

УДК 616.379-008.64-053.2-092:612.018
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-9-131-135

**ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА НА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ
(Обзор литературы)**

Ф.Т. Увайдиллаева, Р.Р. Тухватшин

Аннотация. Сахарный диабет является мировой медико-социальной проблемой и приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира. Сахарный диабет 1 типа является самой распространенной эндокринной патологией у детей. В последнее десятилетие отмечается резкий рост сахарного диабета 1 типа у детей и у подростков, который связан, возможно, с акселеративным процессом, характерным для населения Кыргызстана на фоне значительного увеличения гормона роста-антагониста инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; соматотропный гормон; инсулиноподобный фактор роста-1; аутоиммунные процессы.

**ӨСҮҮ ГОРМОНУНУН БАЛДАРДЫН 1-ТИПТЕГИ КАНТ
ДИАБЕТИНИН ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК ЖАНА КЛИНИКАЛЫК
ӨНҮГҮҮ ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮНӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ
(Адабияттарга сереп салуу)**

Ф.Т. Увайдиллаева, Р.Р. Тухватшин

Аннотация. Кант диабетинин бул дүйнөлүк медициналык-социалдык көйгөй жана дүйнөнүн бардык өлкөлөрүнүн улуттук саламаттык сактоо системаларынын биринчи кезектеги артыкчылыгы. 1-типтеги кант диабетинин балдардын эң кеңири таралган эндокриндик патологиясы болуп эсептелет. Акыркы он жылда биз балдардын жана өспүрүмдөрдүн кант диабетинин 1-типинин кескин өсүшүн белгиледик, бул инсулиндин өсүү-антагонист гормонунун олуттуу жогорулашынын фонунда Кыргызстандын калкы үчүн мүнөздүү болгон акселерация процессин менен байланыштуу болушу мүмкүн.

Түйүндүү сөздөр: 1-типтеги кант диабетинин; соматотроптук гормон; инсулинге окшош өсүү фактору-1; аутоиммундук процесстер.

**THE INFLUENCE OF GROWTH HORMONE ON ETIOPATOGENETIC
AND CLINICAL FEATURES OF THE DEVELOPMENT
OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN
(Literature review)**

F.T. Uvaidillaeva, R.R. Tuhvatshin

Abstract. Diabetes mellitus is a global medical and social problem and a priority of the first order of national health care systems in all countries of the world without exception. Type 1 diabetes mellitus is the most common endocrine pathology in children. Over the past decade, we have noted a sharp increase in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, which is possibly associated with an accelerating process, which is accompanied, in particular in the population of Kyrgyzstan, by a significant increase in the growth hormone of the insulin antagonist.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; somatotrophic hormone; insulin-like growth factor-1; autoimmune processes.

Введение. Сахарный диабет 1 типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-клетками деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности со склонностью к развитию диабетического кетоацидоза [1].

Аутоиммунный СД характеризуется деструкцией β -клеток, наличием аутоантител, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к ДКА, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Идиопатический СД также протекает с деструкцией β -клеток и склонностью к диабетическому кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой). Характерен для пациентов африканского и азиатского происхождения [1].

Ассоциированные с СД1 аутоантитела (АТ) являются серологическими маркерами аутоиммунной деструкции β -клеток. К ним относятся АТ к глютамадекарбоксилазе (GADA), к тирозинфосфатазе (IA2), к инсулину (IAA) и транспортеру цинка 8 (ZnT8A). Имеется возрастная диссоциация в появлении этих АТ: IAA и GADA чаще экспрессируются у детей в возрасте до 10 лет, в то время как IA2 и ZnT8A – в более старшем возрасте. Значение определения антител против островковых клеток (ICA) как в прогнозировании СД 1, так и в дифференциальной диагностике с другими типами диабета с появлением более сильных маркеров снизилось [1].

Хотя этиология СД1 полностью не выяснена, считается, что патогенез заболевания включает опосредованное Т-клетками разрушение β -клеток [2] и влияние окружающей среды, такие как диета младенцев [3], вирусы [4] и/или другие, до сих пор плохо изученные, факторы [5]. Считается, что они способствуют инициированию и продолжению аутоиммунного процесса, который приводит к разрушению бета-клеток и, как следствие, клиническому диабету [6].

Предполагают, что к провоцирующим диабет факторам в возрасте 0–6 лет относятся раннее искусственное вскармливание, особенно

неадаптированными молочными смесями на основе коровьего молока, неконтролируемое потребление углеводов, а также, возможно, низкая резистентность организма к инфекциям и большая нагрузка на иммунную систему. Второй пик в возрасте 10–14 лет связан с повышенной нагрузкой на функцию поджелудочной железы, вызванной психоэмоциональными факторами, изменением образа жизни детей (дискотеки, подготовка к экзаменам), а также с увеличением активности контринсулярных гормонов (соматотропин и половые стероиды), количество которых повышается в периоде полового созревания [6].

Атлас Международной диабетической федерации (IDF) регулярно обновляется, чтобы предоставить фактические данные для повышения осведомленности о диабете и информирования о разработке национальных планов по диабету, которые соответствуют уникальным контекстам. Количество новых (инцидентов) и существующих (распространенных) случаев СД1 типа увеличивается с каждым годом из-за роста заболеваемости во многих странах/территориях и снижения смертности. По оценкам 10-го издания Атласа IDF, у 1 211 900 детей и подростков до 20 лет есть сахарный диабет 1 типа [7].

Самые высокие показатели отмечены в Скандинавских странах (Финляндия, Швеция, Норвегия), к странам с наименьшим риском заболеваемости отнесены Чили, Мексика, Китай [7].

Общая численность пациентов с СД1 в Кыргызской Республике на 1.01.2016 года – 1821 человек – дети и подростки, но много необследованных больных, которые не стоят на учете [8].

Развитие сахарного диабета 1 типа происходит в 3 стадии. Стадия 1 протекает бессимптомно и характеризуется нормальным уровнем глюкозы натощак, нормальной толерантностью к глюкозе и наличием более или равного двум панкреатическим аутоантителам. Диагностические критерии стадии 2 включают наличие более или равного двум панкреатическим аутоантителам и дисгликемии: нарушение гликемии натощак (глюкоза от 100 до 125 мг/дл) или нарушение толерантности к глюкозе (2-часовой ПГ

от 140 до 199 мг/дл) или гемоглобин А1с от 5,7 до 6,4 %. Эти пациенты остаются бессимптомными. На стадии 3 имеется диабет или гипергликемия с клиническими симптомами и двумя или более панкреатическими аутоантителами [9].

Сахарный диабет 1 типа у детей классически проявляется симптомами гипергликемии, при этом в трети случаев наблюдается диабетический кетоацидоз. Появление симптомов может быть внезапным, особенно в молодом возрасте. Если не оценить их и не лечить быстро, это может стать причиной обращения за неотложной медицинской помощью. У пациентов чаще всего наблюдается гипергликемия с полидипсией, полиурией и полифагией. Полиурия является вторичной по отношению к осмотическому диурезу, вызванному гипергликемией. У маленьких детей может быть ночной энурез. Полидипсия связана с гиперосмоляльностью и обезвоживанием вследствие учащенного мочеиспускания. Возможна нечеткость зрения, так как глюкоза может вызвать осмотическое набухание хрусталика. Обычно существует также история потери веса. Наблюдается повышенный липолиз и выработка кетонов при распаде мышц и жира. Это приводит к атрофии мышц, полифагии, утомляемости и слабости. Электролитные аномалии также могут присутствовать. Если эти симптомы не распознать, у пациентов будет диабетический кетоацидоз, требующий госпитализации и лечения внутривенными жидкостями, инсулином, калием и тщательным наблюдением [9].

Клинические данные демонстрируют, что ГН регулирует чувствительность к инсулину у людей как прямой результат его индукции катаболизма липидов в жировой ткани, который высвобождает свободные жирные кислоты. Более того, у пациентов с дефицитом ГР резистентность к инсулину, вызванная лечением ГР, устраняется фармакологической блокадой липолиза [10].

Гормон роста (ГР) является одним из важнейших регуляторных факторов продольного роста костей у детей и подростков [11]. Во многих исследованиях сообщается, что дети в начале сахарного диабета 1 были выше своих здоровых сверстников, в то время как другие авторы эти данные не подтвердили. Возможной причиной

различий между этими результатами может быть вековая тенденция роста (т. е. тот факт, что половое созревание у мальчиков и девочек сейчас начинается раньше, чем сто лет назад) и неадекватный выбор контролей [11].

Был изучен характер роста детей до дебюта СД1 как фактора риска развития заболевания. Исследовательская группа EURODIAB провела ретроспективное исследование, показывающее, что стандартное отклонение роста, веса и индекса массы тела (ИМТ) были значительно повышены у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению со здоровыми детьми [12]. В недавнем исследовании детей с 9 месяцев до 2-х лет подтверждено, что изменения в скорости раннего роста имеют слабое влияние на риск аутоиммунитета островков, поскольку гормоны роста вряд ли могут быть причиной этого заболевания [12].

К сожалению, было исследовано содержание гормона роста у детей раннего возраста, но не были исследованы дети с сахарным диабетом с 3-х до 18 лет, так как гормон роста функционирует с трех лет.

Ранее, в 1942 году, Houssay продемонстрировал, что экстракты гипофиза вызывают гистологические изменения во многих тканях и повреждают островки Лангерганса поджелудочной железы, что указывает на их диабетогенный потенциал. После успешного выделения ГР из передней доли гипофиза в 1944 году Ли и его коллегами, серии исследований, проведенных несколькими группами, показали, что ГР может вызывать рост, диабет и гипергликемию у животных. Rabinowitz и коллеги в 1965 году показали, что ГР у людей способствует диабетогенному действию, противодействуя действию инсулина в мышцах и жировой ткани, способствуя высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани [3].

Инсулиноподобный фактор роста-1, пептид, тесно связанный с инсулином, опосредует стимулирующие рост эффекты гормона роста у детей и анаболические эффекты гормона роста у взрослых. Циркулирующий ИФР-1 в основном секретируется печенью под контролем гормона роста. Инсулин повышает чувствительность печени к гормону роста, вероятно, за счет

активации рецепторов гормона роста и, таким образом, увеличения продукции ИФР-1. Пик ИФР-1 приходится на период полового созревания, а затем стабилизируется. Более 99 % циркулирующего ИФР-1 связано с шестью ИФР-связывающими белками, из которых основной ИФР-связывающий белок-3 действует как естественное депо, продлевая период полужизни ИФР-1 [13].

Сахарный диабет 1 типа связан с нарушением регуляции системы ГР-ИФР. Уровень ИФР-1 ниже у лиц, не страдающих диабетом, несмотря на повышенный уровень гормона роста. Эти изменения были связаны с плохим метаболическим контролем и недостаточной выработкой эндогенного инсулина, что вызывает инсулинопению в воротной вене и недостаточную доставку инсулина в печень. Лечение интенсифицированной экзогенной подкожной инсулинотерапией только ослабляет эти нарушения, но не устраняет их. При СД1 внутрибрюшинное введение экзогенного инсулина оказывает более выраженное влияние на дисрегуляцию системы ИФР, чем подкожное введение инсулина, то есть увеличение циркулирующего ИФР-1 и снижение ГР и ИФР-связывающий белок-1 в большей степени, чем при подкожной инсулинотерапии [14].

Было показано, что ИФР, возможно влияя на патогенез диабета 1 типа, способствуют регуляции воспаления, опосредованного Т-клетками. Также известно, что ИФР поддерживают эндокринный и экзокринный рост поджелудочной железы, и если его не хватает, это может способствовать глубокому дефициту общей массы поджелудочной железы у пациентов с диабетом 1 типа. Однако остается неясным, могут ли недостаточные уровни или биодоступность лигандов семейства ИФР непосредственно способствовать патогенезу диабета 1 типа и/или служить надежными биомаркерами стадирования заболевания. Кроме того, регуляция уровней ИФР инсулином ставит вопрос о том, могут ли дефекты уровней ИФР быть первичными или вторичными по отношению к потере продукции инсулина, которая, как известно, происходит до и после клинического диагноза [15].

Simona I. обнаружил низкий уровень ИФР-1 при диабете 1 типа у подростков, что было приписано дефициту инсулина, а также плохому

гликемическому контролю [10]. Лечение экзогенным инсулином и улучшение метаболического контроля заметно увеличивали циркулирующий ИФР-1 в течение 3-х месяцев [5].

Аберрантная модуляция ИФР до начала заболевания может дополнять существующие усилия по стадированию заболевания в сочетании с наблюдением за ААт и мониторингом гликемии. Необходимы исследования большей продолжительности у субъектов натошак, чтобы оценить, улучшит ли снижение уровня IGF1 у нескольких субъектов ААб + прогнозирование заболевания вместо или в сочетании с OGTT. Эти данные дополнительно подтверждают дальнейшее исследование модуляции IGF как потенциального вклада в патогенез диабета 1 типа, при этом IGF представляют собой новую терапевтическую мишень для возможного подавления аутоиммунитета или сохранения здоровья поджелудочной железы [16].

ИФР поддерживают эндокринный и экзокринный рост поджелудочной железы, и при его нехватке может возникнуть глубокий дефицит общей массы поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [17, 18].

Заключение. В настоящий момент исследованы основные триггерные факторы и механизм развития сахарного диабета 1-го типа, однако роль гормона роста на формирование заболевания, клиническое течение в зависимости от уровня гормона роста изучено недостаточно. Также было исследовано содержание гормона роста у детей раннего возраста, но не было исследованы дети с сахарным диабетом с 3-х до 18 лет, так как гормон роста функционирует с трех лет.

Поступила: 07.06.23; рецензирована: 21.06.23;
принята: 23.06.23.

Литература

1. Петеркова В.А. Сахарный диабет 1 типа у детей / В.А. Петеркова, М.В. Шестакова, О.Б. Безлепкина [и др.] // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. С. 4–40. [Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkina O.B. et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. Diabetes mellitus. 2020; 23 (1S): 4–40. (In Russ.)]. DOI: URL:https://doi.org/10.14341/DM12504 (дата обращения: 10.06.2023).

2. *Chisalita S.I., Ludvigsson J.* Insulin-Like Growth Factor-1 at Diagnosis and during Subsequent Years in Adolescents with Type 1 Diabetes // *J Diabetes Res.* 2018; 2018 (3): 1–6. DOI: URL:<https://doi.org/10.1155/2018/862356> (дата обращения: 10.05.2023).
3. *Dehkhoda F., Lee C.M.M., Medina J., Brooks A.J.* The growth hormone receptor: mechanism of receptor activation, cell signaling, and physiological aspects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 35. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487568/> (дата обращения: 10.05.2023).
4. *Fang F., Shi X., Brown M.S., Goldstein J.L., Liang G.* Growth hormone acts on liver to stimulate autophagy, support glucose production, and preserve blood glucose in chronically starved mice // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116:7 449–54. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910968/> (дата обращения: 10.05.2023).
5. *Sharma R., Kopchick J.J., Puri V., Sharma V.M.* Effect of growth hormone on insulin signaling // *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Dec 1; 518: 111038. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111038. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966863. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966863/> (дата обращения: 10.05.2023).
6. *Bonfig W., Holl R.W.* Mini Review/Commentary: Growth Hormone Treatment in Children with Type 1 Diabetes // *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 12; 20 (3): 772. DOI: 10.3390/ijms20030772. PMID: 30759741. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759741/> (дата обращения: 10.05.2023).
7. IDF DIABETES ATLAS 10-th edition 2021. Chapter 3. Global picture. Diabetes incidence and prevalence in children and adolescents. Available from: URL:<https://diabetesatlas.org/en/> (дата обращения: 10.05.2023).
8. *Султаналиева Р.Б.* Эпидемиологические аспекты сахарного диабета в Кыргызстане (по данным государственного регистра сахарного диабета в разрезе 2015 г.) / Р.Б. Султаналиева, С.К. Сагынова, А.О. Албакова [и др.] // *Вестник КРСУ.* 2016. Т. 16. № 11. С. 140–144. URL: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/44/1936> (дата обращения: 10.06.2023).
9. *Gurevich E., Segev Y., Landau D.* Growth Hormone and IGF1 Actions in Kidney Development and Function // *Cells.* 2021. Nov 30; 10 (12): 3371. DOI: 10.3390/cells10123371. PMID: 34943879 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943879/> (дата обращения: 10.05.2023).
10. *Lucier J., Weinstock R.S.* Diabetes Mellitus Type 1. 2022 May 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29939535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939535/> (дата обращения: 10.05.2023).
11. *Santi E., Tascini G., Toni G., Berioli M.G., Esposito S.* Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus // *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 30; 16 (19): 3677. DOI: 10.3390/ijerph16193677. PMID: 31574933. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574933/> (дата обращения: 10.05.2023).
12. *Beyerlein A., Thiering E., Pflueger M., Bidlingmaier M., Stock J., Knopff A., Winkler C., Heinrich J., Ziegler A.G.* Early infant growth is associated with the risk of islet autoimmunity in genetically susceptible children. *Pediatr. Diabetes.* 2014;15:534–542. DOI: 10.1111/pedi.12118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785566/> (дата обращения: 10.05.2023).
13. *Silver B., Ramaiya K., Andrew S.B., Fredrick O., Bajaj S., Kalra S., Charlotte B.M., Claudine K., Makhoba A.* EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes // *Diabetes Ther.* 2018 Apr; 9 (2): 449–492. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508275/> (дата обращения: 10.05.2023).
14. *Sharma R., Luong Q., Sharma V.M., Harberson M., Harper B., Colborn A., Berryman D.E., Jessen N., Jorgensen J.O.L., Kopchick J.J., Puri V., Lee K.Y.* Growth hormone controls lipolysis by regulation of FSP27 expression // *J Endocrinol.* 2018; 239 (3): 289–301. DOI: 10.1530/JOE-18-0282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400015/> (дата обращения: 10.05.2023).
15. *ISteck A.K., Larsson H.E., Liu X. et al., and the TEDDY Study Group.* Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls // *Pediatr Diabetes.* 2017; 18: 794–802 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127835/> (дата обращения: 10.05.2023).
16. *Yue Y., Tang Y., Tang J., Shi J., Zhu T., Huang J., Qiu X., Zeng Y., Li W., Qu Y., Mu D.* Maternal infection during pregnancy and type 1 diabetes mellitus in offspring: a systematic review and meta-analysis // *Epidemiol Infect.* 2018 Dec; 146 (16): 2131–2138. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152300/> (дата обращения: 10.05.2023).
17. The Safety and Efficacy of Growth Hormone Secretagogues John T. Sigalos 1., Alexander W. Pastuszak 2. Affiliations expand PMID: 28400207 PMCID: PMC5632578. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.02.004 (10.05.23). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400207/> (дата обращения: 10.05.2023).
18. *Sharma V.M.* Emerging Mechanisms of GH-Induced Lipolysis and Insulin Resistance // *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019;4–16. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.s.ghlipolysisandinsulinresistance. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599132/> (дата обращения: 10.05.2023).