

Зв'язок стану скелетних м'язів і порушень ліпідного обміну в виникненні інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Г. О. Леженко ^{A,E,F}, О. Є. Пашкова ^{*C,D}, Н. І. Чудова ^{B,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановити можливий взаємозв'язок між станом скелетних м'язів, змінами ліпідного обміну та виникненням інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи. Обстежили 98 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 11 до 17 років. Залежно від стану скелетних м'язів пацієнтів поділили на 3 групи: перша – 22 дитини без порушень з боку м'язової системи; друга – 42 хворих на динапенію; третя – 34 пацієнти з діабетичною міопатією. Контрольна група включала 30 умовно здорових дітей. Групи репрезентативні за віком, статтю та індексом маси тіла. В усіх дітей визначили масу скелетної мускулатури, жирову масу, надалі обчислили індекс скелетної мускулатури та відсоток жиру в організмі. Здійснили сономіографію передньої групи м'язів стегна, визначили їхню товщину, ступінь і коефіцієнт гіпотрофії м'язів. Встановили рівень глюкози крові натще, холестерину, тригліцеридів у сироватці крові, а також тригліцерид-глюкозний індекс (TyG-індекс). Інсулінорезистентність діагностували, якщо TyG-індекс становив понад 4,33 ум. од.

Результати. При розвитку діабетичної міопатії, крім зменшення м'язової маси, спостерігали перерозподіл компонентного складу тіла шляхом збільшення частки жирової маси. Ці зміни супроводжувалися порушенням ліпідного обміну: підвищенням рівня холестерину, тригліцеридів у сироватці крові, а також підвищенням TyG-індексу. Так, останній показник перевищував пороговий рівень (4,33 ум. од.) у 32,4 % дітей із діабетичною міопатією, 9,5 % пацієнтів із динапенією; жодного випадку не зареєстрували серед осіб із нормальним станом м'язової системи. Зіставлення клініко-лабораторних показників залежно від TyG-індексу показало, що у дітей, у яких цей показник перевищував 4,33 ум. од., збільшена частка жирової маси, порушено глікемічний контроль, більша добова доза інсуліну, виявлено комбіновану гіперліпідемію та феномен «ранкової зорі»; це свідчило про наявність у них інсулінорезистентності.

Висновки. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дисфункція скелетних м'язів є фактором ризику виникнення інсулінорезистентності, а її чутливий маркер – TyG-індекс. Простота обчислення цього показника сприяє його використанню в щоденній клінічній практиці.

Ключові слова:

діти, цукровий діабет, діабетична міопатія, дисліпідемія, інсулінорезистентність.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 687-694

*E-mail:

elenapashkova0901@gmail.com

The association between the skeletal muscle state, lipid metabolism disorders and the development of insulin resistance in children with type 1 diabetes mellitus

H. O. Lezhenko, O. Ye. Pashkova, N. I. Chudova

The aim of the study. To establish a possible association between the skeletal muscles state, changes in lipid metabolism and the development of insulin resistance in children with type I diabetes mellitus.

Materials and methods. 98 children with type 1 diabetes, aged from 11 to 17 years, were examined. Children were divided into 3 groups depending on the state of skeletal muscles: the first group – 22 children without disorders of the muscular system; the second group – 42 children with dynapenia; the third group – 34 patients with diabetic myopathy. The control group – 30 conditionally healthy children. The groups were representative by age, sex, and body mass index.

Children were subjected to examinations of skeletal muscle mass and fat mass, followed by calculation of the skeletal muscle index and body fat percentage, sonomyography of the anterior group of thigh muscles with their thickness determination, measurements of the degree and coefficient of muscle hypotrophy, fasting blood glucose level, serum cholesterol, triglycerides and triglyceride-glucose (TyG) index. Insulin resistance was diagnosed when the TyG index was higher than 4.33 c. u.

Results. It was found that the development of diabetic myopathy, in addition to a decrease in muscle mass, was characterized by a redistribution of the body component composition due an increase in the fat mass proportion. These changes were accompanied by a disturbance of lipid metabolism in the form of increase in serum cholesterol level, triglycerides and TyG index, which was 4.33 c. u. higher in 32.4 % of children with diabetic myopathy, and in 9.5 % of children with dynapenia, while among patients with normal state of the muscular system, the TyG index exceeded the threshold value in no case. Comparison of clinical and laboratory indicators depending on the TyG index level found an increase in the fat mass proportion, a violation of glycemic control, an increase in the daily dose of insulin, appearance of combined hyperlipidemia and the dawn phenomenon in children with an indicator that was higher than 4.33 c. u. All these were indicative of the insulin resistance development.

Conclusions. Skeletal muscle dysfunction in children with type 1 diabetes is a causal risk factor for the development of insulin resistance, a sensitive marker of which is the TyG index. The simplicity of calculating this indicator allows it to be used in daily clinical practice.

Key words:

children, diabetes mellitus, diabetic myopathy, dyslipidemia, insulin resistance.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 687-694

Відомо, що інсулінорезистентність, пов'язана з підвищеним ризиком виникнення мікро- та макросудинних ускладнень, – важливий метаболічний компонент ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу. Цей стан є досі недооціненим аспектом діабету 1 типу, коли інсулінорезистентність може виникати незалежно від наявності ожиріння та метаболічного синдрому, особливо в підлітковому віці [1].

Інсулін регулює гомеостаз глюкози, діючи передусім на печінкову, м'язову та жирову тканини. І якщо в печінковій тканині інсулін пригнічує глікогеногенез і глікогеноліз, знижуючи вироблення глюкози та індукуючи накопичення глікогену, то в м'язовій і жировій тканинах він спричиняє поглинання, зберігання та використання глюкози [2]. Через свою велику масу скелетні м'язи є основним місцем поглинання глюкози та одним із найважливіших органів-мішеней, на який впливає передача сигналів інсуліну; вони «відповідальні» за чутливість усього організму до інсуліну [3,4] та відіграють провідну роль у виникненні інсулінорезистентності, зокрема при цукровому діабеті 1 типу у хворих без ожиріння [5,6].

Формування м'язової інсулінорезистентності призводить до порушення метаболізму глюкози та жирних кислот [7]. Це підтверджено в нещодавніх дослідженнях, результати яких довели: спричинена дієтою втрата ваги швидко покращує печінкову, але не м'язову резистентність до інсуліну [4]. Показано також, що фізичні вправи можуть більше впливати на поліпшення чутливості до інсуліну шляхом синтезу м'язового глікогену, а отже стимульованого інсуліном видалення глюкози, ніж ізольоване зниження індексу маси тіла [8].

Відомо, що один із механізмів виникнення м'язової інсулінорезистентності, крім порушення на рівні внутрішньоклітинних переносників глюкози GLUT-4, що супроводжується зниженням потрапляння та споживання глюкози міоцитами [9], – накопичення надмірної кількості вільних жирних кислот, які є субстратом для надлишкового синтезу тригліцеридів [10]. З виникненням інсулінорезистентності асоціюється також комбінована гіперліпідемія – розлад, що пов'язаний із підвищенням рівня загального холестерину та тригліцеридів [1]. Встановили, що саме у хворих на цукровий діабет 1 типу підлітків дисліпідемія поширеніша, ніж у дорослих із цукровим діабетом 1 типу [11]. Це пов'язано передусім із гіршим глікемічним контролем у підлітків [12]. Отже, саме ліпотоксичність і глюкозотоксичність – ключові фактори виникнення інсулінорезистентності [13,14].

Незважаючи на те, що здійснили чимало досліджень різних аспектів інсулінорезистентності в дітей і підлітків, багато питань залишаються відкритими. Зокрема, до кінця не визначено зв'язок між дисфункцією м'язової системи та формуванням інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Для оцінювання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 1 типу використовують інсуліновий супресивний тест, інсуліновий тест толерантності та еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп, який вважають «золотим» стандартом визначення чутливості до інсуліну. Проте ці методи застосовують, як правило, з науковою метою та майже не використовують у клінічній практиці. Тому пошук методів діагностики інсулінорезистентності продовжується.

Враховуючи, що інсулінорезистентність часто супроводжується порушеннями ліпідного та глюкозного обміну, як альтернативний метод визначення чутливості до інсуліну запропонували тригліцерид-глюкозний індекс. Він має щільну кореляцію з еуглікемічним гіперінсулінемічним клемпом і вищу діагностичну точність, ніж індекс НОМА. Це дає змогу виявляти інсулінорезистентність на ранніх стадіях, у тому числі в дітей без ожиріння [15].

Мета роботи

Встановити можливий взаємозв'язок між станом скелетних м'язів, змінами ліпідного обміну та виникненням інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

Під наглядом перебували 98 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 11 до 17 років. Пацієнти перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР.

Залежно від стану скелетних м'язів обстежених поділили на 3 групи: перша – 22 дітей, які не мали порушень з боку м'язової системи; друга – 42 пацієнти, у котрих стан м'язової системи відповідав динапенії; третя – 34 хворих на діабетичну міопатію. Контрольну групу склали 30 умовно здорових дітей. Усі групи репрезентативні за віком і статтю дітей, індексом маси тіла (ІМТ). У дослідження на залучали осіб, котрі не дали письмову інформовану згоду на участь, пацієнтів з ожирінням або надмірною масою тіла, гострими запальними процесами або вродженими вадами в стадії декомпенсації, а також дітей, які професійно займалися спортом.

Усім обстеженим виміряли зріст і масу тіла. Масу скелетної мускулатури в дітей віком менше ніж 15 років визначили за формулою А. М. Peters [16]. У старших за 15 років пацієнтів для розрахунку м'язової маси використали формулу Р. Воег, що враховує стать [17]. Для кількісного оцінювання стану м'язової маси застосували індекс скелетної мускулатури (ІСМ) [18]. Крім того, визначили відсоток жиру в організмі (ВЖ) [19] та жирову масу [20].

Силу скелетної мускулатури оцінювали за допомогою кистьового пружинного динамометра ДК-50. Для нівелювання впливу віку дитини на м'язову силу обчислювали її відносний показник – індекс кистьової сили (ІКС), який розраховували за формулою: $ІКС = (\text{сила кисти} / m) \times 100 \%$ (сила кисти, кгс; m – маса тіла, кг).

Діабетичну міопатію діагностували у хлопців, якщо індекс кистьової сили дорівнював менше ніж 49,6 %, у дівчат – менше ніж 43,0 %, а індекс скелетної мускулатури становив менше ніж 75,3 % незалежно від статі. Якщо знижений лише індекс кистьової сили, а ІСМ становив 75,3 % і більше, діагностували динапенію [21].

Усім пацієнтам основної та контрольної груп здійснили сономіографію, застосувавши ультразвуковий діагностичний доплерівський апарат SA 8000 Live з лінійним датчиком із частотою 6–12 МГц. За допомогою ультразвукового дослідження оцінювали товщину передньої групи м'язів стегна. М'язи стегна вивчали на рівні верхньої та середньої третини, чітко по попе-

Таблиця 1. Індекс скелетної мускулатури та індекс жирової маси в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від стану скелетних м'язів, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n = 22	Друга група, n = 42	Третя група, n = 34	Контрольна група, n = 30
ІСМ, %	81,52 (79,53; 84,27)	81,06 (78,67; 85,71)	70,57 (68,30; 72,59) ^{1,2,3}	81,38 (77,12; 84,05)
ВЖ, %	15,71 (13,77; 20,44)	18,66 (13,46; 22,41)	24,73 (19,75; 26,87) ^{1,2,3}	16,37 (11,60; 18,81)
М'язова маса/жирова маса, ум. од.	5,26 (3,93; 6,16)	4,47 (3,50; 6,10)	2,93 (2,60; 3,67) ^{1,2,3}	5,14 (4,39; 7,45)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показників дітей першої групи; ³: p < 0,05 – порівняно з показниками дітей другої групи.

Таблиця 2. Товщина передньої групи м'язів стегна та коефіцієнт гіпотрофії в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від стану скелетних м'язів, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n = 22	Друга група, n = 42	Третя група, n = 34	Контрольна група, n = 30
Товщина передньої групи м'язів стегна, см	2,9 (2,6; 2,3)	2,8 (2,2; 3,1)	2,7 (1,8; 2,8) ^{1,2}	2,85 (2,50; 3,35)
Коефіцієнт гіпотрофії, %	-7,31 (-14,06; 3,51)	-3,52 (-16,79; 12,75)	14,35 (7,1; 34,9) ^{1,2,3}	-0,01 (-9,60; 9,83)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показників дітей першої групи; ³: p < 0,05 – порівняно з показниками дітей другої групи.

речному зрізу (перпендикулярно сигналу від поверхні стегнової кістки).

Для визначення ступеня гіпотрофії (СГ) м'язів, що характеризує відносне зменшення товщини м'яза щодо норми, використали формулу [22]:

$$СГ = Тцд / Тк \times 100 \%,$$

де Тцд – товщина м'яза хворого на цукровий діабет, мм;

Тк – товщина м'яза в нормі, мм;

Для мінімізації впливу віку та статі показник товщини м'язів співвідносили до ІМТ дитини у відсотках. Отже, ступінь гіпотрофії м'язів розраховували за формулою:

$$СГ = (Тцд / ІМТцд) / (Тк / ІМТк) \times 100 \%,$$

де Тцд – товщина м'яза хворого на цукровий діабет, мм;

Тк – товщина м'яза в нормі, мм;

ІМТцд – індекс маси тіла хворого на цукровий діабет, кг/м²;

ІМТк – індекс маси тіла в нормі, кг/м².

За норму (Тк, ІМТк) взяли медіану показника в контрольній групі.

Застосувавши значення СГ, обчислили коефіцієнт гіпотрофії (КГ) (%) м'яза [22]: КГ = 100 – СГ.

Усім дітям виконали біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові натще, холестерину, тригліцеридів, білірубину та рівня печінкових трансаміназ.

Для оцінювання інсулінорезистентності визначили тригліцерид-глюкозний індекс (ТуG) за формулою [23]: ТуG = ln [тригліцериди натще (дг/мл) × глюкоза натще (дг/мл)] / 2.

Інсулінорезистентність діагностували, якщо ТуG-індекс становив понад 4,33 ум. од. [24].

Статистично результати опрацювали за допомогою пакету статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Нормальність розподілу перевірили за тестом асиметрії Шапіро-Вілка. Порівнюючи ознаки, використали медіану та квартилі Me (Q25; Q75). Достовірність відмінностей результатів для різних груп визначили за критерієм Стюдента. Кореляційні зв'язки встановили за коефіцієнтом Пірсона. Відмінності вважали вірогідними при p < 0,05.

Під час планування дослідження отримали дозвіл локальної комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Всі процедури, здійснені протягом дослідження за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного, національного комітетів,

а також Гельсінської декларації 1964 року з пізнішими поправками або зіставним етичним стандартам. Інформовану згоду на участь надав кожен з учасників дослідження та офіційні опікуни.

Результати

За даними, що наведені в таблиці 1, у дітей, хворих на цукровий діабет, у разі виникнення діабетичної міопатії визначали перерозподіл компонентного складу тіла – збільшення частки жирової маси. Про це свідчило вірогідне збільшення ВЖ і зменшення співвідношення м'язової та жирової маси.

Враховуючи, що з дослідження виключили дітей з ожирінням, припустили: збільшення жирової маси в дітей із діабетичною міопатією відбувалося шляхом збільшення міжм'язової жирової тканини, яка може бути ключовим фактором регуляції чутливості скелетних м'язів до інсуліну та виникнення метаболічної дисфункції [25]. Це підтверджено результатами визначення товщини передньої групи м'язів стегна, що в пацієнтів із діабетичною міопатією вірогідно менша, ніж у дітей і контрольної, і першої групи (табл. 2).

Коефіцієнт гіпотрофії в дітей із діабетичною міопатією у 16 разів вищий за відповідне значення в групі контролю (p < 0,05), а в пацієнтів першої та другої груп не мав статистично значущої різниці порівняно з контролем (p > 0,05).

Надалі оцінили показники ліпідного обміну в дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від стану м'язової системи (табл. 3). В усіх групах пацієнтів із цукровим діабетом визначили підвищення рівня загального холестерину порівняно з обстеженими контрольної групи. Вміст тригліцеридів у сироватці крові пацієнтів першої групи, тобто у яких не виявлено зміни з боку м'язової системи, співвідносний із таким у контрольній групі.

З прогресування порушень стану скелетної мускулатури спостерігали поступове збільшення рівнів тригліцеридів у сироватці крові з максимальними значеннями в третій групі дітей (в 1,4 раза вище, ніж у контрольній групі, p < 0,05). Отже, діагностували комбіновану гіперліпідемію, що супроводжувалася порушенням співвідношення тригліцеридів і холестерину. В першій групі дітей це співвідношення – на рівні контрольної групи, а в другій групі спостерігали лише тенденцію до його збільшення.

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від стану м'язової системи, Me (Q25; Q75)

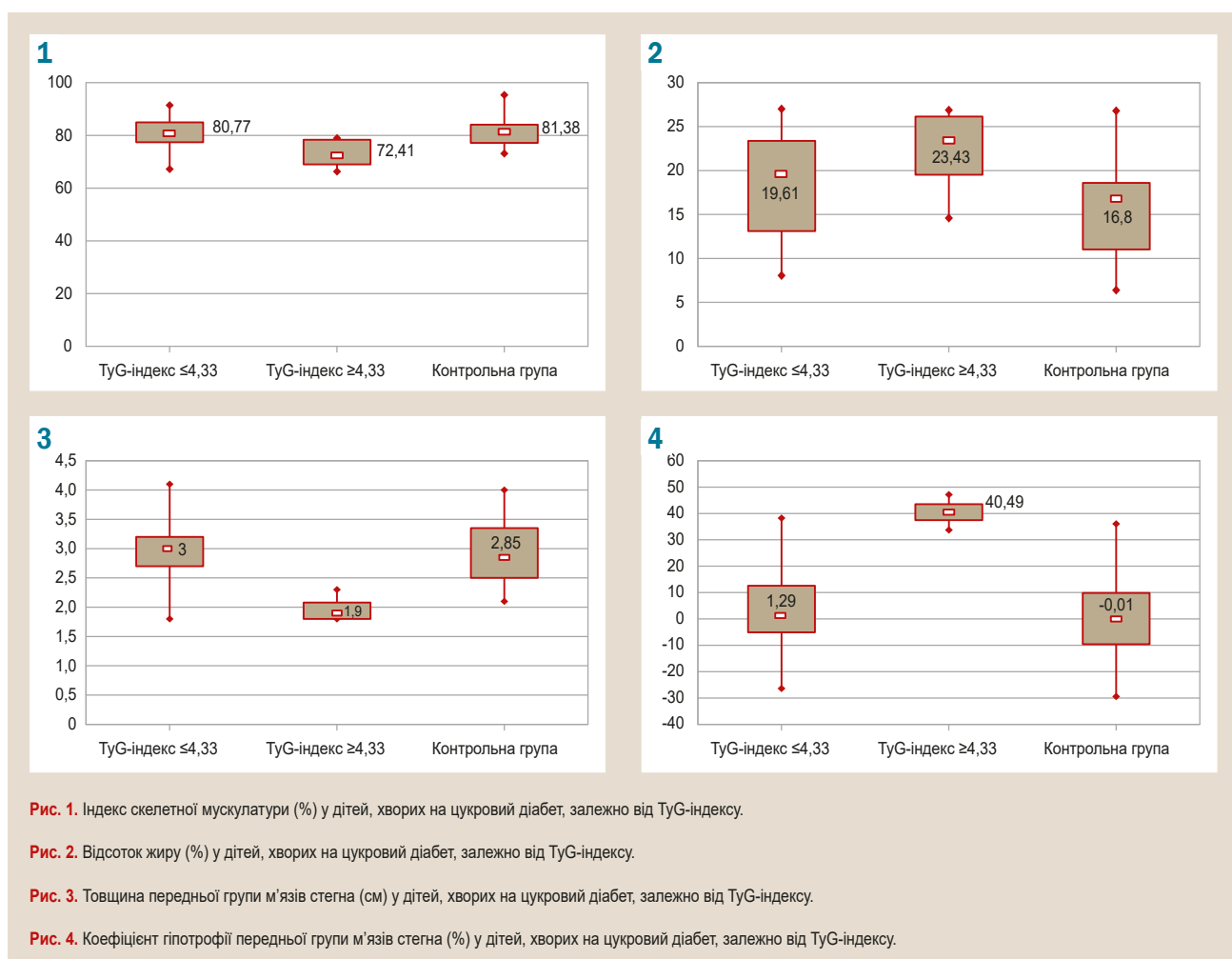
Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n = 22	Друга група, n = 42	Третя група, n = 34	Контрольна група, n = 30
Холестерин, ммоль/л	4,64 (4,23; 4,98) ¹	4,42 (3,85; 5,09) ¹	4,49 (4,09; 5,02) ¹	3,97 (3,50; 4,47)
Тригліцериди, ммоль/л	0,83 (0,64; 1,02)	0,90 (0,70; 1,22) ¹	1,24 (0,83; 1,76) ^{1,2}	0,79 (0,64; 1,03)
Тригліцериди/холестерин, ум. од.	0,17 (0,14; 0,25)	0,21 (0,15; 0,30)	0,29 (0,19; 0,35) ^{1,2,3}	0,20 (0,18; 0,26)
ТyG-індекс, ум. од.	3,77 (3,59; 4,03) ¹	3,87 (3,68; 4,10) ¹	4,13 (3,81; 4,35) ^{1,2}	3,57 (3,51; 3,71)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показників дітей першої групи; ³: p < 0,05 – порівняно з показниками дітей другої групи.

Таблиця 4. Показники ліпідного обміну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від ТyG-індексу

Показник, одиниці вимірювання	Діти, хворі на цукровий діабет		Контрольна група, n = 30
	ТyG-індекс ≤4,33 ум. од., n = 83	ТyG-індекс ≥4,33 ум. од., n = 15	
Холестерин, ммоль/л	4,49 (3,97; 5,02) ¹	5,75 (4,92; 6,41) ^{1,2}	3,97 (3,5; 4,47)
Тригліцериди, ммоль/л	0,84 (0,69; 1,10)	2,26 (1,80; 2,85) ^{1,2}	0,79 (0,64; 1,03)
Тригліцериди/холестерин, ум. од.	0,19 (0,14; 0,25)	0,43 (0,33; 0,50) ^{1,2}	0,20 (0,18; 0,26)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показника дітей, хворих на цукровий діабет, із ТyG-індексом ≤4,33 ум. од.



Наступний етап роботи передбачав оцінювання змін ТyG-індексу. Встановили, що навіть у хворих на цукровий діабет дітей, у яких не було порушень з боку м'язової системи, спостерігали достовірне підвищення ТyG-індексу порівняно з контрольною групою (p < 0,05). Найвищі значення ТyG-індексу встановили в групі пацієнтів із діабетичною міопатією. Зазначимо, що серед пацієнтів з діабетичною міопатією майже у кожній третій дитини (32,4%) ТyG-індекс був вищим за 4,33 ум. од., тобто, на нашу думку, у цих дітей були ознаки інсулінорезистент-

ності. У групі дітей із динапенією таких пацієнтів лише 4 (9,5%), а в групі пацієнтів із нормальним станом м'язової системи в жодному випадку ТyG-індекс не перевищував порогове значення.

У результаті аналізу виявили, що підвищення ТyG-індексу не впливало на ІМТ дітей, хворих на цукровий діабет. Не встановили статистично вірогідну різницю за показником ІМТ між пацієнтами з нормальним ТyG-індексом та хворими, у яких він перевищував порогові значення (20,10 (18,10; 21,92) кг/м² і 21,37 (21,02; 23,10) кг/м²

відповідно, $p > 0,05$). Індекс скелетної мускулатури в групі дітей, у яких виявили ознаки інсулінорезистентності, достовірно нижчий, ніж у пацієнтів, у котрих TuG-індекс не перевищував 4,33 ум. од. (72,41 (69,00; 78,37) % і 79,73 (75,43; 83,12) % відповідно, $p < 0,05$) (рис. 1).

Одночасно зі зниженням частки м'язової маси в пацієнтів з ознаками інсулінорезистентності відбувалося збільшення жирової маси та відсотка жиру в організмі, що становив 23,43 (19,50; 26,12) % проти 19,61 (13,09; 23,35) % у дітей без ознак інсулінорезистентності ($p < 0,05$) (рис. 2).

Визначення товщини м'язів передньої групи стегна та коефіцієнта гіпотрофії залежно від величини TuG-індексу підтвердило роль діабетичної міопатії в виникненні інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет дітей. У пацієнтів із цукровим діабетом, у яких TuG-індекс становив менше ніж 4,33 ум. од., середні показники товщини м'язів передньої групи стегна та коефіцієнта гіпотрофії статистично не відрізнялися від значень контрольної групи та становили 3,0 (2,7; 3,2) см проти 2,85 (2,5; 3,35) см та 1,29 (-5,08; 12,56) % проти -0,01 (-9,60; 9,83) % відповідно, $p > 0,05$. А в дітей, у яких TuG-індекс перевищував порогове значення, товщина м'язів передньої групи стегна в 1,5 раза менша за показники контрольної групи – 1,90 (1,80; 2,08) см, коефіцієнт гіпотрофії – 40,49 (37,44; 43,52) % ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

У попередніх роботах показано: у хворих на цукровий діабет дітей, якщо не було оптимального глікемічного контролю, визначали достовірне підвищення TuG-індексу порівняно з контрольною групою [26].

Серед пацієнтів, у яких TuG-індекс відповідав нормі, оптимальний глікемічний контроль мали 20,6 %, субоптимальний – 30,9 %, у 48,5 % хворих визначили глікемічний контроль із високим ризиком для життя. Водночас серед хворих на цукровий діабет дітей, у яких TuG-індекс перевищував 4,33 ум. од., 78,6 % мали глікемічний контроль із високим ризиком для життя, у 21,6 % – субоптимальний глікемічний контроль, у жодному випадку не визначили оптимальний глікемічний контроль. Рівень глікованого гемоглобіну становив 9,00 (7,70; 10,58) % у пацієнтів без ознак інсулінорезистентності та 12,18 (10,98; 12,73) % у хворих, у яких TuG-індекс перевищував порогове значення ($p < 0,05$). Зазначимо, що з-поміж дітей без ознак інсулінорезистентності феномен «ранкової зорі» зареєстрували лише у 8 (9,6 %) випадках, а серед дітей, у яких TuG-індекс перевищував нормативні показники, ранкову гіперглікемію виявляли шестеро частіше (9 (60,0 %) пацієнтів, $p < 0,05$). Показники глікемії натще при цьому становили 7,8 (6,0; 9,2) ммоль/л проти 12,0 (9,8; 12,3) ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Показники ліпідного обміну в дітей, у яких TuG-індекс становив понад 4,33 ум. од., статистично вірогідно вищі не тільки за відповідні в контрольній групі, але й перевищували значення в пацієнтів, у котрих TuG-індекс відповідав нормі (табл. 4). Співвідношення тригліцериди/холестерин у цій групі вдвічі перевищувало показник і контрольної групи, і пацієнтів, у яких TuG-індекс становив менше ніж 4,33 ум. од. ($p < 0,05$). Це може свідчити про виникнення комбінованої гіперліпідемії та вказувати на формування інсулінорезистентності.

Встановили, що TuG-індекс прямо пов'язаний із добовою дозою інсуліну, яку отримувала дитина, хвора

на цукровий діабет ($r = +0,43$, $p < 0,05$). Так, у пацієнтів із нормальним значенням TuG-індексу добова доза інсуліну становила $0,85 \pm 0,04$ Од./кг, а в дітей, у котрих цей показник становив понад 4,33 ум. од., добова доза інсуліну в 1,4 раза більша – $1,16 \pm 0,07$ Од./кг ($p < 0,05$).

Обговорення

Дослідження, що здійснили, дало підстави припустити, що в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дисфункція скелетних м'язів є фактором виникнення інсулінорезистентності.

Механізм формування інсулінорезистентності при розвитку діабетичної міопатії можна пояснити кількома причинами. По-перше, індуковане інсуліном поглинання глюкози відбувається в скелетних м'язах [27], тому недостатня м'язова маса призводила до порушення контролю рівня глюкози. Це припущення зробили, ґрунтуючись на результатах дослідження, які показали: глікемічний контроль із високим ризиком для життя виявляли в 4,3 раза частіше у пацієнтів із діабетичною міопатією, ніж у хворих без відхилень з боку м'язової системи [21]. По-друге, зниження м'язової маси спричиняє збільшення частки жирової тканини, а отже накопичення ліпідів у м'язах. Доведено, що вільні жирні кислоти, білки та цитокіни, які секретуються міжм'язовою жировою тканиною, зумовлюють розвиток резистентності до інсуліну шляхом порушення передачі сигналів інсуліну до скелетних м'язів [25,28]. Чутливість транспорту глюкози до дії інсуліну безпосередньо пов'язана з відсотковим вмістом жиру в організмі. Важливим ефектом інсуліну на жирові клітини є стримування ліполізу. При зниженні поглинання та утилізації глюкози ліполіз відбувається без обмежень, спричиняючи підвищення концентрації циркулюючих вільних жирних кислот [29]. У разі надмірного рівня вільних жирних кислот, що секретуються жировою тканиною, організм починає використовувати їх як джерело енергії замість глюкози, внаслідок чого глюкоза не утилізується тканинами, а отже її рівень у крові підвищується [30].

Встановили, що у хворих на цукровий діабет дітей із діабетичною міопатією відбувалося підвищення рівнів і тригліцеридів, і загального холестерину в сироватці крові. Отже, спостерігали виникнення комбінованої гіперліпідемії з порушенням співвідношення їхніх рівнів у бік тригліцеридів. Саме підвищені рівні тригліцеридів впливають на метаболізм глюкози у м'язах і є фактором ризику виникнення інсулінорезистентності [1,31].

Чутливий маркер під час визначення групи ризику щодо розвитку інсулінорезистентності – TuG-індекс, запропонований як її альтернативний індикатор через значущість для ліпотоксичності та глюкозотоксичності [32,33]. Порівняно з іншими показниками TuG-індекс переважно кількісно визначає саме м'язову інсулінорезистентність і є найкращим індикатором периферичної інсулінорезистентності [34]. З'ясували, що найвищий TuG-індекс встановили у групі пацієнтів із діабетичною міопатією, де у 32,4 % випадків цей показник перевищував 4,33 ум. од. Це свідчило про виникнення інсулінорезистентності, підтверджене низкою факторів: збільшенням частки жирової маси, порушенням глікемічного контролю, збільшенням добової дози інсуліну та

появою комбінованої гіперліпідемії. Додаткове свідчення інсулінорезистентності – феномен «ранкової зорі» [35], зареєстрований у 60,0 % пацієнтів, у котрих ТyG-індекс перевищував порогове значення. Дослідження останніх років підтвердили: причиною виникнення ранкової гіперглікемії є підвищення рівня контрінсулярних гормонів (передусім гормону росту) в ранкові години, внаслідок чого відбувається пошкодження сигнальних систем інсуліну та поліпшення ліполізу; це ще більше посилює резистентність до інсуліну, збільшує ендогенну продукцію глюкози (включаючи глікогеноліз і глюконеогенез) та послаблює дію інсуліну в периферичних тканинах [36].

Вважають, що ТyG-індекс прямо пов'язаний із рівнем ендотеліальної дисфункції, окислювального стресу та виникненням запальної реакції [13,37]. У попередніх роботах показали, що саме виникнення діабетичної міопатії супроводжується активацією окислювального стресу та формуванням хронічного низькоінтенсивного запалення [21]. Хронічне підвищення концентрації циркулюючого прозапального ІL-6 має пряму негативну дію на скелетні м'язи внаслідок пригнічення внутрішньоклітинної передачі сигналів; це приводить до втрати міофібрилярного білка та атрофії м'язів [38].

У низці досліджень підтверджено, що ІL-6 знижує дію та передачу сигналів інсуліну в скелетні м'язи, а отже спричиняє зниження транспорту до них глюкози та, як наслідок, виникнення інсулінорезистентності [39]. Остання зумовлює необхідність введення більших доз інсуліну, зокрема для пригнічення метаболізму жирової тканини [40]. Як показали нещодавні дослідження, введення інсуліну в периферичний кровообіг уникає кліренсу інсуліну першого проходження через печінку, спричиняючи ятрогенну периферичну гіперінсулінемію внаслідок порушення неокиснювальної утилізації глюкози м'язами [41] та стимулюючи резистентність до інсуліну при діабеті 1 типу більше, ніж будь-який інший фактор [40]. Так формується «замкнуте» коло.

Висновки

1. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дисфункція скелетних м'язів є фактором виникнення інсулінорезистентності.

2. ТyG-індекс – чутливий маркер під час визначення групи ризику щодо виникнення інсулінорезистентності, про яку додатково свідчили збільшення частки жирової маси, порушення глікемічного контролю, збільшення добової дози інсуліну та поява комбінованої гіперліпідемії. Простота розрахунку цього показника сприяє його використанню в щоденній клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні дослідження патогенетичних механізмів виникнення інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, для своєчасного вжиття лікувально-профілактичних заходів із запобігання виникненню та прогресуванню цього патологічного стану.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР «Прогнозування виникнення, діагностика та терапія порушень кістково-м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет», держреєстрація № 0119U100456.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 31.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2022

Відомості про авторів:

Леженко Г. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0851-4586](https://orcid.org/0000-0003-0851-4586)

Пашкова О. Є., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3935-5103](https://orcid.org/0000-0002-3935-5103)

Чудова Н. І., PhD, асистент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5641-1843](https://orcid.org/0000-0001-5641-1843)

Information about authors:

Lezhenko H. O., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pashkova O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chudova N. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- Bjornstad P., Eckel R. H. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. *Current diabetes reports*. 2018. Vol. 18, Iss. 12. P. 127. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1101-6>
- Tagi V. M., Giannini C., Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- Synergistic actions of vitamin D and metformin on skeletal muscles and insulin resistance of type 2 diabetic rats / S. N. Amin et al. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 233, Iss. 8. P. 5768-5779. <https://doi.org/10.1002/jcp.26300>
- Dynamic changes of muscle insulin sensitivity after metabolic surgery / S. Gancheva et al. *Nature communications*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12081-0>
- Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes / B. C. Bergman et al. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 2012. Vol. 97, Iss. 5. P. 1663-1672. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3172>
- Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015. Vol. 64, Iss. 12. P. 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
- Garneau L., Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2019. Vol. 45, Iss. 6. P. 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>
- Associations of objective physical activity with insulin sensitivity and circulating adipokine profile : the Framingham Heart Study / N. L. Spartano et al. *Clinical obesity*. 2017. Vol. 7, Iss. 2. P. 59-69. <https://doi.org/10.1111/cob.12177>
- Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications / D. Haddad et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. ID 9761539. <https://doi.org/10.1155/2020/9761539>
- Sushko O. O., Iskara R. J., Ponkalo L. I. Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10, N 2. P. 209-214. <https://doi.org/10.15421/0219231>
- Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study / J. Guy et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32, Iss. 3. P. 416-420. <https://doi.org/10.2337/dc08-1775>
- Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States / S. N. DuBose et al. *The Journal of pediatrics*. 2015. Vol. 167, Iss. 3. P. 627-632. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046>
- Petersen M. C., Shulman G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018. Vol. 98, Iss. 4. P. 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

- [14] Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [15] Diagnostic accuracy of Triglyceride/ glucose and Triglyceride/HDL index as predictors of insulin resistance in children with and without obesity / A. G. Garcia et al. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. Vol. 13, Iss. 4. P. 2329-2334. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>
- [16] Estimation of Lean Body Mass in Children / A. M. Peters et al. *Survey of Anesthesiology*. 2012. Vol. 56 (1), P. 26-27. <https://doi.org/10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f>
- [17] 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, Iss. 4. P. F632-F636. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632>
- [18] 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, Iss. 5. P. 889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
- [19] 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, Iss. 2. P. 105-114. <https://doi.org/10.1079/bjn19910073>
- [20] Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success / A. F. Akay et al. *International urology and nephrology*. 2007. Vol. 39, Iss. 3. P. 727-730. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9133-2>
- [21] Чудова Н. І. Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет : дис. ... д-ра філософії : 228 – Педіатрія, 22 – Охорона здоров'я / Запорізьк. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2021. 243 с. URL: https://zsmu.edu.ua/upload/updisert/dfpediatr/12022022_dis_chudova.pdf
- [22] Сокол В. К. Оцінка структурно-функціонального стану м'язів у разі наслідків переломів кісток голімки за даними ультразвукового дослідження. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, № 2. С. 148-153. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.28>
- [23] Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents / E. Dikaiakou et al. *Endocrine*. 2020. Vol. 70, Iss. 1. P. 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>
- [24] The triglyceride/glucose index as an insulin resistance marker in the pediatric population and its relation to eating habits and physical activity / V. Sánchez-Escudero et al. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2021. Vol. 68, Iss. 5. P. 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.015>
- [25] Intermuscular adipose tissue directly modulates skeletal muscle insulin sensitivity in humans / S. Sachs et al. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 316, Iss. 5. P. E866-E879. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00243.2018>
- [26] Пашкова О. Є., Чудова Н. І., Литвиненко О. С. Роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021. № 2. С. 19-26. <https://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>
- [27] Kim K., Park S. M. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21168-5>
- [28] Shou J., Chen P. J., Xiao W. H. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020. Vol. 12, Iss. 1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>
- [29] Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes / E. Ferrannini et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2018. Vol. 108, Iss. 4. P. 749-758. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy162>
- [30] Wolosowicz M., Lukaszuk B., Chabowski A. The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17, Iss. 22. P. 8651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>
- [31] Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinorresistencia / G. Unger et al. *Endocrinología y Nutrición*. 2014. Vol. 61, Iss. 10. P. 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.11.006>
- [32] The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp / F. Guerrero-Romero et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010. Vol. 95, Iss. 7. P. 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
- [33] Simental-Mendia L. E., Rodríguez-Moran M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008. Vol. 6, Iss. 4. P. 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [34] The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker, was non-linear associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population / X. C. Liu et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 7. ID 628109. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.628109>
- [35] Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes / A. C. Paing et al. *Diabetic Medicine*. 2019. Vol. 36, Iss. 3. P. 376-382. <https://doi.org/10.1111/dme.13829>
- [36] Clinical diagnosis for dusk phenomenon of diabetes. / S. Du, M. J. Shi, Z. Z. Sun, W. Li. *Medicine*. 2018. Vol. 97, Iss. 34. P. e11873-e11873. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011873>
- [37] Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal et al. *Cardiovascular diabetology*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 122. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>
- [38] Giha H. A., Alamin O. A., Sater M. S. Diabetic sarcopenia: metabolic and molecular appraisal. *Acta Diabetologica*. 2022. Vol. 59. P. 989-1000. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>
- [39] Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice / J. P. T. Guimarães, L. R. Filgueiras, J. O. Martins, S. Jancar. *Mediators of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. ID 4596127. <https://doi.org/10.1155/2019/4596127>
- [40] Gregory J. M., Cherrington A. D., Moore D. J. The peripheral peril: injected insulin induces insulin insensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2020. Vol. 69, Iss. 5. P. 837-847. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0026>
- [41] Effect of chronic hyperglycemia on glucose metabolism in subjects with normal glucose tolerance / C. Shannon et al. *Diabetes*. 2018. Vol. 67, Iss. 12. P. 2507-2517. <https://doi.org/10.2337/db18-0439>

References

- [1] Bjornstad, P., & Eckel, R. H. (2018). Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Current diabetes reports*, 18(12), 127. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1101-6>
- [2] Tagi, V. M., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2019). Insulin resistance in children. *Frontiers in endocrinology*, 10, 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- [3] Amin, S. N., Hussein, U. K., Yassa, H. D., Hassan, S. S., & Rashed, L. A. (2018). Synergistic actions of vitamin D and metformin on skeletal muscles and insulin resistance of type 2 diabetic rats. *Journal of Cellular Physiology*, 233(8), 5768-5779. <https://doi.org/10.1002/jcp.26300>
- [4] Gancheva, S., Ouni, M., Jelenik, T., Koliaki, C., Szendroedi, J., Toledo, F. G., & Roden, M. (2019). Dynamic changes of muscle insulin sensitivity after metabolic surgery. *Nature communications*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12081-0>
- [5] Bergman, B. C., Howard, D., Schauer, I. E., Maahs, D. M., Snell-Bergeon, J. K., Eckel, R. H., & Rewers, M. (2012). Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1663-1672. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3172>
- [6] Kaul, K., Apostolopoulou, M., & Roden, M. (2015). Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*, 64(12), 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
- [7] Garneau, L., & Aguer, C. (2019). Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 45(6), 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>
- [8] Spartano, N. L., Stevenson, M. D., Xanthakis, V., Larson, M. G., Andersson, C., Murabito, J. M., & Vasan, R. S. (2017). Associations of objective physical activity with insulin sensitivity and circulating adipokine profile: the Framingham Heart Study. *Clinical obesity*, 7(2), 59-69. <https://doi.org/10.1111/cob.12177>
- [9] Haddad, D., Al Madhoun, A., Nizam, R., & Al-Mulla, F. (2020). Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 9761539. <https://doi.org/10.1155/2020/9761539>
- [10] Sushko, O. O., Iskra, R. J., & Ponkalo, L. I. (2019). Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 209-214. <https://doi.org/10.15421/0219231>
- [11] Guy, J., Ogden, L., Wadwa, R. P., Hamman, R. F., Mayer-Davis, E. J., Liese, A. D., & Dabelea, D. (2009). Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes care*, 32(3), 416-420. <https://doi.org/10.2337/dc08-1775>
- [12] DuBose, S. N., Hermann, J. M., Tamborlane, W. V., Beck, R. W., Dost, A., DiMeglio, L. A., & Criego, A. (2015). Obesity in youth with type 1 diabetes in Germany, Austria, and the United States. *The Journal of pediatrics*, 167(3), 627-632. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046>

- [13] Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- [14] Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zúñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [15] García, A. G., Treviño, M. V. U., Sánchez, D. C. V., & Aguilar, C. A. (2019). Diagnostic accuracy of triglyceride/glucose and triglyceride/HDL index as predictors for insulin resistance in children with and without obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2329-2334. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>
- [16] Peters, A. M., Snelling, H. L. R., Glass, D. M., & Bird, N. J. (2012). Estimation of Lean Body Mass in Children. *Survey of Anesthesiology*, 56(1), 26-27. <https://doi.org/10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f>
- [17] Boer, P. (1984). Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 247(4), F632-F636. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632>
- [18] Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
- [19] Deurenberg, P., Weststrate, J. A., & Seidell, J. C. (1991). Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *British journal of nutrition*, 65(2), 105-114. <https://doi.org/10.1079/bjn19910073>
- [20] Akay, A. F., Gedik, A., Tutus, A., Şahin, H., & Bircan, M. K. (2007). Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success. *International urology and nephrology*, 39(3), 727-730. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9133-2>
- [21] Chudova, N. I. (2021). *Rannia diahnozyka, prohnovuzannia vynykennia ta obruntuvannia pidkhodiv do profilaktyky porushen miazovoi systemy u ditei, khvorykh na tsukrovoyi diabet* [Early diagnosis, prediction and objectives of approaches to the prevention of muscular system disorders in children suffering from diabetes mellitus (PhD Thesis)]. Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia. https://zsmu.edu.ua/upload/updisert/dfpediatr/12022022_dis_chudova.pdf
- [22] Sokol, V. K. (2019). Otsinka strukturno-funktsionalnogo stanu miaziv u razi naslidkiv perelomiv kistok homilky za danymy ultrazvukovoho doslidzhennia [Evaluation of the muscles structural and functional state during the outcome of fracture of the shin bones according to ultrasound data]. *Clinical and experimental pathology*, 18(2), 148-152. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.28>
- [23] Dikaikou, E., Vlachopapadopoulou, E. A., Paschou, S. A., Athanasoulis, F., Panagiotopoulos, I., Kafetzi, M., & Michalacos, S. (2020). Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine*, 70(1), 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>
- [24] Sánchez-Escudero, V., García Lacalle, C., González Vergaz, A., Mateo, L. R., & Marqués Cabrero, A. (2021). The triglyceride/glucose index as an insulin resistance marker in the pediatric population and its relation to eating habits and physical activity. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 68(5), 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.015>
- [25] Sachs, S., Zarini, S., Kahn, D. E., Harrison, K. A., Perreault, L., Phang, T., Newsom, S. A., Strauss, A., Kerege, A., Schoen, J. A., Bessesen, D. H., Schwarzmayr, T., Graf, E., Lutter, D., Krumsiek, J., Hofmann, S. M., & Bergman, B. C. (2019). Intermuscular adipose tissue directly modulates skeletal muscle insulin sensitivity in humans. *American journal of physiology: Endocrinology and metabolism*, 316(5), E866-E879. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00243.2018>
- [26] Pashkova, O. Ye., Chudova, N. I., & Litvinenko, O. S. (2021). Rol miokinin u rozvytku insulinorezystentnosti u ditei, khvorykh na tsukrovoyi diabet 1 typu [The role of myokines in the development of insulin resistance in children, with type 1 diabetes mellitus]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynolohii*, (2), 19-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>
- [27] Kim, K., & Park, S. M. (2018). Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21168-5>
- [28] Shou, J., Chen, P. J., & Xiao, W. H. (2020). Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>
- [29] Ferrannini, E., Iozzo, P., Virtanen, K. A., Honka, M. J., Bucci, M., & Nuutila, P. (2018). Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes. *The American journal of clinical nutrition*, 108(4), 749-758. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy162>
- [30] Wolosowicz, M., Lukaszuk, B., & Chabowski, A. (2020). The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention?. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>
- [31] Unger, G., Benozzi, S. F., Perruzza, F., & Pennacchiotti, G. L. (2014). Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinorresistencia. *Endocrinología y Nutrición*, 61(10), 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.11.006>
- [32] Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L. E., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Ramos-Zavala, M. G., Hernández-González, S. O., & Rodríguez-Morán, M. (2010). The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
- [33] Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 6(4), 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [34] Liu, X. C., He, G. D., Lo, K., Huang, Y. Q., & Feng, Y. Q. (2021). The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker, was non-linear associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 628109. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.628109>
- [35] Paing, A. C., McMillan, K. A., Kirk, A. F., Collier, A., Hewitt, A., & Chastin, S. F. M. (2019). Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 36(3), 376-382. <https://doi.org/10.1111/dme.13829>
- [36] Du, S., Shi, M. J., Sun, Z. Z., & Li, W. (2018). Clinical diagnosis for dusk phenomenon of diabetes. *Medicine*, 97(34), e11873-e11873. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011873>
- [37] Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zúñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [38] Giha, H. A., Alamin, O. A., Sater, M. S. (2022). Diabetic sarcopenia: metabolic and molecular appraisal. *Acta Diabetologica*, 59, 989-1000. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>
- [39] Guimarães, J. P. T., Figueiras, L. R., Martins, J. O., & Jancar, S. (2019). Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice. *Mediators of inflammation*, 2019, 4596127. <https://doi.org/10.1155/2019/4596127>
- [40] Gregory, J. M., Cherrington, A. D., & Moore, D. J. (2020). The peripheral peril: injected insulin induces insulin insensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes*, 69(5), 837-847. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0026>
- [41] Shannon, C., Merovci, A., Xiong, J., Tripathy, D., Lorenzo, F., McClain, D., DeFronzo, R. A. (2018). Effect of chronic hyperglycemia on glucose metabolism in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes*, 67(12), 2507-2517. <https://doi.org/10.2337/db18-0439>