікемічного контролю (табл. 4).

Аналіз отриманих результатів виявив, що при погіршенні глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД, відбувалося статистично значуще підвищення вмісту міостатину. В групах 1 та 2 його рівень у сироватці крові статистично значущо не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$), тоді як у групі 3 вміст міостатину на 20 % перевищував нормативні показники ($p < 0,05$). Підвищення концентрації міостатину у дітей, хворих на ЦД, асоціювалося зі збільшенням рівня тригліцеридів ($r = +0,44$, $p < 0,05$) та підвищенням індексу TyG ($r = +0,33$, $p < 0,05$), що свідчило про тісний взаємозв'язок між високим вмістом міостатину та розвитком інсулінорезистентності.

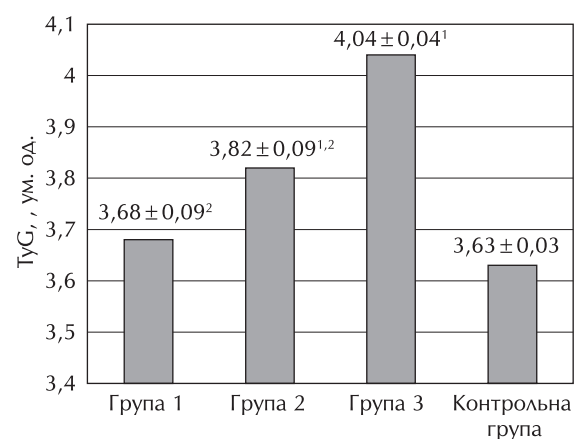


Рисунок. Значення індексу TyG у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від стану глікемічного контролю ($M \pm m$)

¹ – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником контрольної групи;

² – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником 3-ї групи

Таблиця 4

Вміст міокінів у сироватці крові у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від стану глікемічного контролю ($M \pm m$)

Міокін	Група 1, n = 12	Група 2, n = 14	Група 3, n = 34	Контрольна група, n = 20
Міостатин, нг/мл	22,82 \pm 0,89 ²	22,36 \pm 1,09 ²	26,34 \pm 1,26 ¹	22,07 \pm 1,08
Іризин, нг/мл	1,67 \pm 0,21	1,77 \pm 0,30	2,0 \pm 0,15	1,88 \pm 0,13
ІЛ-6, пг/мл	1,29 \pm 0,12 ²	1,68 \pm 0,24 ¹	1,90 \pm 0,19 ¹	0,98 \pm 0,11
ІЛ-13, пг/мл	14,58 \pm 1,36 ²	16,0 \pm 1,6	19,35 \pm 1,72	16,21 \pm 1,16

Примітка. Різниця є статистично значущою ($p < 0,05$): ¹ — порівняно з відповідним показником контрольної групи;² — порівняно з відповідним показником 3-ї групи.

Вміст іризину в групах хворих на ЦД хоча і мав тенденцію до підвищення при погіршенні стану глікемічного контролю, але статистично значущо не відрізнявся від показника контрольної групи. Отримані дані можна пояснити інгібувальною дією міостатину на рівень іризину в сироватці крові [24].

З огляду на те, що одну з провідних ролей у розвитку інсулінорезистентності відіграє низькорівневе запалення, дослідили вміст у сироватці крові цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-13 (див. табл. 4). Установлено, що погіршення стану глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД, супроводжувалося підвищенням рівня ІЛ-6, тоді як концентрація ІЛ-13 у групах статистично значущо не відрізнялася від показника контрольної групи, хоча спостерігалася тенденція до підвищення вмісту цього цитокіну у пацієнтів з глікемічним контролем з високим ризиком для життя. Можна припустити, що у хворих на ЦД не відбувалося належної активації протизапального цитокіну ІЛ-13 у відповідь на збільшення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-6. Недостатня активація синтезу ІЛ-13 може сприяти вивільненню прозапальних цитокінів з подальшим формуванням хронічного низькорівневого запалення [47].

Обговорення

Установлено, що у дітей, хворих на ЦД, які мають незадовільний глікемічний контроль, спостерігається зниження як сили м'язів, так і м'язової маси, тобто має місце розвиток діабетичної міопатії. Враховуючи, що на скелетні м'язи припадає більша частина поглинання глюкози [17], діабетична міопатія може бути провідним чинником ризику розвитку інсулінорезистентності. На це вказує підвищений індекс TyG у групі хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя та субоптимальним. Важливу роль у цьому відіграє міостатин, який майже виключно експресується скелетними м'язами та є потужним негативним регулятором м'язового росту [16]. Окрім впливу на скелетні м'язи, міостатин впливає на ліпідний обмін та збільшує масу жирової

тканини [10]. У нашому дослідженні продемонстровано, що у дітей, хворих на ЦД, поряд зі зменшенням м'язової маси відбувалося поступове збільшення жирової маси за відсутності надлишкової маси тіла. Це свідчить про активацію ліпідного обміну при підвищенні катаболічних процесів у м'язовій тканині при незадовільному глікемічному контролі.

Припускають, що розвиток м'язової інсулінорезистентності може спричинити зниження рівня циркулюючого іризину [20]. Результати експериментальних досліджень дають підставу вважати, що іризин може регулювати гомеостаз глюкози автокринним шляхом, збільшуючи її споживання скелетними м'язами [29, 38]. Результати нашої роботи продемонстрували, що вміст іризину в сироватці крові дітей, хворих на ЦД, майже не залежав від стану глікемічного контролю і статистично значущо не відрізнявся від показника контрольної групи. Тому можна припустити, що у пацієнтів з ЦД не відбувалося компенсаторного збільшення вмісту іризину на тлі втрати м'язової маси та підвищеного синтезу міостатину. Встановлено наявність тісного кореляційного зв'язку між рівнем іризину в сироватці крові та концентрацією глюкози в крові натще ($r = +0,88$, $p < 0,05$). Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень щодо ролі іризину в гомеостазі глюкози: під його впливом відбувається активація захвату глюкози в скелетних м'язах [52, 53]. Окрім того, рівень іризину в сироватці крові прямо пропорційно корелював з вмістом тригліцеридів ($r = +0,58$, $p < 0,05$) та індексом TyG ($r = +0,81$, $p < 0,05$), що вказує на можливу роль іризину в метаболізмі ліпідів та розвитку інсулінорезистентності. Це припущення підтверджено в роботі F. H. Rizk та співавт. (2015), які показали наявність прямо пропорційного зв'язку між рівнями іризину і тригліцеридів та індексом НОМА у пацієнтів з метаболічним синдромом [52].

Ще одним наслідком недостатньої активації синтезу іризину може бути надлишкове вивільнення прозапальних цитокінів з подальшим розвитком низькорівневого запалення [24]. Доведено, що саме хронічне низькорівневе запалення віді-

грає провідну роль у розвитку інсулінорезистентності [26]. Проведене нами дослідження виявило збільшення синтезу ІЛ-6 у пацієнтів з незадовільним глікемічним контролем з одночасною недостатньою активацією синтезу ІЛ-13. На нашу думку, дисбаланс між вмістом про- та протизапальних цитокінів може призвести до формування хронічного низькорівневого запалення, яке є однією з причин як розвитку інсулінорезистентності, так і погіршення регенерації скелетних м'язів [47, 50]. Прямо пропорційний зв'язок між індексом ТуГ і вмістом ІЛ-6 у сироватці крові дітей, хворих на ЦД ($r = +0,46$, $p < 0,05$), узгоджується з результатами інших досліджень, згідно з якими розвиток інсулінорезистентності відбувається у відповідь на підвищений синтез прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 [11, 27].

Таким чином, існує декілька механізмів, які можуть пояснити розвиток інсулінорезистентності у дітей, хворих на ЦД: хронічна гіперглікемія, наслідком якої є погіршення функції скелетних м'язів та втрата м'язової маси, що призводить до погіршення споживання глюкози м'язами. До втрати маси скелетних м'язів, яку спостерігають у дітей, хворих на ЦД, також призводить активація синтезу міостатину, що погіршує чутливість м'язів до інсуліну внаслідок зниження інсуліноопосередкованого транспорту глюкози в скелетних м'язах та посилює гіперглікемію [18]. Окрім того, гіперглікемія стимулює синтез і секрецію прозапальних цитокінів [15], що може призвести до формування хронічного запалення, в результаті

якого порушується шлях передачі інсулінового сигналу, тим самим порушуючи гомеостаз глюкози [2]. В свою чергу, вважається, що інсулінорезистентність призводить до посилення низькоінтенсивного хронічного запалення [41]. З одного боку, хронічне запалення знижує дію інсуліну, з іншого — резистентність до інсуліну посилює запальний стан [4]. При цьому в умовах ендогенної недостатності інсуліну та розвитку інсулінорезистентності скелетна мускулатура не може адекватно реагувати на стресорні чинники та боротися з підвищеними глікемічним і ліпідемічним навантаженням, яке виникає при ЦД 1 типу [17], таким чином формується хибне коло. Тому підтримання здоров'я скелетних м'язів при ЦД 1 типу може значною мірою сприяти відтермінуванню розвитку інсулінорезистентності та інших хронічних ускладнень ЦД 1 типу.

Висновки

У дітей, хворих на цукровий діабет, при погіршенні стану глікемічного контролю відбувається зниження м'язової сили та маси, що супроводжується розвитком інсулінорезистентності.

Провідну роль у формуванні інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, поряд з хронічною гіперглікемією та діабетичною міопатією, відіграє порушення синтезу міокінів, що виявляється збільшенням продукції міостатину та інтерлейкіну-6 за відсутності активації синтезу іризину та інтерлейкіну-13.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Є. Пашкова; збір та обробка матеріалу — Н. І. Чудова, О. С. Семенова; написання тексту — О. Є. Пашкова, Н. І. Чудова; редактування — О. Є. Пашкова.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демидова Т. Ю., Зенина С. Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции // Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. — 2019. — Т. 3. — № 10 (2). — С. 116–122.
2. Дыдышко Ю. В., Шепелькевич А. П. Возможности оценки состояния мышечного компонента в норме и при сахарном диабете // Медицинская панорама. — 2015. — № 5. — С. 45–50.
3. Капилевич Л. В., Дьякова Е. Ю., Захарова А. Н. и др. Скелетные мышцы как эндокринный орган. — Томск: Издательский Дом Томского гос. ун-та, 2018. — 190 с.
4. Мисюра Е. В. Взаимосвязь дислипидемии с воспалением и инсулинорезистентностью у лиц с различной массой тела // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2017. — №. 4 (60). doi: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118771.
5. Ольховик А. В. Діагностика рухових можливостей у практиці фізичного терапевта. — Суми: СумДУ, 2018. — 146 с.
6. Онучина Ю. С., Гурьева И. В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2 // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2018. — № 4 (25) — С. 32–41. doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004.
7. Перцева Н. О., Марциник Е. Н., Чурсинова Т. В. Проявления инсулинорезистентности у пациентов, длительно страдающих сахарным диабетом 1-го типа, пути ее коррекции // Междунар. эндокринол. журн. — 2017. — Т. 13, № 1. — С. 13–17. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96750.
8. Akay A. F. et al. Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success // International Urology and Nephrology. — 2007. — Vol. 39, N 3. — P. 727–730. doi: 10.1007/s11255-006-9133-2.
9. Allen D. L., Hittel D. S., McPherron A. C. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation // Medicine and Science in Sports and Exercise. — 2011. — Vol. 43, N 10. — P. 1828. doi: 10.1249 / mss.0b013e3182178bb4.
10. Amor M. et al. Serum myostatin is upregulated in obesity and correlates with insulin resistance in humans // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2019. — Vol. 127. — P. 550–556. doi: 10.1055/a-0641-5546.
11. Asghar A., Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance // Cellular Immunology. — 2017. — Vol. 315. — P. 18–26. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.03.001.
12. Ates I., Arıkan M.F., Erdogan K. et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus // Endocr Regul. — 2017. — N 51. — P. 1–7. doi: 10.1515/enr-2017-0001.
13. Bienso R. S., Ringholm S., Kiilerich K. et al. GLUT4 and glycogen synthase are key players in bed rest-induced insulin resistance // Diabetes. — 2012. — N 61. — P. 1090–1099. doi: 10.2337/db11-0884.
14. Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans // American Journal of Physiology-

- Renal Physiology. — 1984. — Vol. 247, N 4. — P. F632–F636. doi: 10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632.
15. Chang S. C., Yang W. C. V. Hyperglycemia induces altered expressions of angiogenesis associated molecules in the trophoblast // *Evid. Bas. Complem. Altern. Med.* — 2013. — P. 1–11. doi: 10.1155/2013/457971.
 16. Cleasby M. E., Jarmin S., Eilers W. et al. Local overexpression of the myostatin propeptide increases glucose transporter expression and enhances skeletal muscle glucose disposal // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2014. — N 306. — P. E814–823. doi: 10.1152/ajpendo.00586.2013.
 17. Coleman S. K. et al. Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications // *World Journal of Diabetes.* — 2015. — Vol. 6, N 17. — P. 1323. doi: 10.4239/wjcd.v6.i17.1323.
 18. Coleman S. K., Rebalka I. A., D'Souza D. M. et al. Myostatin inhibition therapy for insulin-deficient type 1 diabetes // *Scientific Reports.* — 2016. — Vol. 6, N 1. — P. 1–9. doi: 10.1038/srep32495.
 19. Cree-Green M. et al. Delayed skeletal muscle mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance // *Diabetes.* — 2015. — Vol. 64, N 2. — P. 383–392. doi: 10.2337/db14-0765.
 20. Crujeiras A. B. et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients // *Metabolism.* — 2014. — Vol. 63, N 4. — P. 520–531. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.007.
 21. Deurenberg P., Weststrate J. A., Seidell J. C. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas // *British Journal of Nutrition.* — 1991. — Vol. 65, N 2. — P. 105–114. doi: 10.1079/bjn19910073.
 22. Dikaiakou E. et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents // *Endocrine.* — 2020. — Vol. 70, N 1. — P. 58–64. doi: 10.1007/s12020-020-02374-6.
 23. Dimitriadis G. D. et al. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13, N 1. — P. 159. doi: 10.3390/nu13010159.
 24. Dong J. et al. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues // *International Journal of Obesity.* — 2016. — Vol. 40, N 3. — P. 434–442. doi: 10.1038/ijo.2015.200.
 25. Faienza M. F., Brunetti G., Sanesi L. et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes // *Diabetes Research and Clinical Practice.* — 2018. — Vol. 141. — P. 10–17. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.046.
 26. Festa A., D'Agostino R., Howard Jr. G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, N 1. — P. 42–47. doi: 10.1161/01.CIR.102.1.42.
 27. Fosgerau K., Galle P., Hansen T. et al. Interleukin-6 autoantibodies are involved in the pathogenesis of a subset of type 2 diabetes // *J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 204. — P. 265–273. doi: 10.1677/JOE-09-0413.
 28. Gordon C. S., Serino A. S., Krause M. P. et al. Impaired growth and force production in skeletal muscles of young partially pancreatectomized rats: a model of adolescent type 1 diabetic myopathy? // *PloS One.* — 2010. — Vol. 5, N 11. — P. e14032. doi: 10.1371/journal.pone.0014032.
 29. Gouni-Berthold I., Berthold H. K., Huh J. Y. et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo // *PloS One.* — 2013. — Vol. 8, N 9. — P. e72858. doi: 10.1371/journal.pone.0072858.1.
 30. Guerrero-Romero F., Villalobos-Molina R., Jiménez-Flores J. R. et al. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults // *Archives of Medical Research.* — 2016. — Vol. 47, N 5. — P. 382–387. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.08.012.
 31. Honka M.-J., Latva-Rasku A., Buccì M., et al. Insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle, adipose tissue and liver: a positron emission tomography study // *European Journal of Endocrinology.* — 2018. — Vol. 178, N 5. — P. 523–531. doi: 10.1530/EJE-17-0882.
 32. Huh J. Y., Panagiotou G., Mougios V. et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise // *Metabolism.* — 2012. — Vol. 61, N 12. — P. 1725–1738. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
 33. Janssen I., Heymsfield S., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability // *Journal of the American Geriatrics Society.* — 2002. — Vol. 50, N 5. — P. 889–896. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
 34. Jeong J., Conboy M. J., Conboy I. M. Pharmacological inhibition of myostatin/TGF- β receptor/pSmad3 signaling rescues muscle regenerative responses in mouse model of type 1 diabetes // *Acta Pharmacologica Sinica.* — 2013. — Vol. 34, N 8. — P. 1052–1060. doi: 10.1038/aps.2013.67.
 35. Krause M. P., Al-Sajee D., D'Souza D. M. et al. Impaired macrophage and satellite cell infiltration occurs in a muscle-specific fashion following injury in diabetic skeletal muscle // *PloS One.* — 2013. — Vol. 8, N 8. — P. e70971. doi: 10.1371/journal.pone.0070971.
 36. Krause M. P., Moradi J., Nissar A. A., Riddell M. C., Hawke T. J. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 restores skeletal muscle regeneration in untreated type 1 diabetic mice // *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60, N 7. — P. 1964–1972. doi: 10.2337/db11-0007.
 37. Krause M. P., Riddell M. C., Hawke T. J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms // *Pediatric Diabetes.* — 2011. — Vol. 12, N 4, pt. 1. — P. 345–364. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
 38. Kurdiova T., Balaz M., Vician M. et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies // *The Journal of Physiology.* — 2014. — Vol. 592, N 5. — P. 1091–1107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655.
 39. Liu S., Du F., Li X. et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β -cells // *PloS One.* — 2017. — Vol. 12, N 4. — P. e0175498. doi: 10.1371/journal.pone.0175498.
 40. Liu X. H., Bauman W. A., Cardozo C. P. Myostatin inhibits glucose uptake via suppression of insulin-dependent and independent signaling pathways in myoblasts // *Physiological Reports.* — 2018. — Vol. 6, N 17. — P. e13837. doi: 10.14814/phy2.13837.
 41. Llauro G., Gallart L., Tirado R. et al. Insulin resistance, low-grade inflammation and type 1 diabetes mellitus // *Acta Diabetologica.* — 2012. — Vol. 49, N 1. — P. 33–39. doi: 10.1007/s00592-011-0257-1.
 42. Maratova K., Soucek O., Matyskova J. et al. Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes // *Bone.* — 2018. — Vol. 106. — P. 22–27. doi: 10.1016/j.bone.2017.10.005.
 43. Monaco C. M. F., Perry C. G. R., Hawke T. J. Diabetic myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder // *Current Opinion in Neurology.* — 2017. — Vol. 30, N 5. — P. 545–552. doi: 10.1097/wco.0000000000000479.
 44. Mori H., Kuroda A., Araki M. et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes // *Journal of Diabetes Investigation.* — 2017. — Vol. 8, N 3. — P. 377–382. doi: 10.1111/jdi.12582.
 45. Morley J. E. Diabetes, sarcopenia, and frailty // *Clin. Geriatr. Med.* — 2008. — Vol. 24, N 3. — P. 455–469. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.004.
 46. Natalicchio A., Marrano N., Biondi G. et al. The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic β -cell survival and insulin secretion // *Diabetes.* — 2017. — Vol. 66, N 11. — P. 2849–2856. doi: 10.2337/db17-0002.
 47. Olefsky J. M., Glass C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance // *Annual review of physiology.* — 2010. — Vol. 72. — P. 219–246. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.48.
 48. Park K. H., Zaichenko L., Brinkoetter M., et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2013. — Vol. 98, N 12. — P. 4899–4907. doi: 10.1210/jc.2013-2373.
 49. Park M. J., Kim D. I., Choi J. H., Heo Y. R., Park S. H. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro // *Cellular Signalling.* — 2015. — Vol. 27, N 9. — P. 1831–1839. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.04.010.
 50. Perandini L. A., Chimin P., Lutkemeyer D., Câmara N. O. S. Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche? // *The FEBS Journal.* — 2018. — Vol. 285, N 11. — P. 1973–1984. doi: 10.1111/febs.14417.
 51. Peters A. M., Snelling H. L. R., Glass D. M., Bird N. J. Estimation of lean body mass in children // *Survey of Anesthesiology.* — 2012. — Vol. 56, N 1. — P. 26–27. doi: 10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f.
 52. Rizk F. H., Elshweikh S. A., Abd E. I-Naby A. Y. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* — 2016. — Vol. 94, N 4. — P. 359–362. doi: 10.1139/cjpp-2015-0371.
 53. Zhang Y., Li R., Meng Y., Li S., Donelan W., Zhao Y. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 63, N 2. — P. 514–525. doi: 10.2337/db13-1106.

Роль миокинов в развитии инсулинорезистентности у детей, больных сахарным диабетом 1 типа

Е. Е. Пашкова, Н. И. Чудова, Е. С. Литвиненко

Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы — исследовать роль миокинов в развитии инсулинорезистентности у детей, больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 68 детей, больных СД 1 типа, в возрасте от 11 до 17 лет. В зависимости от уровня гликемического контроля пациентов распределили на три группы. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей. У всех детей проводили определение мышечной массы, индекса скелетной мускулатуры, жировой массы и процента жира в организме. Потерю мышечной силы оценивали с помощью 6-балльного теста Ловетта. Оценку инсулинорезистентности проводили опосредованно по триглицерид-глюкозному индексу (TyG). Определяли уровень в сыворотке крови миостатина, иризина, интерлейкина-6 и интерлейкина-13.

Результаты и обсуждение. Установлено, что с ухудшением уровня гликемического контроля у детей, больных СД 1 типа, происходило перераспределение состава тела с повышением доли жировой массы и снижением мышечной массы, что приводило к снижению поглощения глюкозы, опосредованного инсулином, о чем свидетельствовало статистически значимое повышение уровня TyG по сравнению с контрольной группой. Анализ показателей цитокинов в сыворотке крови выявил статистически значимое повышение уровня миостатина и интерлейкина-6 по сравнению с контрольной группой и тенденцию к увеличению содержания интерлейкина-13 и иризина в сыворотке крови детей, больных СД 1 типа. Повышение концентрации миостатина у больных СД 1 типа ассоциировалось с увеличением содержания триглицеридов ($r = 0,44$, $p < 0,05$) и повышением индекса TyG ($r = 0,33$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о тесной взаимосвязи между высоким уровнем миостатина и развитием инсулинорезистентности.

Выводы. У детей, больных СД, при ухудшении состояния гликемического контроля происходит снижение мышечной силы и массы, которое сопровождается развитием инсулинорезистентности. Ведущую роль в формировании инсулинорезистентности у детей, больных СД 1 типа, наряду с хронической гипергликемией и диабетической миопатией играет нарушение синтеза миокинов, что проявляется увеличением продукции миостатина и интерлейкина-6 при отсутствии активации синтеза иризина и интерлейкина-13.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, инсулинорезистентность, миокины.

The role of myokines in the development of insulin resistance in children, with type 1 diabetes mellitus

O. Ye. Pashkova, N. I. Chudova, O. S. Litvinenko

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The aim — to study the role of myokines in the development of insulin resistance in children with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. Observations involved 68 children with type 1 diabetes mellitus (DM 1), with the mean age 11 to 17 years. Depending on the glycemic control level, patients were divided into 3 research groups. The control group consisted of 20 relatively healthy children. Muscle mass, the skeletal muscles index, fat mass and the percentage of fat in the body were determined in all patients. The Lovett's test was used to assess the loss of muscle strength; evaluation of insulin resistance was made based on the triglyceride-glucose index (TYG). Levels of myostatin, irisin, interleukins 6 and 13 were measured in blood serum.

Results and discussion. It has been established that with deterioration in the level of glycemic control in DM 1 children, the component redistribution of body composition took place with an increased fat mass proportion and decreased muscle mass. This resulted in the reduced insulin-mediated absorption of glucose, that was confirmed by the significant increase in TYG level compared to control group. The analysis of cytokines in the blood serum showed a significant increase in the level of myostatin and interleukin 6 compared with the control group and the tendency to increased levels of the interleukins 13 and the level of irisin in the blood serum in pediatric patients with DM 1. The increased levels of myostatin in DM 1 children associated with an increase in the triglycerides content ($r = 0.44$, $p < 0.05$) and raised TYG index ($r = 0.33$, $p < 0.05$), testifying the close correlation between the high myostatin levels and the development of insulin resistance.

Conclusions. In children with diabetes mellitus, the reduction of muscle strength and muscle mass take place with a deterioration in the state of glycemic control, accompanying by the development of insulin resistance. The violation of myokines synthesis, along with the chronic hyperglycemia and diabetic myopathy, plays the leading role in the formation of insulin resistance in pediatric patients with DM 1. It is manifested by the increased production of myostatin and interleukin 6 in the absence of activation of irisin and interleukin 13 synthesis.

Keywords: children, diabetes mellitus, insulin resistance, myokines.