

## ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 1.— С. 16—24.

# Проблема инсулинорезистентности у детей с сахарным диабетом 1 типа

## Часть 1

**А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск<sup>2</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости и распространенности сахарного диабета 1 типа в детском возрасте. Причина этого явления не только в генетических факторах. В качестве одного из возможных объяснений рассматривается теория акселераторов. Акселераторами называют факторы, которые смещают манифестацию сахарного диабета 1 типа на более ранний возраст. Выделяют два таких акселератора аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток: инсулинорезистентность, связанную с избыточной массой тела, и генетическую предрасположенность. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа возросла почти втрое за период с 1979–1989 по 1990–1998 гг. Предполагается, что в настоящее время у детей с умеренной генетической предрасположенностью к диабету это заболевание развивается чаще из-за роста распространенности избыточной массы тела в детской популяции. По данным ряда исследований, распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей с сахарным диабетом 1 типа выше, чем в общей популяции. Установлено, что высокие дозы вводимого инсулина ассоциированы с набором избыточного веса, увеличивают риск долговременных осложнений диабета. Среди факторов снижения чувствительности к инсулину выделяют длительный стаж диабета, период пубертата, наличие у родственников ожирения или сахарного диабета 2 типа, малоподвижный образ жизни, питание с избытком белка и жира. В настоящее время появляется все больше данных о том, что в патогенезе развития инсулинорезистентности при сахарном диабете 1 типа важную роль играют особенности инсулинотерапии: несоответствие заместительного лечения физиологическому профилю секреции гормона в организме и ятрогенная «гиперинсулинизация». Модификация образа жизни и питания, а также развитие новых технологий лечения диабета дает основание ожидать улучшения показателей чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в будущем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети, инсулинорезистентность, физическая активность.

Сахарный диабет (СД) является хроническим эндокринным заболеванием, оказывающим долговременное влияние на соматический и психический статус ребенка. В настоящее время выявлена тенденция к неуклонному росту заболеваемости и распространенности СД 1 типа в детском возрасте. Установлено, что в среднем показатель заболеваемости детей СД 1 типа ежегодно увеличивается на 3,3–3,4 %. При этом наибольший ее рост наблюдается у пациентов младшего

возраста: в группе 0–4 лет — на 5,4 % в год, 5–9 лет — 4,3 % и 10–15 лет — 2,9 % [34].

### Теория акселераторов

Причиной такого повышения частоты СД 1 типа являются не только генетические факторы. В качестве одного из возможных объяснений рассматривается теория акселераторов. Акселераторы — это факторы, которые смещают манифес-

Стаття надійшла до редакції 21 грудня 2018 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення  
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17  
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova\_nv@tut.by

тацию СД 1 типа на более ранний возраст. Выделяют два таких акселератора аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. Первым является связанная с избыточной массой тела инсулинорезистентность. На ее фоне возможно усиление аутоиммунной реакции против островковых клеток и их апоптоза. Ко второму относят генетическую предрасположенность [36]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких популяционных исследований. По данным работы, проведенной в Норвегии (2001), выявлена практически линейная зависимость частоты развития СД 1 типа от массы тела при рождении [41]. По мнению Е. Нуррönen и соавт. (Финляндия, 2000), дети, у которых СД 1 типа манифестировал в возрасте младше 15 лет, имели больший рост и индекс массы тела (ИМТ) по сравнению со сверстниками. Установлено, что увеличение массы тела на каждые 10 % от должествующей связано с повышением риска развития СД 1 типа на 50–60 % у детей до 3 лет и на 20–40 % – в возрасте 3–10 лет [22].

В последние годы обсуждается предрасположенность к ожирению как одна из причин связи некоторых аллелей HLA с повышенным риском развития СД 1 типа. Так, в исследовании TEDDY 2014 г. (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young – Факторы окружающей среды, определяющие развитие диабета у молодых людей) показано, что наличие генотипа DQ2/2 связано с высокой частотой ожирения в возрасте 2–4 лет [46]. Н. Е. Larsson и соавт. (2005) выявили ассоциацию большой массы при рождении у детей с генотипом DQ2/DQ8 [25].

А. Carlsson (2012) исследовал взаимосвязь между ИМТ у шведских детей с впервые выявленным СД 1 типа и носительством генов HLA, ассоциированных и высоким, и умеренным риском развития заболевания. Авторы учли, что, по данным литературы, лица с генотипами DQ8/2 и DQ8/X (где X – любой другой DQ-аллель) имели наиболее высокую предрасположенность к диабету. В то же время, согласно результатам исследований в шведской популяции в 1986–1987 гг., такие гаплотипы, как DQ2/2, DQ2/X, были связаны с умеренным или низким риском СД 1 типа. В работе не обнаружено связи носительства DQ8/2 и DQ8/X с избытком массы тела или ожирением на момент манифестации СД 1 типа. Вероятно, это обусловлено тем, что у детей с такими гаплотипами СД 1 типа часто развивается в раннем возрасте, деструкция  $\beta$ -клеток происходит за короткий период, и заболевание имеет более тяжелое течение. Выявлена связь между DQ2/2 и еще 2 генотипами, ассоциированными с менее выраженной предрасположенностью к СД 1 типа, и частотой избыточной массы тела. Установлено увеличение распространенности генотипа DQ2/2 среди детей с СД 1 типа почти в 2 раза (с 2,5 до 4,8 %) в 2005–2009 гг. по сравнению

с данными 1980-х гг. Исследователи предположили высокую значимость ожирения в этиологии СД 1 типа. По мнению авторов, в настоящее время у детей с умеренной генетической предрасположенностью к диабету это заболевание развивается чаще из-за роста распространенности избыточной массы тела в детской популяции [6].

По данным ряда исследований, распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей с СД 1 типа выше, чем в общей популяции. В Европе (2014) суммарная частота этих нарушений обмена веществ у детей младше 10 лет без СД составила 28,4 % [3]. Согласно результатам работы, выполненной в Австрии и Германии (2015), 32,5 % детей с СД 1 типа имели избыточную массу тела или ожирение [16]. В США (2017) эти нарушения зарегистрированы у 36 % подростков с СД 1 типа [28], что было сравнимо с показателем среди сверстников – 34,5 % [32]. По данным многоцентрового международного исследования (Австрия, Германия, США, 2015) установлено, что дети с СД 1 типа во всех возрастных группах, начиная с 5 лет, имеют более высокие ИМТ по сравнению со сверстниками без диабета [13]. I. M. Libman (2003) отметил, что распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей с впервые выявленным СД 1 типа возросла почти втрое за период с 1979–1989 по 1990–1998 гг. – с 12,6 до 36,8 % [26].

Исследовательская группа по контролю сахарного диабета и его осложнений/эпидемиологии осложнений диабета (The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications – DCCT/EDIC, 2013) установила, что высокие дозы вводимого инсулина ассоциированы с набором избыточного веса из-за анаболического и липогенетического эффекта инсулина, являются фактором риска долгосрочных осложнений диабета [38].

Согласно рекомендациям Международного общества по диабету у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD) 2018 г., суточная потребность в инсулине у детей с СД 1 типа допубертатного возраста составляет 0,7–1 ед/кг. У подростков суточная доза препарата возрастает до 1–1,5 ед/кг, потребность в препарате более 2 ед/кг свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности [1].

Прежде чем рассматривать патогенез инсулинорезистентности и способы ее коррекции, необходимо остановиться на механизмах действия инсулина.

### Механизмы действия инсулина

Инсулин увеличивает захват глюкозы клетками путем запуска каскада реакций фосфорилирования, результатом которого служит перемещение глюкозных транспортеров GLUT4 в клеточную мембрану. Инсулиновый рецептор (IR) представляет собой тетрамер, состоящий из двух вне-

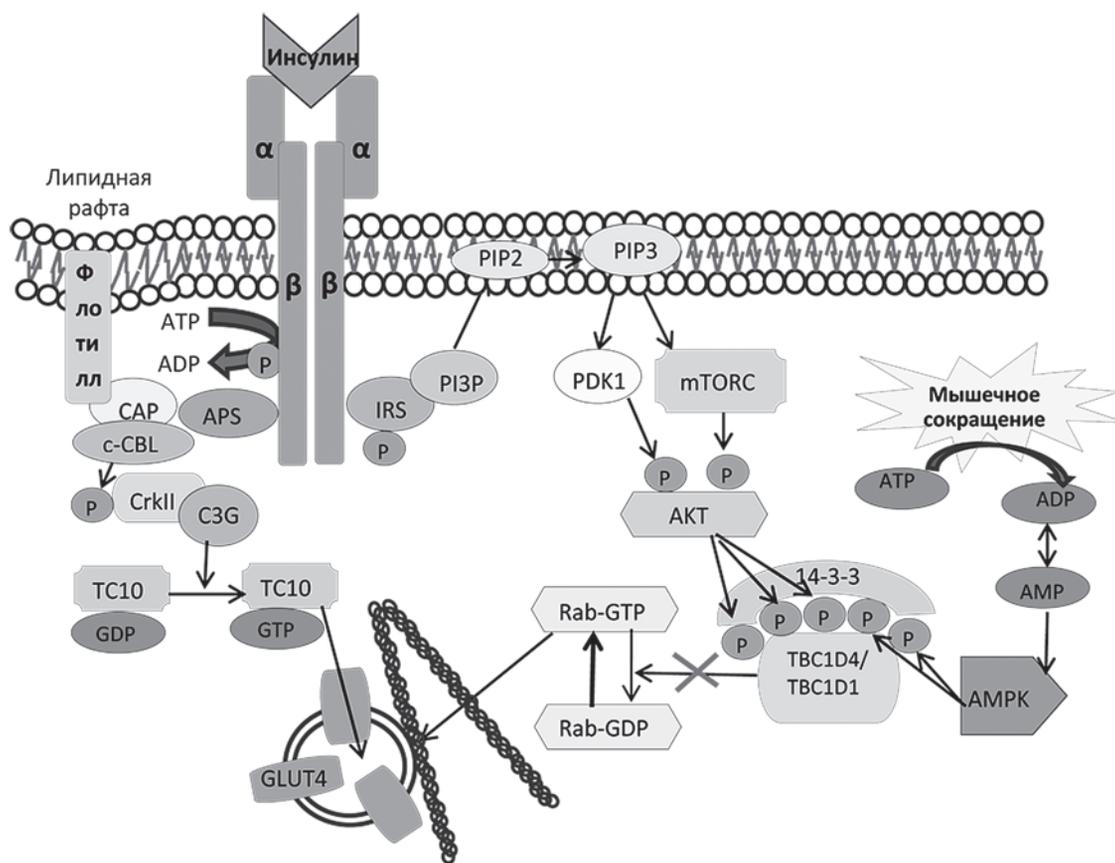


Рисунок. Механизмы действия инсулина

клеточных  $\alpha$ -субъединиц и двух трансмембранных  $\beta$ -субъединиц.  $\alpha$ -Субъединицы проявляют сродство к инсулину, а  $\beta$ -субъединицы обладают тирозинкиназной активностью. Связывание инсулина с  $\alpha$ -субъединицей вызывает активацию  $\beta$ -субъединицы с последующим аутофосфорилированием рецептора по остаткам тирозина. Действие инсулина опосредуется несколькими сигнальными каскадами, в состав которых входит большое количество факторов, регулирующих важные клеточные процессы: поступление глюкозы в клетку, синтез белка, экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию и дифференциацию [33].

1. Путь PI-3K/АКТ (фосфатидилинозитоловый). Активированная  $\beta$ -субъединица запускает фосфорилирование адапторных белков IRS-1 и IRS-2 (субстратов инсулинового рецептора). При фосфорилировании молекул IRS формируются сайты для связывания их с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI-3K). Это приводит к активации каталитической субъединицы PI-3K с последующим синтезом в клеточной мембране фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). В свою очередь PIP3 выполняет роль так называемых «стыковочных» участков (docking site), с помощью которых взаимодействуют друг с другом ряд киназ серин/треонинового типа, в том числе PDK1 (фосфатидилинозитол-зависимая протеин-

киназа-1) и mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2). PDK1 и mTORC2 активируют протеинкиназу В (АКТ) посредством двойного фосфорилирования по остаткам серина и треонина (рисунок).

Субстратами АКТ являются белки семейства малых ГТФ-аз (гуанозин-трифосфатаз) TBC1D4 и TBC1D1. Для перемещения везикул с GLUT4 вдоль элементов цитоскелета и слияния их с клеточной мембраной необходимо участие Rab-протеинов, которые активны только в условиях связи с ГТФ. TBC1D4 и TBC1D1 имеют схожую структуру. У обоих есть GAP-домен (GTPase-activating proteins), который превращает активный ГТФ-Rab в инактивированный ГДФ-Rab, тем самым ингибируя перемещение GLUT4 на клеточную мембрану. После фосфорилирования по нескольким сайтам белок TBC1D4 связывается с протеином 14-3-3 и теряет свою ГТФ-азную активность. Таким образом, увеличивается количество ГТФ-связанной (активной) формы Rab-протеинов, что позволяет везикулам с GLUT4 взаимодействовать с элементами цитоскелета и встраиваться в клеточные мембраны. Следовательно, действие инсулина обусловлено подавлением активности белков TBC1D4 и TBC1D1, которые являются ингибиторами перемещения везикул с глюкозным транспортом [33].

Таблиця

**Факторы риска развития инсулинорезистентности у пациентов с СД 1 типа [37]**

Генетические	Наличие у родственников ожирения, СД 2 типа Принадлежность к некоторым этническим группам (южноазиатские народы, африканцы, мексиканцы, испанцы)
Физиологические	Подростковый возраст
Связанные с дефектами инсулинотерапии	Неудовлетворительный контроль гликемии: постоянная гипергликемия, частые гипогликемии Хроническая передозировка инсулина Несоответствие между физиологической секрецией инсулина и профилем действия экзогенных препаратов
Образ жизни	Сидячий образ жизни Переедание
Другие	Лекарства Интеркуррентные заболевания

2. Сигнальный каскад CAP/CBL является вторым по значимости после PI-3K/AKT. После активации IR  $\beta$ -субъединица фосфорилирует белок c-CBL. В этом процессе необходимо участие адапторного белка APS. Белок c-CBL находится в связи с молекулой CAP (c-CBL-ассоциированного протеина), которая прикрепляет комплекс c-CBL-CAP к IR. Фосфорилирование c-CBL вызывает отсоединение комплекса от IR. Далее CAP служит для прикрепления комплекса c-CBL-CAP к белку флотиллину, расположенному в липидных рафтах клеточных мембран. Липидные рафты — это участки плазматической мембраны, богатые холестерином и сфинголипидами, участвующие в координации клеточных процессов. После прикрепления к флотиллину c-CBL активирует комплекс CrkII-C3G. CrkII представляет собой адапторный белок, а C3G (cyanidin 3-glucoside) — фактор обмена нуклеотида гуанина, который осуществляет обмен ГДФ на ГТФ в сигнальном белке TC10. TC10 — фермент семейства малых ГТФ-аз, располагающийся в липидных рафтах клеточных мембран. Активированный TC10 регулирует экзоцитоз GLUT4 посредством взаимодействия цепочки эффекторных протеинов, взаимодействующих с цитоскелетом [2].

### Методы исследования чувствительности к инсулину

Золотым стандартом определения чувствительности к инсулину является проведение гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Вечером перед выполнением этой процедуры пациентов с СД 1 типа переводят на внутривенное введение инсулина под постоянным контролем концентрации глюкозы крови с поддержанием эугликемии. С 9.00 до 12.00 внутривенно вводится инсулин в дозе 0,08 Ед/м<sup>2</sup>/мин и раствор глюкозы со скоростью, необходимой для поддержания уровня гликемии в диапазоне 5,0–5,6 ммоль/л. О чувствительности к инсулину судят по количеству утилизируемой глюкозы на килограмм массы тела за 1 минуту (мг/кг/мин) [31].

Альтернативным неинвазивным методом оценки инсулинорезистентности у взрослых пациентов с СД является определение расчетной скорости утилизации глюкозы (estimated glucose disposal rate — eGDR) по формуле:

$$eGDR \text{ (мг/кг/мин)} = 21,158 + (-0,09 \cdot OT) + (-3,407 \cdot AG) + (-0,551 \cdot HbA1c),$$

где OT — окружность талии, AG — наличие (1) или отсутствие (0) артериальной гипертензии.

Результаты исследований показали высокую корреляцию индекса eGDR с показателями клэмп-теста, суточной дозой инсулина в пересчете на килограмм тощей массы тела, стажем СД, а также риском развития долговременных осложнений заболевания [14].

Выделяют печеночную и периферическую (мышечной и жировой ткани) инсулинорезистентность. Снижение ответа на инсулин в печени приводит к нарушению синтеза гликогена, недостаточному подавлению глюконеогенеза и, как следствие, повышению эндогенной продукции глюкозы. В миоцитах устойчивость к инсулину препятствует захвату глюкозы и последующему синтезу гликогена. Инсулинорезистентность адипоцитов ведет к повышению концентрации циркулирующих свободных жирных кислот, которые в свою очередь снижают чувствительность к инсулину. Для пациентов с СД 1 типа характерны оба вида инсулинорезистентности [24].

### Факторы инсулинорезистентности при СД 1 типа

Основные факторы, способствующие нарушению чувствительности к инсулину у пациентов с СД 1 типа, приведены в таблице.

#### Генетические факторы

В 1991 г. впервые был введен термин «двойной диабет», подразумевающий наличие у пациента с СД 1 типа ожирения, неудовлетворительной компенсации углеводного обмена, инсулинорезистентности, наследственной отягощенности по СД 2 типа [43].

Некоторые наследственные дефекты сигнального пути инсулина могут приводить к нарушению чувствительности к нему. Например, установлено, что в европейской популяции полиморфизм G972R гена IRS-1 ассоциирован с СД 1 типа. У носителей G972R варианта IRS-1 нарушается фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора и, как следствие, дальнейшие реакции сигнального каскада [15].

### **Возраст**

Потребность в инсулине возрастает по мере увеличения возраста, стажа диабета и в период пубертата. Для подросткового возраста характерно физиологическое снижение чувствительности к инсулину, обусловленное повышенной выработкой гормона роста (ГР) [8]. По результатам клэмп-тестов установлено, что чувствительность к инсулину снижается у подростков с СД 1 типа на 30–36 % по сравнению с допубертатными показателями [4]. Девочки-подростки имеют более низкую чувствительность к инсулину по сравнению с мальчиками на всех стадиях полового созревания. Частично эта разница обусловлена большим ИМТ и удельной долей жировой ткани. Однако статистическая значимость сохранялась после введения поправки на эти факторы. Пик устойчивости к инсулину приходится на середину пубертата (3–4-я стадия по Таннеру) [30]. Для подростков с СД 1 типа характерно повышенное отношение ГР/инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Это связано с тем, что рецептор к соматотропину на гепатоцитах является частично инсулинозависимым. Относительный дефицит инсулина в печени на фоне экзогенного введения гормона приводит к нарушению выработки ИФР-1 в гепатоцитах под действием ГР. По механизму обратной связи возрастает секреция соматотропина гипофизом, что объясняет более значительное снижение чувствительности к инсулину у подростков с СД 1 типа, имеющих нормальную массу тела, по сравнению со сверстниками [8].

### **Эффекты инсулинотерапии и уровня гликемии:**

#### *а) Гипергликемия*

Концепция о том, что гипергликемия приводит к снижению чувствительности к инсулину, основывалась на следующих данных:

- выявление обратной связи между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и чувствительность к инсулину;
- повышение чувствительности к инсулину после перевода пациентов с СД 1 типа на помповую инсулинотерапию и улучшение компенсации углеводного обмена;
- снижение чувствительности к инсулину после индуцированной гипергликемии [7].

В настоящее время пересматривается роль гипергликемии в нарушении чувствительности к инсулину. С. L. Chan и соавт. в своей работе (2018) отметили, что поскольку для детей с высоким показателем HbA1c характерно увеличение «установочной точки» гликемии, то приведение уровня глюкозы до эугликемических значений сопровождается у них выраженным увеличением концентрации гормона роста и других контринсулярных гормонов. Авторами предложена гипотеза, что снижение HbA1c после перевода на помповую инсулинотерапию также сопровождалось уменьшением среднего уровня гликемии и изменением контринсулярного ответа во время гиперинсулинемического клэмп-теста [7]. В работе Н. Vuorinen-Markkola (1992) выявлен более высокий уровень контринсулярных гормонов при возвращении к нормальной концентрации глюкозы после индуцированной гипергликемии по сравнению с контрольной группой, что может обуславливать снижение чувствительности к инсулину [45]. С. L. Chan исследовала связь показателей гликемии по данным двухсуточного непрерывного мониторинга уровня глюкозы и чувствительности к инсулину у подростков с СД 1-го и 2-го типа. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа более высокий среднесуточный уровень глюкозы ассоциирован с низкой чувствительностью к инсулину. Среди подростков с СД 1 типа, напротив, выявлена положительная связь чувствительности к инсулину с длительностью гипергликемических состояний выше 11,1 ммоль/л ночью и отрицательная — с продолжительностью гипогликемий ниже 3,9 ммоль/л [7].

Ранее предполагалось, что гипергликемия индуцировала устойчивость к инсулину посредством активации гексозаминового пути. Так, в работе Mary-Elizabeth Patti (1999) было показано, что повышение концентрации глюкозамина нарушает пострецепторный сигнальный каскад инсулина: фосфорилирование IRS-1, взаимодействие IRS-1 с PI-3K и активность PI-3K [35]. В более поздних экспериментальных работах Hui-Yu Liu и соавт. (2009) установили, что длительная гиперинсулинемия, а не гипергликемия на фоне дефицита инсулина, приводит к развитию инсулинорезистентности [27]. С. L. Chan отметила, что изолированная гипергликемия в отсутствие инсулина не может повышать уровень гексозаминов, поскольку этот путь является инсулинозависимым [7].

#### *б) Гипогликемии*

В 1938 г. М. Сомоджи постулировал, что высокие уровни гликемии натошак при использовании высоких доз базального инсулина связаны с бессимптомными ночными гипогликемиями и обусловлены выработкой контринсулярных гормонов [40]. Впоследствии эта концепция получила название «синдром Сомоджи». Результаты

более поздних исследований с использованием непрерывного мониторинга гликемии ставят под сомнение, что гипогликемии в ночное время являются причиной эффекта Сомоджи. По данным Т. Hoi-Hansen (2005) [20], Р. Choudhary (2013) [9] и Н. Takahashi (2017) [42], наличие гипогликемических состояний ночью ассоциировано с более низкими показателями концентрации глюкозы утром. Это обусловлено слабой секрецией контринсулярных гормонов в ответ на гипогликемию во время сна. Т. W. Jones (1998) установил достоверно более низкую концентрацию эпинефрина во время индуцированной гипогликемии во сне как у подростков с СД 1 типа, так и у контрольной группы по сравнению с показателями на фоне бодрствования в ночное и дневное время [23]. Исследовательская группа DirecNet (2004) не выявила значимого повышения концентрации кортизола, норэпинефрина и глюкагона во время и после спонтанных ночных гипогликемий у детей с СД 1 типа [11]. В недавних работах S. Mitsuishi (2015) [29] и Н. Takahashi (2017) [42] установлено, что гипогликемии в ночное время ассоциированы с более низкими показателями глюкозы натощак и высокой постпрандиальной гликемией после завтрака. Исследователи предположили, что бессимптомные ночные гипогликемические состояния приводят к повышению секреции контринсулярных гормонов после пробуждения.

### **Инсулинотерапия**

В настоящее время появляется все больше данных, что в патогенезе развития инсулинорезистентности при СД 1 типа главную роль играют особенности инсулинотерапии: несоответствие заместительного лечения физиологическому профилю секреции гормона в организме и ятрогенная «гиперинсулинизация». Предполагаются следующие механизмы формирования инсулинорезистентности при СД 1 типа:

1. Постоянная экспозиция инсулина отличается от характера секреции гормона в поджелудочной железе. Во-первых, инсулин выделяется в ответ на прием пищи, а затем его концентрация возвращается к минимальному базальному уровню. Во-вторых, выработка инсулина имеет циркадный ритм с минимальной активностью в промежутке между полночью и 6.00 и максимумом с полдня до 18.00. В-третьих, секреция инсулина происходит в осциляторном режиме, с периодами от нескольких секунд до 9–14 минут. Установлено, что экспрессия IR на гепатоцитах выше на фоне пульсаторных колебаний концентраций инсулина по сравнению с постоянным уровнем гормона. *In vitro* выявлено снижение количества IR на поверхности адипоцитов в условиях постоянной гиперинсулинемии [39].

2. В норме концентрация инсулина в воротной вене выше, чем в периферических сосудах. Потеря

эндогенной секреции инсулина и экзогенное его введение приводят к относительной недостаточности гормона в печени и периферической гиперинсулинемии [17].

3. В исследовании С. Boucher-Berry и соавт. (2016) было показано, что большая удельная доля базального инсулина ассоциирована с повышением z-score ИМТ у детей, находящихся на помповой инсулинотерапии. Отмечено, что риск увеличения ИМТ возрастает, если доля базального инсулина составляет более 40 %. Предполагается, что такая закономерность обусловлена повышенным аппетитом из-за частоты гипогликемий. Другим возможным механизмом набора избыточной массы тела является нарушение естественных колебаний концентрации инсулина, которые необходимы для соблюдения баланса между расходом и запасанием энергии. Когда вместо физиологических осцилляций поддерживается постоянный высокий уровень базального инсулина, баланс смещается в сторону запаса энергии [5].

4. Каждый рецептор инсулина имеет два сайта взаимодействия с гормоном, один из которых обладает высоким сродством с лигандом, а второй – низким. На фоне гиперинсулинемии увеличивается суммарное количество «занятых» сайтов связывания, но средняя афинность при этом снижается («отрицательный кооперативный эффект») [39].

5. Рецептор инсулина имеет две изоформы: IRA и IRB, которые являются продуктами альтернативного сплайсинга одного гена. IRA главным образом экспрессируется в эмбриональном периоде и раковых клетках. Эта форма обладает высоким сродством к ИФР-2 и проинсулину. В постнатальном периоде жизни преобладает IRB, для его активации достаточны низкие концентрации инсулина. На фоне гиперинсулинемии и ожирения изменяется соотношение IRA/IRB в пользу менее активной формы IRA, что снижает чувствительность к инсулину [21].

6. Постоянно повышенная концентрация инсулина приводит к нарушению пострецепторного каскада реакций (даун-регуляция): снижается тирозинкиназная активность рецептора, уменьшается концентрация звеньев сигнального пути: IRS, PI-3K и др. [39].

### **Образ жизни**

Е. Donga (2010) установил, что малая продолжительность сна связана со сниженной чувствительностью к инсулину, высоким уровнем HbA1c у взрослых пациентов с СД 1 типа [12].

Известно, что питание с избытком белка и жира может усиливать инсулинорезистентность, поскольку высокие концентрации свободных жирных кислот и аминокислот нарушают сигнальный каскад IR. Кроме того, эти вещества являются суб-

стратом для глюконеогенеза в печені [24]. M. van der Hoogt (2017) зареєстрував значально більше високу потребу в інсуліні у дітей с СД 1 типу, знаходячись на дієті с високим содержанием жиру і білка по сравнению со сверстниками, переведеними на питание с преобладанием углеводов. После употребления большого количества жира и белка был отмечен сопоставимый с углеводным питанием уровень пиковой постпрандиальной гликемии, но продолжительность сохранения повышенной концентрации глюкозы была достоверно больше. Установлено, что после богатой белком и жиром пищи необходимость коррекции гликемии была чаще и значительно более высокими дозами инсулина [44].

Н. J. Helmerhorst (2009) выявил зависимость индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у взрослых от количества времени, посвященного сидячим занятиям [19]. По результатам исследования, выполненного в Австралии (2010), проведение свыше 2 часов в день за компьютером или телевизором было связано с более высокими показателями НОМА-IR у мальчиков-подростков [18].

## Выводы

1. Для детей с СД 1 типа характерна более низкая чувствительность к инсулину по сравнению со здоровыми сверстниками. Значение инсулинорезистентности в нарушении компенсации углеводного обмена усиливается с ростом распространенности избыточной массы тела среди пациентов с СД 1 типа.

2. Результаты исследований последних лет указывают на ятрогенную гиперинсулинемию как одну из главных причин развития инсулинорезистентности. Это диктует необходимость применения оптимальной заместительной дозы экзогенного инсулина в лечении пациентов детского возраста с СД 1 типа.

3. При лечении детей с высокой потребностью в инсулине необходимо проанализировать уровень физической активности, особенности питания, продолжительность сна пациентов.

4. Развитие новых технологий лечения диабета дает основание ожидать улучшения показателей чувствительности к инсулину у пациентов с СД 1 типа в будущем.

**Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, написание статьи — Н. В. Волкова, А. В. Солнцева; сбор и обработка материала — Н. В. Волкова; редактирование статьи — А. В. Солнцева.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adolfsson P., Riddell M. C., Taplin C. E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (27). — P. 205–226.
2. Ahn M. Y., Katsanakis K. D., Bheda F. et al. Primary and essential role of the adaptor protein APS for recruitment of both c-Cbl and its associated protein CAP in insulin signaling // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 21526–21532.
3. Ahrens W., Pigeot I., Pohlmann H. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10 // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2014. — Vol. 38 (2). — P. 99–107.
4. Amiel S. A., Sherwin R. S., Simonson D. C. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315 (4). — P. 215–219.
5. Boucher-Berry C., Parton E. A. Excess weight gain during insulin pump therapy is associated with higher basal insulin doses // *J. Diabetes. Metab. Disord.* — 2016. — Vol. 15 (47). — P. 1–7.
6. Carlsson A., Kockum I. Low risk HLA-DQ and increased body mass index in newly diagnosed type 1 diabetes children in the Better Diabetes Diagnosis study in Sweden // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2012. — Vol. 36 (5). — P. 718–724.
7. Chan C. L., Pyle L. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and type 2 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2017. — Vol. 18 (6). — P. 470–477.
8. Cho Y. H., Craig M. E., Donaghue K. C. Puberty as an accelerator for diabetes complications // *Pediatr. Diabetes*. — 2014. — Vol. 15 (1). — P. 18–26.
9. Choudhary P., Davies C., Emery C. J. Do high fasting glucose levels suggest nocturnal hypoglycaemia? The Somogyi effect—more fiction than fact? // *Diabet. Med.* — 2013. — Vol. 30 (8). — P. 914–917.
10. Danne T., Phillip M., Buckingham B. A. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (27). — P. 115–135.
11. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impaired overnight counterregulatory hormone responses to spontaneous hypoglycemia in children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — Vol. 8 (4). — P. 199–205.
12. Donga E., van Dijk M., van Dijk J. G. Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes // *Diabetes. Care*. — 2010. — Vol. 33 (7). — P. 1573–1577.
13. DuBose S. N., Hermann J. M. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States // *J. Pediatr.* — 2015. — Vol. 167 (3). — P. 627–32.
14. Epstein E. J., Osman J. L., Cohen H. W. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes // *Diabetes. Care*. — 2013. — Vol. 36 (8). — P. 2280–2285.
15. Federici M., Petrone A. The Gly972→Arg IRS-1 variant is associated with type 1 diabetes in continental Italy // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 887–890.
16. Flechtner-Mors M., Schwab K. O. Overweight and Obesity Based on Four Reference Systems in 18,382 Paediatric Patients with Type 1 Diabetes from Germany and Austria // *J. Diabetes. Res.* — 2015. — Vol. 7. — P. 86–91.
17. Gregory J. M., Kraft G., Scott M. F. et al. Insulin Delivery Into the Peripheral Circulation: A Key Contributor to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64 (10). — P. 3439–3451.
18. Hardy L. L., Denney-Wilson E. Screen time and metabolic risk factors among adolescents // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2010. — Vol. 164 (7). — P. 643–649.
19. Helmerhorst J., Wijndaele K., Brage S. Objectively measured sedentary time may predict insulin resistance independent of moderate- and vigorous-intensity physical activity // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58 (8). — P. 1776–1779.
20. Hoi-Hansen T. The Somogyi phenomenon revisited using continuous glucose monitoring in daily life // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 2437–2438.
21. Huang Z., Bodkin N. L., Ortmeier H. K. Hyperinsulinemia is associated with altered insulin receptor mRNA splicing in muscle of the spontaneously obese diabetic rhesus monkey // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 94 (3). — P. 1289–1296.
22. Hyppönen E., Virtanen S. M., Kenward M. G. Childhood Diabetes in Finland Study Group Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 1755–1760.
23. Jones T. W., Porter P., Sherwin R. S. Decreased epinephrine

- responses to hypoglycemia during sleep // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338 (23). — P. 1657–1662.
24. Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus // *Metabolism.* — 2015. — Vol. 64 (12). — P. 1629–1639.
  25. Larsson H. E., Lynch K., Lemmark B. Diabetes-associated HLA genotypes affect birthweight in the general population // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48 (8). — P. 1484–1491.
  26. Libman I. M., Pietropaolo M., Arslanian S. A. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26 (10). — P. 2871–2875.
  27. Liu H. Y., Cao S. Y., Hong T. Insulin is a stronger inducer of insulin resistance than hyperglycemia in mice with type 1 diabetes mellitus (T1DM) // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (40). — P. 27090–27100.
  28. Minges K. E., Whittemore R., Weinzimer S. A. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 2017. — Vol. 126. — P. 68–78.
  29. Mitsuishi S., Nishimura R., Ando K. Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin? // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10 (12). — P. 1–12.
  30. Moran A., Jacobs D. R., Steinberger J. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2039–2044.
  31. Nadeau K. J., Regensteiner J. G., Bauer T. A. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95 (2). — P. 513–521.
  32. Ogden C. L., Carroll M. D. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311 (8). — P. 806–814.
  33. O'Neill H. M. AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity // *Diabetes. Metab. J.* — 2013. — Vol. 37 (1). — P. 1–21.
  34. Patterson C. C., Dahlquist G. G., Gyürüs E. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2009: a multicentre prospective registration study // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373 (9680). — P. 2027–2033.
  35. Patti M. E. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48 (8). — P. 1562–1571.
  36. Pozzilli P., Guglielmi C., Caprio S. Obesity, autoimmunity and double diabetes in youth. *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. 166–170.
  37. Priya G., Kalra S. A Review of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Is There a Place for Adjunctive Metformin? // *Diabetes Ther.* — 2018. — Vol. 9 (1). — P. 349–361.
  38. Purnell J. Q., Zinman B., Brunzell J. D.; DCCT / EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT / EDIC) study // *Circulation.* — 2013. — Vol. 127. — P. 180–187.
  39. Shanik M. H., Xu Y., Skrha J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31. — P. 262–268.
  40. Somogyi M. Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability // *Wkly Bull. St. Louis Med. Soc.* — 1938. — Vol. 32. — P. 498–500.
  41. Stene L. C., Magnus P., Lie R. T. Norwegian Childhood Diabetes Study Group Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study // *BMJ.* — 2001. — Vol. 322. — P. 889–892.
  42. Takahashi H., Nishimura R., Onda Y. Prediction of nocturnal hypoglycemia unawareness by fasting glucose levels or post-breakfast glucose fluctuations in patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec: A pilot study // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12 (7). — P. 1–9.
  43. Teupe B., Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes» // *Lancet.* — 1991. — Vol. 9 (337). — P. 361–362.
  44. Van der Hoogt M. Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes — Role of duration of diabetes // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* — 2017. — Vol. 10. — P. 15–21.
  45. Vuorinen-Markkola H., Koivisto V. A., Yki-Jarvinen H. Mechanisms of hyperglycemia-induced insulin resistance in whole body and skeletal muscle of type 1 diabetic patients // *Diabetes.* — 1992. — Vol. 41 (5). — P. 571–80.
  46. Yang J., Lemmark A., Uusitalo U. M. Prevalence of obesity was related to HLA-DQ in 2–4-year-old children at genetic risk for type 1 diabetes // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2014. — Vol. 38 (12). — P. 1491–1496.

## Проблема інсулінорезистентності у дітей з цукровим діабетом 1 типу

### Частина 1

А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ

<sup>2</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Сьогодні спостерігається тенденція до зростання захворюваності і поширеності цукрового діабету 1 типу в дитячому віці. Причиною цього явища є не тільки генетичні фактори. Як одне з можливих пояснень розглядається теорія акселераторів. Акселераторами називають фактори, що зміцнюють маніфестацію цукрового діабету 1 типу на більш ранній вік. Виділяють два таких акселератори автоімунної деструкції β-клітин: інсулінорезистентність, пов'язану з надмірною масою тіла, і генетичну схильність. Поширеність надмірної маси тіла та ожиріння серед дітей з уперше виявленим цукровим діабетом 1 типу зростає майже втричі за період з 1979–1989 по 1990–1998 рр. Передбачається, що на сьогодні у дітей з помірною генетичною схильністю до діабету це захворювання частіше розвивається через зростання поширеності надмірної маси тіла в дитячій популяції. За даними низки досліджень, поширеність надмірної маси тіла та ожиріння серед дітей з цукровим діабетом 1 типу вище, ніж у загальній популяції. Встановлено, що високі дози інсуліну, що вводиться, асоційовані з набиранням надмірної ваги, збільшують ризик довготривалих ускладнень діабету. Серед факторів зниження чутливості до інсуліну виділяють тривалий стаж діабету, період пубертату, наявність у родичів ожиріння або цукрового діабету 2 типу, малорухливий спосіб життя, харчування з надмірною кількістю білка і жиру. Сьогодні з'являється все більше даних про те, що в патогенезі розвитку інсулінорезистентності при цукровому діабеті 1 типу важливу роль відіграють особливості інсулінотерапії: невідповідність замісного лікування фізіологічного профілю секреції гормону в організмі і ятрогенна «гіперінсулінізація». Модифікація способу життя та харчування, а також розвиток нових технологій лікування діабету дає підстави очікувати поліпшення показників чутливості до інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу в майбутньому.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діти, інсулінорезистентність, фізична активність.

## The problem of insulin resistance in children with type 1 diabetes Part 1

A. V. Solntsava<sup>1</sup>, N. V. Volkava<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic Belarus

<sup>2</sup> 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

Currently the incidence and prevalence of type 1 diabetes in children increase. The cause of this phenomenon is not only genetic factors. The theory of accelerators is considered to be one of the possible explanations. Accelerators are factors that shift the manifestation of type 1 diabetes to an earlier age. There are two accelerators of autoimmune destruction of  $\beta$ cells: insulin resistance associated with overweight and genetic predisposition. The prevalence of overweight and obesity in children with newly diagnosed diabetes mellitus increased threefold between 1979–1989 and 1990–1998. It is suggested that currently diabetes develops in children with moderate genetic predisposition more often due to increasing prevalence of overweight in the population. According to a number of studies, the prevalence of overweight and obesity in children with type 1 diabetes is higher than in general population. High doses of insulin are found to be associated with overweight and increased risk of longterm complications of diabetes. Risk factors of reduced insulin sensitivity include long diabetes experience, puberty, relatives with obesity or type 2 diabetes, sedentary lifestyle, diet with protein and fat excess. Currently, there is much data regarding the role of insulin therapy in the pathogenesis of insulin resistance in type 1 diabetes: the mismatch of treatment to the physiological profile of hormone secretion in the body and iatrogenic «hyperinsulinization». Modification of lifestyle and nutrition, as well as the development of new technologies for the treatment of diabetes gives allow for expectation of insulin sensitivity improvement in patients with type 1 diabetes.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, children, insulin resistance, physical activity.