



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)  
ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ  
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ  
ЖУРНАЛ



[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

Том 17, № 7, 2021

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

7

# Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії<sup>1-3</sup>
- Берлітiон® 600 капсули не містять лактозу у складі<sup>3</sup>
- Вироблено в Німеччині<sup>1-3</sup>



**Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ<sup>1-3</sup>. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921, РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803, РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908, РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.



Представництво  
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ  
лактози<sup>1-4</sup>

## Стабільність дози без лактози<sup>5</sup>

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ  
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

### Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;  
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;  
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;  
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;  
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгіколат (тип А), гліцериди довогланцового парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

**Побічні реакції.** Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

### Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA\_THY\_12-2020\_V1\_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**





# ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



## Профілактика та лікування



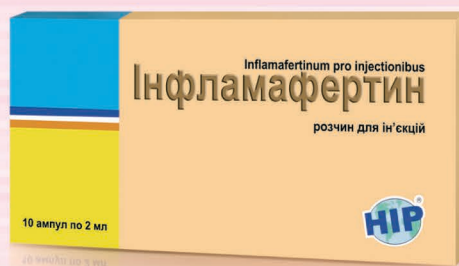
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



**Склад:** діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізального запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкувотворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Інфламафертин®** – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчені фармакокінетичні властивості не є можливими. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (салпінгіт, оофорит, періофорит, салпіноофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не вивалена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

[www.immunologs.com.ua](http://www.immunologs.com.ua)

IGP  
pharm





Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний  
ендокринологічний журнал**

**International  
journal of endocrinology**

**Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у вересні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

**Том 17, № 7, 2021**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI





## Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 17, № 7, 2021

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



### Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,  
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією  
Купріненко Н.В.

### Адреса для звертань:

#### Із питань передплати:

info@mif-ua.com,  
тел. +38 (067) 325-10-26

#### З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
pavel89karpinskiy@gmail.com  
v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,  
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.  
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет  
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня  
акредитації «Буковинський державний медичний університет»  
МОЗ України від 25.11.2021 р., протокол № 4

### Українською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової  
інформації КВ № 19313-9113ПР. Видано Державною реєстрацій-  
ною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,84  
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-іє-119.

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел.: +38 (067) 325-10-26  
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного  
ендокринологічного журналу»)  
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідчення суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»  
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

### Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ)

### Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці)

### Заступники головного редактора

Тронько Микола Дмитрович (Київ)

Маньковський Борис Микитович (Київ)

Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)

### Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ)

### Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів)

### Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці)

### Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

### Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)

Большова О.В. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Вернигорський В.С.

(Вінниця)

Власенко М.В. (Вінниця)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Гончарова О.А. (Харків)

Дідушко О.М.

(Івано-Франківськ)

Івашук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилок М.І. (Київ)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Козаков О.В. (Харків)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Корпачов В.В. (Київ)

Кравченко В.І. (Київ)

Кравчук Н.О. (Харків)

Лучицький Є.В. (Київ)

Мітченко О.І. (Київ)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Полторак В.В. (Харків)

Резніков О.Г. (Київ)

Сергієнко О.О. (Львів)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Скрипник Н.В.

(Івано-Франківськ)

Соколова Л.К. (Київ)

Товкай О.А. (Київ)

Урбанович А.М. (Львів)

Хижняк О.О. (Харків)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Алімов А.В. (Ташкент,  
Республіка Узбекистан)

Дєдов І.І. (Москва,  
Російська Федерація)

Мельниченко Г.А. (Москва,  
Російська Федерація)

Мохоорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)

Свириденко Н.Ю. (Москва,  
Російська Федерація)

Шестакова М.В. (Москва,  
Російська Федерація)

Prof. Alekna V.  
(Вільнюс, Литва)

Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран)

Prof. Czupryniak L.  
(Варшава, Польща)

Prof. Holick M.  
(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas R.  
(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota M.  
(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas N.  
(Александруполіс, Греція)

Prof. Radzevičienė L.  
(Каунас, Литва)

Prof. Standl E.  
(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč I.  
(Кошице, Словаччина)

Prof. Yki-Järvinen H.  
(Гельсінкі, Фінляндія)

### Відповідальні секретарі

Павлуник Іван Іванович (Чернівці),

Паньків Іван Володимирович (Чернівці)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2021  
© Заславський О.Ю., 2021





International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

**Volume 17, № 7, 2021**

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



**Co-founders:**

*Bukovinian State Medical University,  
Zaslavsky O. Yu.*

**Managing Editor**

*Kuprinenko N. V.*

**Correspondence addresses:**

**Subscription department:**

info@mif-ua.com,  
Tel. +38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug Promotion Department**

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
pavel89karpinskiy@gmail.com  
v\_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (25.11.2021, Protocol № 4)*

*In Ukrainian and English*

*Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012*

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,84  
Circulation 3000. Order 2021-iej-119.*

**Editorial office address:**

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel.: +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board  
of the International Journal of Endocrinology)*  
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

**Publisher Zaslavsky O. Yu.**

**Correspondence address:** P.O.B. 74, Kyiv, 04107

**Publishing entity certificate**

ДК № 2182 dated 13/05/2005

**Print:** Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

**Editor-in-Chief**

*Volodymyr Pankiv (Kyiv)*

**Science Editor**

*Taras Boychuk (Chernivtsi)*

**Deputy Editor-in-Chief**

*Mykola Tronko (Kyiv)*

*Boris Mankovsky (Kyiv)*

*Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)*

**Language Editor**

*Natalia Zelinska (Kyiv)*

**Statistical Editor**

*Victoria Serhiyenko (Lviv)*

**Research Integrity Officer**

*Natalia Pashkovska (Chernivtsi)*

**Managing Editor**

*Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)*

**Editorial Board**

**Bobyriova L. Ye.** (Poltava)

**Bolshova O. V.** (Kyiv)

**Bondarenko V. O.** (Kharkiv)

**Vernyhorodskiy V. S.**  
(Vinnitsia)

**Vlasenko M. V.** (Vinnitsia)

**Gendeleka H. F.** (Odesa)

**Goncharova O. A.** (Kharkiv)

**Didushko O. M.**  
(Ivano-Frankivsk)

**Ivashchuk O. I.** (Chernivtsi)

**Karachentsev Yu. I.** (Kharkiv)

**Kyryliuk M. L.** (Kyiv)

**Kobyliak N. M.** (Kyiv)

**Kozakov O. V.** (Kharkiv)

**Komisarenko Yu. I.** (Kyiv)

**Korpachev V. V.** (Kyiv)

**Kravchenko V. I.** (Kyiv)

**Kravchun N. O.** (Kharkiv)

**Luchytskiy Ye. V.** (Kyiv)

**Mitchenko O. I.** (Kyiv)

**Pasiechko N. V.** (Ternopil)

**Pertseva N. O.** (Dnipro)

**Poltorak V. V.** (Kharkiv)

**Reznikov O. H.** (Kyiv)

**Sergienko O. O.** (Lviv)

**Sirenko Yu. M.** (Kyiv)

**Skrypnyk N. V.**  
(Ivano-Frankivsk)

**Sokolova L. K.** (Kyiv)

**Tovkai O. A.** (Kyiv)

**Urbanovych A. M.** (Lviv)

**Khyzhniak O. O.** (Kharkiv)

**Yuzvenko T. Yu.** (Kyiv)

**Alimov A. V.**  
(Tashkent, Uzbekistan)

**Dedov I. I.**  
(Moscow, Russia)

**Melnichenko G. A.**  
(Moscow, Russia)

**Mokhort T. V.** (Minsk, Belarus)

**Sviridenko N. Yu.**  
(Moscow, Russia)

**Shestakova M. V.**  
(Moscow, Russia)

**Prof. Alekna V.**  
(Vilnius, Lithuania)

**Dr. Atashi H.** (Tehran, Iran)

**Prof. Czupryniak L.**  
(Warsaw, Poland)

**Prof. Holick M.**  
(Boston, USA)

**Prof. Mascarenhas R.**  
(Lisbon, Portugal)

**Prof. Mota M.**  
(Craiova, Romania)

**Prof. Papanas N.**  
(Alexandroupolis, Greece)

**Prof. Radzevičienė L.**  
(Kaunas, Lithuania)

**Prof. Standl E.**  
(Munich, Germany)

**Prof. Tkáč I.**  
(Košice, Slovakia)

**Prof. Yki-Järvinen H.**  
(Helsinki, Finland)

**Executive secretaries**

*Ivan Pavlunyk (Chernivtsi),*

*Ivan Pankiv (Chernivtsi)*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2021  
© Zaslavsky O. Yu., 2021

**Зміст**

**Contents**

**Сторінка редактора**

**Editor’s Page**

|                                     |   |                                 |   |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|---|
| Звернення головного редактора ..... | 9 | Appeal of Editor-in-Chief ..... | 9 |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|---|

**Передова стаття**

**Leading Article**

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Зак К.П., Попова В.В., Орленко В.Л.,<br/>Фурманова О.В., Тронько Н.Д.</i><br>Цитокины в крови больных<br>сахарным диабетом 2-го типа<br>в зависимости от величины<br>избыточной массы тела/ожирения<br>(анализ литературы и собственных<br>исследований) ..... | 13 | <i>K.P. Zak, V.V. Popova, V.L. Orlenko,<br/>O.V. Furmanova, N.D. Tronko</i><br>Cytokines in the blood<br>of patients with type 2 diabetes<br>mellitus depending on the level<br>of overweight/obesity<br>(literature review<br>and own data) ..... | 13 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

**Оригінальні дослідження**

**Original Researches**

|                                                                                                                                                                                                                                |    |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Мошенець К.І., Перцева Н.О.</i><br>Факторы прогнозу прогресування<br>діабетичної хвороби нирок у хворих<br>на цукровий діабет 2-го типу за даними<br>тривалого моніторингу глікемії .....                                   | 31 | <i>K.I. Moshenets, N.O. Pertseva</i><br>Factors predicting the progression<br>of diabetic kidney disease in type 2 diabetic<br>patients using continuous<br>glucose monitoring .....                                                                            | 31 |
| <i>Никитюк Л.А., Корсак Ю.</i><br>Зв’язок між умістом вітаміну D<br>та частотою злоякісної<br>тиреоїдної патології .....                                                                                                       | 36 | <i>Nikitiuk L.A., Korsak Yu.</i><br>Relation between the vitamin D status<br>and the occurrence and severity<br>of thyroid malignancy .....                                                                                                                     | 36 |
| <i>Ткач С.М., Мільотіна Т.Л.</i><br>Депресивні розлади у хворих<br>на цукровий діабет.<br>Вплив фітопрепарату Седаристон<br>на вуглеводний обмін<br>та психоемоційний стан пацієнтів<br>з тривожно-депресивним синдромом ..... | 41 | <i>S.M. Tkach, T.L. Miliutina</i><br>Depressive disorders in patients<br>with diabetes mellitus.<br>The effect of sedariston phytopreparation<br>on carbohydrate metabolism<br>and psycho-emotional state of patients<br>with anxiety-depressive syndrome ..... | 41 |



# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



**Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR**

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

**Р. п.** МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8  
Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

**MERCK**  **acino**

**Огляд літератури****Literature Review***Паньків І.В.*

Інсулінорезистентність у хворих  
на псоріаз ..... 50

*I.V. Pankiv*

Insulin resistance in patients  
with psoriasis ..... 50

*Паєнок О.С.*

Вплив надмірної маси тіла  
та ожиріння на розвиток порушень  
репродуктивної функції в жінок ..... 55

*O.S. Payenok*

Influence of overweight  
and obesity on the development  
of reproductive disorders in women ..... 55

**Точка зору****Point of view***Неборачко М.В., Пхакадзе О.Г.*

Чи всі докази говорять про те,  
що аналоги інсуліну більш ефективні,  
ніж інсуліни людини? ..... 61

*M.V. Neborachko, O.G. Phakadze*

Does all the evidence say  
that insulin analogues are more  
effective than human insulins? ..... 61

**Лист у редакцію****Letter to the Editor***Яргин С.В.*

Инсулиновый индекс продуктов питания,  
его роль при сахарном диабете 2-го типа  
у больных с избыточной массой тела ..... 69

*S.V. Jargin*

Insulin index of food products,  
its role in type 2 diabetes mellitus  
in overweight patients ..... 69

**Конгреси, конференції****Congresses, Conferences**

У Києві з успіхом пройшла ювілейна  
30-та Міжнародна виставка  
Public Health 2021 ..... 72

The anniversary 30<sup>th</sup> International  
Public Health 2021 Exhibition  
was successfully held in Kyiv ..... 72

**Вимоги до оформлення статей** ..... 73

**Guidelines for submitting articles** ..... 73

**Медична книга** ..... 75

**Medical book** ..... 75



## Шановні читачі!



Впровадження принципів медицини, що ґрунтуються на доказах, сучасних методів інструментального та лабораторного обстеження, спеціалізація та «надспеціалізація» сприяли переходу терапевтичних дисциплін на принципово нові рівні діагностики та лікування. Досягнення клінічної медицини безсумнівні, але у нестримному прагненні вперед і вглиб важливо зберегти здатність з допомогою суто клінічних методів знаходити, здавалося б, несуттєву, другорядну, але все-таки значущу інформацію, яка може виконувати найважливішу синтетичну функцію. Іноді ця інформація може бути малим, але невід'ємним елементом картини, без якого решта даних мають характер простої суми складових. Крім того, дуже важливо, перебуваючи у своєму колодязі «надвузького» фахівця, зберігати здатність визирнути нагору і побачити нарешті хворого.

Розглянемо одну із проблем сучасної медицини, що стосується відносин між лікарем і хворим, — проблему стандартизації дій лікаря. Стандартизація медицини, у тому числі й ендокринології, стала її новою властивістю, набутою протягом останніх трьох десятиріч.

Впровадження стандартів із самого початку супроводжувалося дуже жвавою дискусією про їх необхідність взагалі або принаймні про їхнє місце в сучасній лікувально-діагностичній процедурі.

Практика — споконвічний критерій істини — показує, що все-таки стандарти необхідні. Головним чином тому, що це механізм забезпечення хворому гарантій повноцінності наданої медичної допомоги. При цьому найважливішою рисою стандарту є реальність фінансового забезпечення. Стандарти — це спосіб зрівнювання прав лікаря та пацієнта та надання їхнім відносинам цивілізованого характеру, притаманного правовому суспільству.

Чи означає це, що тепер ендокринолог чи лікар будь-якої спеціальності мають діяти лише за заздалегідь визначеним алгоритмом? По-перше, у цьому немає нічого поганого, оскільки стандарт є результатом узагальнення міжнародного досвіду, перевіреного практикою та результатами багатоцентрових досліджень.



джень. По-друге, дія за алгоритмом у низці ситуацій, наприклад при невідкладних станах, мінімізує ймовірність припущення лікарем помилки. Але головне те, що порядок дій у межах стандарту не є залізним, а його рамки теж зроблені не з металу. Рекомендації не мають будь-якого фінансового наповнення, і вони істотно ширші за будь-які стандарти. Вміння лікаря з велими значного обсягу рекомендацій вибрати потрібну інформацію і правильно застосувати її на практиці є певною мірою мистецтвом реалізації своїх знань у конкретному клінічному випадку.

Справді, практична медицина — це не лише наука, але й одночасно мистецтво. Одних знань і вміння користуватися сучасними методами діагностики та лікування для хорошого лікаря недостатньо. Побачити головне в масі суперечливих симптомів та даних аналізів, зрозуміти, коли треба лікувати, а коли — чекати, відрізнити важливу інформацію від тієї, що наведе на хибний слід, оцінити, чи не виявиться лікування тяжчим за хворобу, — все це повсякденні турботи лікаря. Лікарське мистецтво приймати рішення складається зі знань, інтуїції та володіння практикою клінічного мислення.

Клінічне мислення — це найважливіший елемент та інструмент професійної діяльності лікаря, який займається діагностикою та лікуванням будь-яких видів патології. Умовами розвитку клінічного мислення є зіставлення інформації, отриманої під час збору скарг та анамнезу, а також при фізичному обстеженні, з результатами лабораторних, інструментальних і морфологічних досліджень. Сьогоднішній пацієнт ендокри-

нологічної клініки в більшості випадків має декілька захворювань, які не тільки маскують клінічну картину основної на даний момент патології, але й обтяжують один одного. Тому вміння мислити клінічно, тобто зіставляти у процесі діагностики та лікування численні дані, формувати індивідуальний, часом дуже складний діагноз, лікувати не аналізи, а людину, як і раніше, є найважливішою стороною роботи на прийомі в поліклініці та біля ліжка хворого.

Медицина інформація оновлюється з феноменальною швидкістю. На сьогодні умовно вважається, що знання випускника вищого медичного закладу старіють вже через 2 роки (для порівняння: у 1940-х роках цей показник становив близько 12 років, у 1970-х — 4–5 років). Для цього явища навіть існує спеціальний термін — «період напіврозпаду компетентності». Визначення свідчить, що це тривалість часу після закінчення вишу, коли в результаті старіння отриманих знань у міру появи нової інформації компетентність фахівця знижується на 50 %.

Таким чином, сучасна медицина взагалі та ендокринологія зокрема протягом останніх трьох десятиліть набули багато принципово нових якостей, що істотно підвищують ефективність і діагностики, і лікування. Але протягом багатьох століть сформувалися три її найважливіші властивості або, правильніше сказати, постулати, які, мабуть, і надалі матимуть вагоме значення. Сутність першого полягає в тому, що предметом лікування є не хвороба, а хворий, а точніше, людина як особистість. Другий постулат визначає медицину як науку про людину та потребує від лікаря безперервного







вдосконалення своїх знань. І нарешті, третій вимагає від лікаря відданості професії та творчого ставлення до своєї справи — мистецтва лікування.

**Традиційне вітання читачам із Саксонської Швейцарії!** За якихось двадцять п'ять кілометрів від Дрездена є дивовижне місце, яке не залишить жодну людину без незабутніх вражень. Це Бастай — химерної форми скелі, що підіймаються над Ельбою. Невипадково їх красу колись порівняли з гірським масивом у Швейцарії. Тож скелі Бастай так і стали називати — Саксонська Швейцарія. Це одна з найбільш відвідуваних туристичних пам'яток Німеччини, просто чарівне місце — здається, що ти опинився у фільмі про загублений світ із реалістичною комп'ютерною графікою.

Бастай (у перекладі з нім. «бастіон») — найкрасивіше місце у парку Саксонська Швейцарія. Ряд піщаних гір (їх висота сягає 288 м), уздовж яких проходить масивний кам'яний міст, споруджений понад 200 років тому, приваблює мандрівників і людей мистецтва. На Бастай почали приїжджати художники, щоб пензлем і фарбами увічнити чарівну красу. Пізніше створили навіть так званий Шлях художника. Не минали увагою Бастай і музиканти — черпали в горах натхнення для створення музичних шедеврів.

Унікальний віадук із пісковика, який неймовірно гармонійно вписується в ландшафт, має сім арок і простягається над яром глибиною 40 метрів. Довжина мосту сягає 76,5 метра. Сьогодні він є історичною й архітектурною пам'яткою, що охороняється державою, а Саксонська Швейцарія — національним парком, де діють осо-

бливо суворі правила щодо збереження природи. Тож не дивно, що тут чисто, все надзвичайно доглянуте, охайне. Причому вхід на Бастай безкоштовний. На території є декілька оглядових майданчиків, з яких, крім видів на міст і скелі, відкривається також чудовий краєвид на Ельбу. Ми знаходимося на висоті близько 200 метрів, а виникає відчуття, що внизу під нами не справжній світ, а макет-іграшка, до того все мініатюрне та витончене. Одночасно в кадрі і баржа, і пором, і електричка — насичена картинка для любителів транспорту.

Кам'яні вершини тут утворилися понад мільйон років тому. Колись скелі Бастай використовували як оборонне кільце навколо тамтешнього старовинного замку Нойратен. Що матінка-природа постаралася на славу, розумієш відразу, як крізь крони дерев відкривається розкішна панорама. Одна справа — слухати про Бастай, а інша — його бачити. Коли перед тобою постають вершини, насправді аж дух перехоплює, а від величі Бастаю душа аж завмирає!

**Бажаю читачам міцного здоров'я, творчих успіхів і підкорення нових професійних вершин. Запрошую вас, дорогі друзі, взяти активну участь у подальшому розвитку нашого журналу, а наших численних авторів — до продовження співпраці. Ми високо цінуємо ваші знання та досвід, чекаємо на цікаві та актуальні статті!**

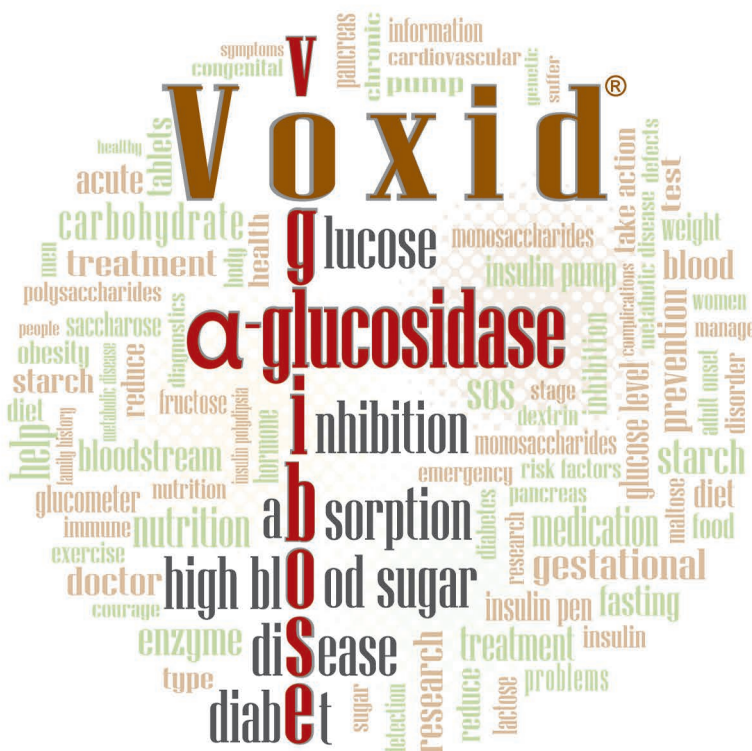
*Головний редактор професор,  
член Національної спілки журналістів України  
Володимир Іванович Паньків* ■



# Воксиг®

Воглібоз

## КОНТРОЛЬ НАД ВСМОКТУВАННЯМ ГЛЮКОЗИ



Виробник:  
**ТОВ «Кусум Фарм»**  
Україна, м. Суми;  
тел.: 0 (44) 495 82 88  
[www.kusum.ua](http://www.kusum.ua)



Воксид®. Р.П. МОЗ України № UA/13543/01/01, № UA/13543/01/02. **Склад.** Діюча речовина: воглібоз; 1 таблетка містить воглібозу 0,2 мг або 0,3 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Код АТХ A10B F03. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Воглібоз – пероральний гіпоглікемізуючий засіб, конкурентний інгібітор інтестинальних  $\alpha$ -глюкозидаз (ферментів класу гідролаз), які беруть участь у розщепленні ди-, олиго- і полісахаридів. Пригнічення активності  $\alpha$ -глюкозидаз призводить до уповільнення розщеплення складних вуглеводів та всмоктування глюкози, наслідком чого є зниження постпрандіального рівня глюкози у крові (постпрандіальної гіперглікемії). Воглібоз не впливає на активність  $\beta$ -глюкозидази. **Фармакокінетика.** Воглібоз повільно та погано всмоктується та швидко виводиться із калом. На сьогодні не виявлено метаболітів даної речовини в крові та сечі людини. У дослідженнях на тваринах встановлено проникнення воглібозу через плаценту і в грудне молоко. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування цукрового діабету 2 типу, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою та/або фізичними вправами; як монотерапія або у складі комбінованої терапії поєднано з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або з інсуліном. Лікування цукрового діабету 1 типу, у складі комбінованої терапії поєднано з інсуліном. Профілактика цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із виявленим порушенням толерантності до глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компоненту препарату. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, діабетична кома. **Особливі заходи безпеки.** Воксид® застосовують з обережністю у таких ситуаціях: одночасне застосування інших гіпоглікемічних засобів (можливість виникнення гіпоглікемії) (див. розділ «Побічні реакції»); лапаротомія або кишкова непрохідність в анамнезі (можливість погіршення стану пацієнта через надмірне утворення газів у кишечнику); хронічні захворювання кишечника, які супроводжуються порушенням травлення та всмоктування (можливість погіршення стану пацієнта через механізм дії воглібозу). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю: антидіабетичні засоби (похідні сульфаніламідів і сульфонілсечовини, похідні бігуанідів, препарати інсуліну та засоби, що поліпшують резистентність до інсуліну (ризик виникнення гіпоглікемії)); лікарські засоби, які підвищують гіпоглікемічну дію антидіабетичних препаратів ( $\beta$ -блокатори, препарати саліцилової кислоти, інгібітори моноаміноксидази, похідні фібрів для лікування гіперліпідемії, варфарин тощо); лікарські засоби, які зменшують гіпоглікемічну дію антидіабетичних препаратів (адреналін, гормон кори надниркових залоз, гормон щитовидної залози тощо). **Спосіб застосування та дози.** Препарат Воксид® застосовують внутрішньо, безпосередньо перед кожним прийомом їжі, запиваючи водою. Зазвичай початкова доза препарату Воксид® для дорослих становить 0,2 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. Для пацієнтів літнього віку початкова доза препарату Воксид® складає 0,1 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,2–0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. **Діти.** Дані щодо застосування воглібозу дітям відсутні, тому препарат не призначають цій віковій категорії пацієнтів. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або по 10 блистерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



## Цитокины в крови больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от величины избыточной массы тела/ожирения (анализ литературы и собственных исследований)

**Резюме.** В работе приведены анализ современных данных литературы и результаты собственных исследований, касающихся состояния цитокиновой сети: про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и фактор некроза опухоли альфа — ФНО $\alpha$ ),  $\alpha$ - и  $\beta$ -хемокинов, в том числе ИЛ-8 и ИЛ-16, а также адипокинов (лептин и адипонектин) в периферической крови больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) с нормальной и повышенной массой тела/ожирением. Показано, что для больных СД-2 характерно повышенное содержание в периферической крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО $\alpha$ ) и  $\alpha$ - и  $\beta$ -хемокинов, в том числе ИЛ-8 и ИЛ-16, а также лептина при снижении содержания адипонектина. У худых больных (индекс массы тела (ИМТ) < 25,5 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с худыми нормогликемическими лицами контрольной группы (ИМТ < 25,5 кг/м<sup>2</sup>) отмечается небольшое, но достоверное повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО $\alpha$  и лептина, которое по мере увеличения ИМТ значительно возрастает при выраженном ожирении (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>), особенно у тучных женщин (ИМТ > 35,0 кг/м<sup>2</sup>). Аналогично увеличение содержания провоспалительных цитокинов наблюдается и у нормогликемических людей, но не такое значительное, как при СД-2. Менее четкие данные были получены при определении противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, что объясняется значительным полиморфизмом их генов, как защитным, так и компенсаторным ответом на подъем уровня провоспалительных цитокинов. У больных СД-2, особенно с ожирением, наблюдается повышенный уровень лептина со снижением уровня адипонектина. Тяжесть течения и процент смертности тесно ассоциированы с величиной ИМТ больных. Борьба с увеличением частоты заболеваемости СД-2 должна быть в первую очередь направлена на профилактику ожирения, а при уже развившемся заболевании СД-2 — на снижение сопутствующего ожирения. Анализ приведенных данных наводит также на мысль, что резкое повышение содержания провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»), наблюдаемое у больных СД-2 и ожирением, инфицированных COVID-19, является следствием суммирования и потенцирования уже имеющегося ранее воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; иммунитет; цитокины; COVID-19

### Введение

Открытие цитокинов явилось знаменательной вехой в развитии как иммунологии, так и всей медицины в целом, ибо способствовало выяснению патогенеза многих заболеваний, разработке более совершенных методов их профилактики, диагностики и лечения.

Согласно современным представлениям, иммунная система является сетью специализированных клеток и

органов, защищающих организм от различных патогенов, чуждых организму клеток, стресса и других неблагоприятных воздействий [1].

В связи с открытием цитокинов появилась возможность составить более четкое представление о функциональном единстве и взаимосвязи отдельных элементов иммунной системы в механизмах патогенеза многочисленных аутоиммунных и других заболеваний, в том числе и эндокринных [2–4].

К цитокинам относят большую группу низкомолекулярных протеинов или полипептидов, которые служат медиаторами в межклеточной передаче сигналов в иммунной системе путем аутокринных, паракринных и дистантных действий, регулирующих большинство жизненно важных процессов, защищая организм от иммунологически чуждых ему клеток.

Цитокины условно делят на 3 основных класса: 1) собственно цитокины, 2) адипокины (цитокины, секретирующиеся клетками жировой ткани (ЖТ)), 3) хемокины (хемоаттрактанты), контролирующие миграцию и транспорт иммунных клеток из циркуляции в органы и ткани, очаги воспаления. По виду продуцирующих клеток цитокины разделяют на Th1, Th2, Th9, Th21, которые происходят из «наивных» CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в результате их дифференцировки различными транскрипционными факторами STAT 1–6 [5, 6]. Цитокины интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), продуцируемые моноцитами и макрофагами, именуют макрофагальными.

По своему действию на воспалительный процесс цитокины делят на провоспалительные (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, ФНОα и др.) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста бета (ТФРβ) и др.).

Цитокины, контролирующие содержание и функцию отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов, участвующих в моделировании определенных иммунных реакций, носят название иммунорегулирующих. К ним относятся цитокины субпопуляции CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3, фолликулярные хелперные клетки (Tfh- и Thh-клетки).

Существует также группа цитокинов, принимающих участие в регуляции гемопоэза (эритропоэтин, колониестимулирующий фактор (КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ), гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) и др.) [7].

Отдельный субкласс цитокинов составляют цитокины, секретируемые клетками жировой ткани (ЖТ), получившие название адипоцитокинов или адипокинов. К нему относят противовоспалительный цитокин адипонектин и провоспалительные адипокины: лептин, резистин, висфатин, хемерин, оментин, грелин-1, а также классические провоспалительные цитокины, также продуцируемые ЖТ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНОα [3, 8].

Большую группу цитокинов составляют также хемокины, т.е. цитокины, обладающие свойством хемоаттрактантов, контролирующих миграцию и транспорт различных видов лейкоцитов из крови через стенки сосудов и затем в ткани и органы, а также очаги воспаления или аутоиммунного процесса. Из подгруппы α- и β-хемокинов наиболее изученными при СД-2 являются хемокины CCL2, CCL4, CCL5, CXCL8, CXCL10, CX3CL1, ИЛ-8, ИЛ-16 [9–11].

Одновременно следует отметить, что одна и та же клетка может секретировать несколько различных цитокинов и в то же время один и тот же цитокин может

продуцироваться различными видами клеток. Цитокины могут также проявлять парадоксальный эффект в зависимости от вида системы, в который они действуют, и полиморфизма их генов [12–14].

## Цитокины у больных СД-2 с нормальной массой тела

Глобальное все возрастающее увеличение количества больных СД-2, в нынешнее столетие носящее характер пандемии, стало бичом человечества. По последним данным Всемирной диабетической ассоциации (IDF), количество больных сахарным диабетом во всем мире сейчас достигло 463 млн человек, а по прогнозам ее экспертов, в 2030 г. оно будет составлять 578 млн и в 2045 г. — 700 млн человек, т.е. увеличится на 51 %. 90 % всех больных диабетом страдают СД-2 [15]. На диагностику и лечение больных СД-2 общество тратит колоссальные средства, исчисляемые миллиардами долларов. В настоящее время эта сумма в США составляет 2,2 триллиона, а в 2030 г. предполагается затратить 2,5 триллиона долларов [16]. СД-2 стал угрожать экономике многих стран.

Согласно современным представлениям, СД-2 у человека является хроническим, системным, низкоградиентным иммунозависимым воспалением [17–19], что подтверждается при его диагностировании большинством биомаркеров воспаления: повышением уровня С-реактивного протеина [20, 21], лейкоцитоза, нейтрофилеза, моноцитоза, индекса воспаления ОНЛ [22], а также основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНОα) [3, 13, 14, 23–25].

*Провоспалительные цитокины.* Количество публикаций, касающихся исследования содержания главных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНОα и др.) в периферической крови (ПК) больных СД-2, относительно невелико и неоднозначно [24, 26–33].

Однако количество «чистых», т.е. без ожирения и еще не принимавших гипогликемических средств впервые выявленных больных с СД-2, невелико.

Вместе с тем имеются данные о том, что кратковременное повышение содержания глюкозы в ПК у нормогликемического человека, особенно в результате стресса, может вызывать также гипергликемию [34]. В то же время инсулин, как и другие глюкозоснижающие препараты, в частности метформин, обладает противовоспалительным эффектом, вызывая снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα) [35]. При этом в большинстве более ранних публикаций о цитокинах при СД-2 не сообщается и о величине индекса массы тела (ИМТ) у обследуемых больных.

Согласно имеющимся публикациям, для больных СД-2 с нормальным ИМТ (ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>) характерен повышенный уровень ИЛ-1β в ПК как в клиническую, так и в клиническую стадию заболевания. Причем повышенное содержание ИЛ-1β в ПК наблюдалось как у пациентов с впервые выявленным СД-2, так и у больных, леченных различными глюкозоснижающими препаратами [36]. Недавно также было



описано, что у больных СД-2 значительно повышается секреция ИЛ-1 $\beta$  макрофагами в постпрандиальное время [37].

Повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  в ПК при СД-2 отмечается также при блокаде рецептора-антагониста ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1Ра), нейтрализующего ИЛ-1 $\beta$  [38]. Причем выраженное снижение ИЛ-1Ра выявляется также задолго, иногда за годы до развития СД-2 [39–41].

При исследовании другого главного провоспалительного цитокина, ИЛ-6, большинство авторов [13, 25, 33, 42–45] также находили высокое его содержание в ПК больных СД-2 без ожирения. Причем повышенный уровень ИЛ-6 обнаруживается задолго до развития СД-2 и может служить, по мнению авторов [46], надежным маркером предсказания развития этого заболевания.

В проспективных исследованиях, проведенных в рамках программы EPIC-Potsdam, включающей более 27 тысяч участников, у части обследуемых, у которых было повышено содержание ИЛ-6 в плазме ПК (в среднем  $2,45 \pm 1,80$  пг/мл), спустя 2,3 года возник СД-2, в то время как у лиц с нормальным содержанием ИЛ-6 ( $1,68 \pm 1,59$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ) это заболевание не было обнаружено [32].

Выявленное повышение содержания ИЛ-6 в ПК наблюдается также и нами у еще не леченных больных с впервые выявленным СД-2 [47] (рис. 1).

С другой стороны, было показано, что повышение концентрации ИЛ-6 в ПК при СД-2 стимулирует продукцию аналога гормонов инкретинового ряда — глю-

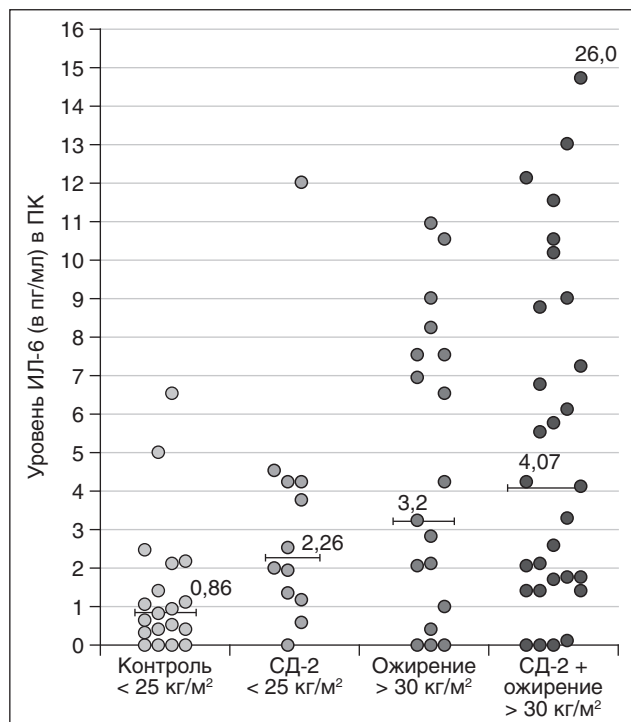
кагоноподобного пептида (ГПП-1) К- и L-клетками тонкого кишечника, улучшая секрецию инсулина и снижая гипергликемию [48, 49], что может служить хорошим объяснением механизма благоприятного действия препаратов — аналогов естественного ГПП-1 (liraglutide, semaglutide и др.) у больных СД-2 [50].

В публикациях до 2013 г. приведенные выше данные о повышении уровня ИЛ-6 при предиабете и СД-2 были полностью подтверждены при их метаанализе, а также в сообщениях, опубликованных в последующие годы [13, 51–53].

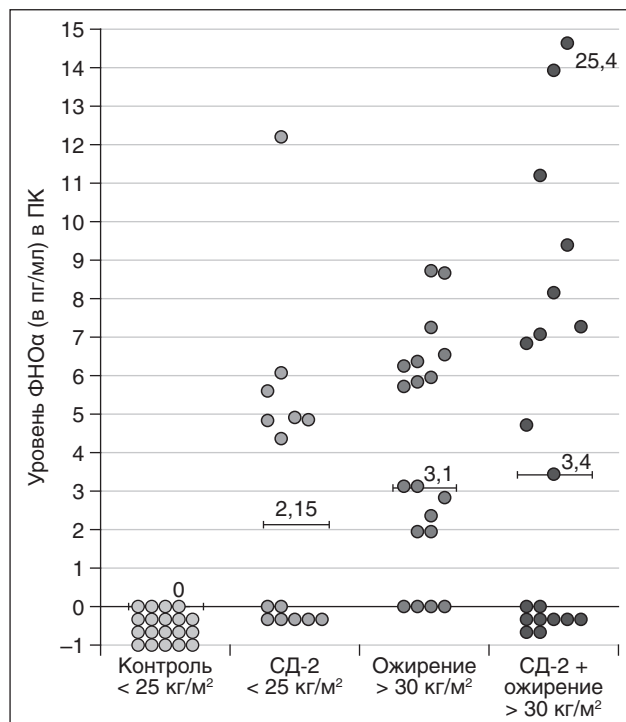
Для больных СД-2 характерно также значительное достоверное повышение классического провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$ , продуцируемого в основном клетками ЖТ [25, 31, 43, 52, 54–57]. Подобные результаты были обнаружены и нами у впервые выявленных еще не леченных больных [3, 58, 59] (рис. 2).

Согласно программе EPIC-Potsdam, выполненной на огромном количестве пациентов, было установлено, что повышенный уровень ФНО $\alpha$  обнаруживается задолго (в среднем за 2–3 месяца) до клинического диагностирования СД-2. На основании этого делается заключение, что повышенное содержание ФНО $\alpha$  в ПК может служить хорошим биомаркером риска развития СД-2 у нормогликемических лиц [32].

Очень высокий уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке ПК у больных с повышенным процентом гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) по сравнению с нормальным  $HbA_{1c}$  ( $p < 0,0001$ ) был обнаружен у афроамериканцев США [14]. В то время как у бразильцев, больных СД-2,



**Рисунок 1. Медиана содержания ИЛ-6 в ПК нормогликемических людей с ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup> (контроль), впервые выявленных худых больных СД-2, нормогликемических людей с ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>), тучных больных СД-2 (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>)**



**Рисунок 2. Медиана содержания ФНО $\alpha$  в ПК нормогликемических людей с ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup> (контроль), впервые выявленных худых больных СД-2, нормогликемических людей с ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>), тучных больных СД-2 (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>)**

с нормальным ИМТ ( $< 25,5 \text{ кг/м}^2$ ) не было выявлено повышения содержания ФНО $\alpha$  в ПК, что, по мнению авторов, объясняется полиморфизмом гена ФНО $\alpha$  (TNF 308A) у людей различных рас [60].

В 2005 г. впервые был описан [61, 62] новый высокоактивный провоспалительный цитокин ИЛ-17 (его семейство состоит из 6 членов — А, В, С, D, Е и F), который является Т-клеточным полипептидом [63]. В дальнейшем было установлено, что ИЛ-17 является одним из важнейших иммуномодуляторов естественного и адаптивного иммунитета в организме человека, что особенно проявляется при различных воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, включая сахарный диабет [64–66].

В изучении роли ИЛ-17 в патогенезе СД-2 мы находимся еще только в начале пути, но уже сейчас известно, что у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и больных СД-2 наблюдается значительное повышение уровня ИЛ-17А в ПК [64, 66–71]. Показано также, что ИЛ-17 играет важную роль в развитии ИР и СД-2 [68, 69] и оказывает потенцирующее действие на воспалительный процесс в островках Лангерганса, стимулирует продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ускоряющих деструкцию бета-клеток [72]. В наших исследованиях было обнаружено, что медиана уровня ИЛ-17А в ПК больных с впервые выявленным СД-2 достоверно превышает таковую у нормогликемических лиц [63, 71].

На основании вышеизложенного провоспалительные цитокины, обладающие выраженным стимулирующим действием на развитие СД-2 (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО $\alpha$ ), также часто называют диабетическими цитокинами.

**Антивоспалительные цитокины.** Среди нескольких видов противовоспалительных цитокинов наиболее изученными у больных СД-2 с нормальной массой тела (ИМТ  $\leq 25,5 \text{ кг/м}^2$ ) являются ИЛ-4 и ИЛ-10, которые нередко именуются антидиабетическими цитокинами.

Характерной особенностью противовоспалительного цитокина ИЛ-4 является его большая плюрипотентность и полиморфизм генов [12, 73, 74]. Исследование противодиабетического действия ИЛ-4 в основном посвящено детям, больным СД 1-го типа. Показано, что у детей с риском развития СД-1 (позитивных к панкреатическим аутоантителам) и впервые выявленным заболеванием наблюдается отчетливое снижение содержания ИЛ-4 в ПК [3]. При инкубации ИЛ-4 с панкреатическими островковыми клетками человека полностью предотвращается апоптоз, вызываемый «коктейлем», состоящим из провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  + ФНО $\alpha$  + ИФН $\gamma$  [75].

Имеются также данные о том, что ИЛ-4 ингибирует секрецию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  моноцитами крови человека в культуре тканей *in vitro* [76].

Публикаций о роли ИЛ-4 у взрослых «худых» больных СД-2 с нормальным ИМТ ( $< 25,5 \text{ кг/м}^2$ ) очень мало. Согласно этим источникам, данные о содержании ИЛ-4 в ПК у больных СД-2 неоднозначны. В одних работах обнаружено снижение СД-2 [76, 77], в других — некоторое его повышение, близкое к норме [78, 79], или даже значительное повышение [14].

Неодинаковое содержание ИЛ-4 в ПК больных СД-2 объясняют полиморфизмом его генотипа у больных СД-2 различных континентов [80], а также тем, что повышение уровня противовоспалительных цитокинов у больных СД-2 является защитной, компенсаторной реакцией организма, направленной на нормализацию высокого уровня провоспалительных цитокинов, характерного для СД-2, с целью поддержания нормального баланса про- и противовоспалительных цитокинов [14].

Благоприятное лечебное действие ИЛ-4 объясняется также тем, что этот цитокин обладает выраженным липолитическим свойством, приводя к снижению повышенного содержания липидов при СД-2 посредством активации сАМРК/РКА-пути [79].

К цитокинам, обладающим выраженным противодиабетическим действием, относят также и противовоспалительный ИЛ-10. Согласно ряду публикаций [81–83], в ПК больных СД-2 наблюдается более низкое содержание ИЛ-10 по сравнению с нормогликемическими лицами.

При исследовании взаимозависимости между ИЛ-10 и ИР у человека с нормогликемией была выявлена обратная корреляция между степенью снижения уровня этого цитокина и повышением уровня ИР, что наводит авторов [84] на мысль, что ИЛ-10 может предотвращать развитие ИР, а затем и СД-2. Показано также, что ИЛ-10 подавляет адипогенез в ЖТ, продуцирующей провоспалительные цитокины [85].

Однако, по данным других авторов, у больных СД-2 (в основном афроамериканцев и бразильцев) не отмечается достоверное изменение или даже незначительное повышение уровня ИЛ-10 в ПК [13, 14]. Этот парадоксальный эффект ИЛ-10, по мнению ряда авторов, объясняется, подобно действию ИЛ-4, вступлением в силу защитных компенсаторных механизмов для уменьшения воздействия повышенного уровня провоспалительных цитокинов с целью нормализации баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в организме [13]. Высказывается также мнение, что в механизмах действия ИЛ-10 при СД-2 играет роль и полиморфизм генотипа ИЛ-10 [86].

**Хемокины.** Кардинальная роль в патогенезе СД-2 принадлежит также многочисленным хемокинам, обладающим свойством хемоаттрактантов. В ряде работ убедительно показано, что у больных СД-2 значительно повышен уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1/CCL2) в ПК [23, 40, 52]. Между уровнем хемокина MCP-1 в ПК и ИР установлена прямая зависимость — дефицит MCP-1 значительно улучшает ИР [87]. Особенно высокий уровень MCP-1 наблюдается у больных СД-2, осложненным склерозом мелких сосудов [88], особенно диабетической нефропатией [89, 90].

У больных СД-2 описано также значительное повышение концентрации хемокина MCP-1/CCL-4 в ПК [91]. Хемокин RANTES/CCL5 способствует развитию ИР и отчетливо выявляется при повышении его уровня при МС и СД-2 [10, 40]. При СД-2 выявлено



также выраженное повышение уровня высокоактивного провоспалительного цитокина — хемоаттрактанта ИЛ-8/CXCL8. Обнаружено, что этот цитокин часто предшествует развитию СД-2 [92]. Особенно значительное повышение содержания ИЛ-8 при СД-2 наблюдается при пролиферативной диабетической ретинопатии [93, 94].

При исследовании изолированных островков Лангерганса у больных СД-2 *in vitro* было выявлено, что они секретируют в 33,5 раза больше хемокина IP10/CXCL10 (ИФН $\gamma$ -индуцируемого протеина-10), чем таковые у здоровых людей [95]. Это наводит авторов на мысль, что IP-10 может служить маркером недостаточности функции бета-клеток при СД-2. Наиболее повышенный уровень IP-10 в ПК больных СД-2 наблюдается при диабетической ретинопатии [90].

У больных СД-2 описано также значительное повышение в ПК хемокина фракталкина (CX3CL1) [96]. По мнению этих авторов, полученные данные подтверждают гипотезу о значительной роли системы CX3CL1-CX3CR1 в ассоциации воспаления ЖТ с ИР и СД-2.

Нами [9, 97] впервые были опубликованы данные о том, что в патогенезе СД-2 важную роль играет также хемокин — хемоаттрактант ИЛ-16.

**Адипокины.** Содержание и функция адипокинов при ИР у больных СД-2 с нормальной массой тела изучена еще недостаточно [98, 99]. Главной причиной этого является низкая обращаемость к врачу худых больных СД-2, а также отсутствие информации об ИМТ в более ранних публикациях, касающихся исследования адипокинов у больных СД-2 [3].

По данным M.Y. Shmidt et al. (2008), полученным при проспективном исследовании содержания лептина в ПК в течение 9 лет у 10 275 здоровых лиц среднего возраста, было установлено, что у тех из них, у которых возник СД-2 (570 обследуемых), ранее имелся высокий уровень лептина [100]. Однако M.B. Snijder et al. (2007), комментируя вышеприведенную работу, основываясь на собственных огромных данных, не подтверждают результаты M.Y. Shmidt о наличии корреляции между уровнем лептина в ПК и частотой развития СД-2 [101]. Согласно данным V.L. Li et al. (2020), полученным аналогично на большом клиническом материале, повышенный уровень лептина предшествует развитию СД-2 у мужчин, но не у женщин [102]. Проведенные нами исследования подтвердили повышенный уровень лептина у первичных худых еще не леченных больных СД-2 и гендерные различия его содержания — более высокое у женщин [3, 103, 104].

Значительно больший объем литературы посвящен выяснению роли при СД-2 и другого важного адипокина — адипонектина, обладающего эффектом, противоположным действию лептина. Причем следует отметить, что адипонектин является единственным противовоспалительным антидиабетическим адипокином.

Большинством клиницистов, в том числе и нами (рис. 4), при обследовании значительного количества лиц было обнаружено снижение уровня адипонектина

в ПК при ИР и СД-2 [58, 103–111]. Однако, к сожалению, в большинстве этих работ не приводятся сведения об измерении объема ЖТ у обследуемых.

При выполнении Нидерландской программы (The Hoof Study), включающей 2484 недиабетических мужчины и женщины в возрасте 50–75 лет, в течение 6,4 года было показано, что высокие уровни адипонектина в ПК ассоциированы со снижением риска развития СД-2, особенно у женщин [101].

Метаанализ 13 проспективных исследований при использовании данных, полученных у 14 598 участников, у которых впоследствии возник СД-2, подтвердил, что высокий уровень адипонектина в ПК коррелирует с низкой частотой риска развития СД-2, а также имеется выраженная обратная зависимость между возникновением диабета и концентрацией адипонектина у всех обследованных [112]. Тем не менее на эту зависимость могут оказывать влияние этнические факторы, пол, а также объем и место локализации ЖТ (висцеральной или подкожной) [3, 113].

## Цитокины у нормогликемических лиц с ожирением

Хорошо известно, что характерной особенностью СД-2 является наличие сопутствующих заболеваний, приводящих к ухудшению клинического течения СД-2 и его прогрессированию, а также к повышению процента смертности [15, 114]. Среди этих осложнений наиболее часто встречаются различные заболевания сердечно-сосудистой системы — почти 1/4 случаев [115], почти в 2 раза увеличивается процент инфарктов [116], почечные заболевания — около 40 % [117], ретинопатия — приблизительно в 1/3 случаев (10 % — пролиферативная форма) [118, 119], но все же наиболее часто наблюдается ожирение — почти в 80 % случаев [120, 121]. В то же время следует подчеркнуть, что резкое увеличение в мире количества здоровых нормогликемических лиц с ожирением стало большой проблемой.

Жировая ткань является главным метаболическим и эндокринным органом, сохраняющим энергию, а также гомеостаз глюкозы и липидов в организме [99, 102, 122]. Значительной вехой в изучении патофизиологии ЖТ и природы ожирения стало открытие Лепгена. Ожирение считается сейчас, подобно СД-2, системным низкоградиентным воспалением [17, 123, 124]. Вместе с тем ЖТ имеет значение не только как орган образования и хранения энергии [125, 126], но и как эндокринный орган [122, 123, 127], секретирующий многочисленные жизненно важные соединения, среди которых ключевое место занимают цитокины и гормоны [98, 99, 127–129], контролирующие большинство иммунных реакций и обмен веществ. В то же время цитокины и гормоны ЖТ играют немаловажную роль в регуляции процесса старения организма, т.е. в значительной мере определяют длительность жизни человека.

С 1975 г. по настоящее время количество людей с избыточной массой тела и ожирением утроилось и, по оценке ВОЗ, составляет сейчас в мире 2 млрд человек.

В США ожирение установлено у 1/3 взрослого населения. В Великобритании страдает от ожирения 25 % всего населения страны [130]. В настоящее время каждый одиннадцатый человек на нашей планете болен ожирением [125].

При этом кривая ежегодного глобального увеличения количества больных СД-2 и кривая ежегодного увеличения количества людей, страдающих от ожирения, идут параллельно во многих странах мира [131], в том числе и в Украине [132].

Интерес к изучению роли ЖТ в регуляции иммунитета, особенно цитокинов, у нормогликемических лиц с ожирением усилился в последние десятилетия, так как стало очевидно, что ожирение является одной из главных причин возникновения ИР, а затем и СД-2, тяжести его течения. При определении величины ИМТ обнаружена прямая его корреляция с увеличением процента смертности, особенно у нормогликемических и больных СД-2 женщин [114]. При каждом увеличении ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> смертность увеличивается на 30 % [114, 133].

Резкое увеличение количества людей с избыточной массой тела, особенно с ожирением, является огромным бедствием человечества нынешнего столетия и стало угрожать мировой экономике.

Как известно, ЖТ состоит из адипоцитов, макрофагов, дендритных и других иммунных клеток. При воспалении ЖТ — ожирении происходит усиленная гиперплазия и гипертрофия новосозданных адипоцитов в результате их дифференциации из предшественников, что сопровождается повышением секреции провоспалительных адипокинов (лептин, висфатин, резистин, оментин, грелин) и противовоспалительного адипокина — адипонектина [85].

Макрофаги при ожирении, в большом количестве инфильтрирующие ЖТ, образуют с адипоцитами особые коронообразующие структуры (CLS), которые обладают функциональной взаимосвязью, совместно участвуя в секреции многих воспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и адипокинов [134]. Причем макрофаги функционально неоднородны. Различают два вида макрофагов: провоспалительные — М1, секретируемые ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИЛ-17 и др., и противовоспалительные — М2, продуцируемые ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР $\beta$  и др. При ожирении под воздействием хемокинов количество макрофагов в ЖТ, особенно М1, резко возрастает вследствие усиленной их миграции из других тканей, что приводит к повышению соотношения М1/М2 и, следовательно, нарушению баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в сторону первых.

**Провоспалительные цитокины.** Изучению роли провоспалительных цитокинов у нормогликемических лиц с избыточной массой тела посвящены единичные и неоднозначные сообщения, что, по-видимому, объясняется редкими случаями установления «чистого» ожирения, так как тучных лиц без СД трудно дифференцировать от нормогликемических людей со скрытой ИР ввиду наличия нераспознанных вялотеку-

щих хронических низкоградиентных воспалений: атеросклероза, сердечно-сосудистых, почечных и других жиробусловленных заболеваний [135].

Все же, по имеющимся публикациям, содержание провоспалительных цитокинов обнаруживается и у тучных здоровых нормогликемических лиц, но в меньшей степени, чем у полных больных с ИР и СД-2.

По данным D. Guareño et al. (2017), содержание ИЛ-1 $\beta$  в плазме ПК нормогликемических лиц с ожирением (ИМТ = 43,2  $\pm$  0,1 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с нормогликемическими лицами без ожирения (ИМТ = 22,2  $\pm$  4,0 кг/м<sup>2</sup>) значительно повышено и составляет 4,9  $\pm$  1,9 пг/мл против 2,4  $\pm$  0,6 пг/мл;  $p < 0,04$ , но все же оно менее значительно, чем у больных СД-2 с ожирением (ИМТ = 43,0  $\pm$  0,5 кг/м<sup>2</sup>) (5,2  $\pm$  2,2 пг/мл) [136]. Как полагают авторы, подобные изменения обусловлены снижением уровня ИЛ-1Ра [137].

Имеются также работы, в которых сообщается о повышении уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 (1,042  $\pm$  1,150 пг/мл против 0,86  $\pm$  0,31 пг/мл) у нормогликемических людей с избыточной массой тела (ИМТ > 29,0 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с нормогликемическими лицами с нормальной массой тела (ИМТ < 25,5 кг/м<sup>2</sup>) [42].

По данным Р.А. Kern et al. (2001), у полных здоровых людей (ИМТ > 30–40 кг/м<sup>2</sup>) содержание ИЛ-6 составляло 2,86  $\pm$  0,23 пг/мл, в то время как у худых нормогликемических лиц (ИМТ < 25,5 кг/м<sup>2</sup>) — 0,73  $\pm$  0,61 пг/мл [138].

По данным программы DPS, при проспективном обследовании лиц обоих полов с повышенной массой тела (ИМТ > 31,1  $\pm$  4,6 кг/м<sup>2</sup>) и отрицательными тестами на содержание глюкозы изменение стиля их жизни приводило к снижению показателей ИМТ, что сопровождалось уменьшением концентрации ИЛ-6 в ПК [28]. Достоверное увеличение содержания ИЛ-6 в плазме ПК у тучных нормогликемических лиц (ИМТ = 40,6  $\pm$  9,2 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с худыми нормогликемическими лицами (ИМТ = 22,7 кг/м<sup>2</sup>), сопровождаемое резким повышением количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток в ЖТ, наблюдали E. Fabbrini et al. (2015) [68], что согласуется и с нашими исследованиями [3] (рис. 1).

Сведения об уровне провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  в ПК нормогликемических лиц с избыточной массой тела по сравнению с нормогликемическими лицами с ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup> более дискуссионны [3]. Возможно, это связано с тем, что ФНО $\alpha$ , в отличие от ИЛ-6, обладает преимущественно апокринным/паракринным действием, т.е. оказывает более локальное действие в пределах места своего образования и, следовательно, в меньшей степени поступает в циркуляцию, чем ИЛ-6. Все же имеются данные о том, что при соблюдении соответствующего образа жизни и повышении физической нагрузки у нормогликемических тучных пациентов одновременно со снижением ИМТ нормализуется и повышенный уровень ФНО $\alpha$  [139, 140].

Публикаций о роли провоспалительного цитокина ИЛ-17 при ожирении, особенно у нормогликемиче-



ских лиц с ожирением, еще очень мало. Все же имеется сообщение о высокой активности ИЛ-17 у тучных женщин без СД-2 [141].

Убедительным доказательством тесной взаимозависимости между ожирением и уровнем провоспалительных цитокинов является эффективность использования специальных диет. Так, описано, что использование «антивоспалительной» диеты 71 000 женщин с ожирением в течение 20 лет привело к резкому снижению ИМТ, маркеров воспаления и возникновения СД-2 [142].

**Антивоспалительные цитокины.** Публикации, касающиеся исследования роли антивоспалительных цитокинов у нормогликемических людей с избыточной массой тела/ожирением, единичны. Как уже указывалось, трудно дифференцировать лиц с «чистым» ожирением, особенно морбидным, от нормогликемических полных людей со скрытой ИР или наличием вялотекущих хронических воспалений: атеросклероза, гипертонии, сердечно-сосудистых, почечных и других сопутствующих заболеваний.

В единичных работах, в которых исследованы антивоспалительные цитокины у нормогликемических лиц с ожирением, показано, что блокада рецептора ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1Ra), приводящая к нейтрализации уровня цитокина ИЛ-1 $\beta$  в ПК, препятствует развитию у них ИР [137].

Немногочисленны также сведения и о роли противовоспалительного цитокина ИЛ-4 при ожирении. Так, имеются только публикации, в которых показано, что при инкубации ИЛ-4 с моноцитами ПК у лиц с ожирением *in vitro* он тормозит секрецию воспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , значительно повышенных при избытке жира в организме [76, 77].

В то же время, по данным I.D. Binisor et al. (2016), у взрослых молодых нормогликемических людей с избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) не отмечалось достоверного повышения уровня ИЛ-4 в ПК по сравнению с больными с нормальным ИМТ [78].

Немногочисленны сведения и о содержании антивоспалительного цитокина ИЛ-10 у нормогликемических лиц с ожирением. Согласно имеющимся публикациям, у нормогликемических лиц с избыточной массой тела, особенно с ожирением, содержание ИЛ-10 в ПК значительно ниже, чем у лиц с нормальным ИМТ, но слабее выражен, чем у больных СД-2 [81–83]. Все же, по данным T. McLaughlin et al. (2002), более низкое содержание ИЛ-10 у нормогликемических лиц с ожирением во многом обусловлено наличием скрытой ИР [135].

Имеются также данные о том, что у тучных нормогликемических женщин при соблюдении строгой диеты и уменьшении массы тела на 5 % наблюдается повышение содержания ИЛ-10 в ПК. Удаление избыточной ЖТ у таких женщин приводит к повышению содержания ИЛ-10 в ПК с  $3,41 \pm 1,98$  пг/мл до  $4,63 \pm 1,08$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) [143].

Тем не менее при исследовании уровня ИЛ-10 в ПК нормогликемических жителей Бразилии с избыточной массой тела (ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) не было обнаружено уменьшения

содержания этого цитокина в ПК. Наоборот, имелось даже некоторое его повышение, что, по мнению авторов, является следствием полиморфизма гена ИЛ-10 у жителей этой страны или, возможно, защитной реакцией на повышение уровня провоспалительных цитокинов [13].

**Хемокины.** Огромное значение в выяснении роли ЖТ в механизмах развития ИР и патогенезе СД-2 имеет информация о секреторной активности адипоцитов ЖТ, продуцирующих многочисленные хемокины [3, 144]. Особое значение при этом придается хемокинам, осуществляющим транспорт моноцитов из ПК в ЖТ, которые затем трансформируются в М1- и М2-макрофаги [145].

Установлено, что повышенный уровень ряда хемокинов в ПК наблюдается и у нормогликемических лиц с ожирением, но в несколько меньшей степени, чем при СД-2. В то же время показано, что повышенный уровень хемокина CCL-2 в ПК предшествует развитию ожирения у нормогликемических лиц, у которых в последующем появляется риск развития метаболического синдрома (МС) и СД-2 [146–148]. Выявлена прямая зависимость между уровнем CCL-2 и ИР в ПК, т.е. дефицит CCL-2 значительно уменьшает ИР [149, 150].

Имеются также работы, в которых описано, что для нормогликемических лиц с ожирением характерен также повышенный уровень хемокина CCL5/RANTES, способствующего возникновению ИР и СД-2 [10]. Повышенный уровень хемокина CCL8 часто предшествует развитию СД-2 у нормогликемического человека [92]. По данным R. Shah et al. (2011), большую роль в возникновении СД-2 у нормогликемического человека с ожирением играет система (CX3CL-1-CX3CR-1) хемокина фракталкина [96].

**Адипокины.** Выяснение функции главных адипокинов, особенно лептина и адипонектина, в организме здорового человека имеет первостепенное значение не только для понимания их роли в возникновении ожирения, но и для выяснения патогенеза многих жировобусловленных заболеваний (атеросклероз, сердечно-сосудистые, нефропатии, некоторые злокачественные новообразования и др.), и прежде всего СД-2. Как известно, провоспалительный адипокин лептин и антивоспалительный адипокин адипонектин наряду с локальным обладают и дистантным — эндокринным действием, поэтому многие видные ученые даже считают их гормонами [98, 99]. Физиологической роли лептина и адипонектина у человека в последние годы посвящен ряд обстоятельных обзоров [98, 99, 102]. Поэтому в настоящем обзоре будет очень кратко представлена только общая информация о содержании и функции лептина и адипонектина у нормогликемических людей. Вместе с тем при оценке имеющихся публикаций по этому вопросу надо быть очень осторожными, так как многие люди, особенно пожилые нормогликемические, считающие себя здоровыми, могут иметь скрытую ИР и многочисленные хронические вялотекущие низкоградиентные заболевания (ранний атеросклероз, сердечно-сосудистая недостаточность и др.).

Согласно данным I.S. Faroogi, S. O'Raily (2009), уровень лептина в плазме ПК у здорового нормогликемического человека ассоциирован с величиной массы тела, т.е. чем она выше, тем более высокое содержание лептина имеет гендерное различие [151]. Особенно высокое содержание лептина описано у нормогликемических тучных женщин [152].

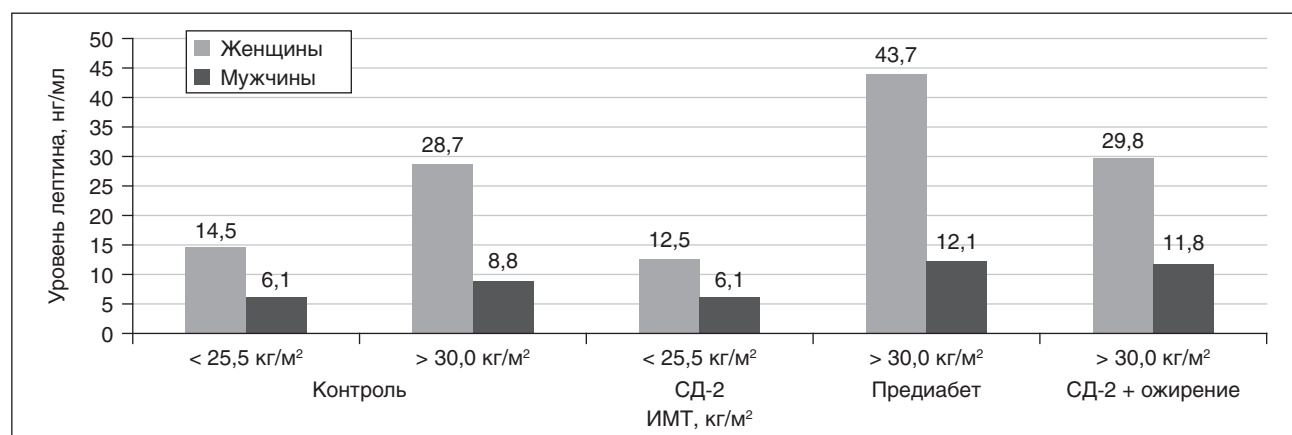
Определение повышенного содержания лептина у здорового человека является самым достоверным биологическим маркером массы ЖТ и риска развития у него морбидного ожирения [109, 153, 154]. Подобные изменения уровня лептина у нормогликемических лиц с ожирением наблюдалось и нами (рис. 3) [3].

Имеется также ряд работ, в которых у практически здоровых нормогликемических лиц с ожирением описано снижение уровня в ПК другого важнейшего адипокина — адипонектина (рис. 4) [3, 98, 102]. Особенно значительная гипоаденопения наблюдается у женщин с избыточной массой тела [111]. Выраженное снижение уровня адипонектина описано также у нормогликемических пациентов с низкой ИР и высоким ИМТ ( $33,9 \pm 0,7$  нг/мл) по сравнению с нормогликемическими лицами с низким ИМТ ( $20,5 \pm 0,3$ ) и низкой ИР ( $p < 0,0001$ ) [85].

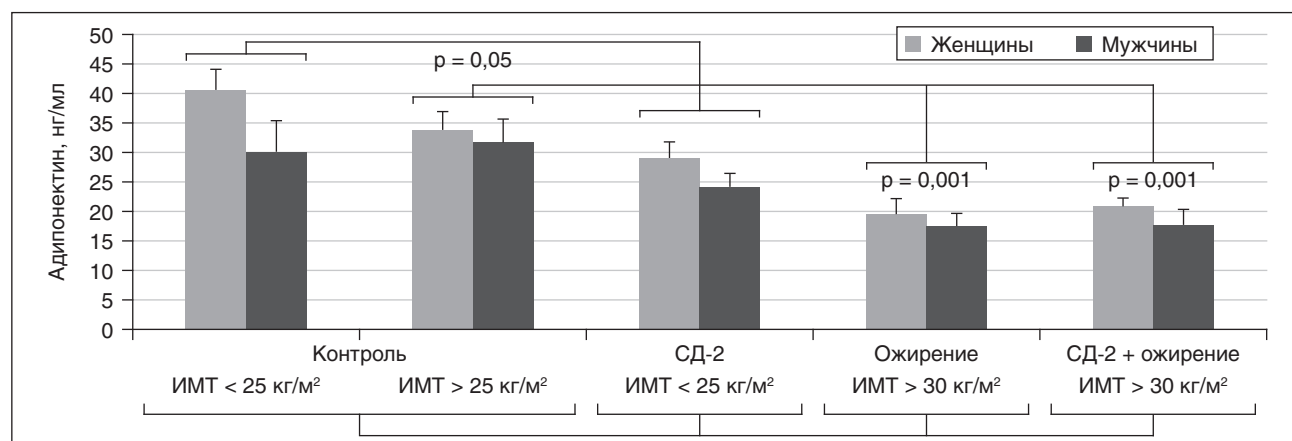
## Цитокины у больных СД-2 с повышенной массой тела/ ожирением

Многолетними наблюдениями, в том числе и нашими, показано, что характерной особенностью больных СД-2 является наличие у них ряда сопутствующих заболеваний, что значительно повышает процент смертности [114]. Среди таких осложнений наиболее часто, как уже указывалось, встречается ожирение — почти в 80 % случаев [120, 121]. В то же время достоверно показано, что избыток ЖТ в организме человека является одним из ведущих патофизиологических причин риска развития СД-2 [98, 125, 126, 155]. В последние годы подтверждено, что ключевую роль в механизме развития ИР и СД-2 играет иммунная система, особенно различные цитокины. Однако многие вопросы формулы ЖТ → ИР → СД-2 еще не совсем ясны.

**Провоспалительные цитокины.** Для подавляющего большинства пациентов с предиабетом ( $HbA_{1c} \geq 5,7-6,4$  %), и особенно больных СД-2 с сопутствующим ожирением (ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>), характерен более высокий уровень провоспалительных цитокинов, чем у больных СД-2 с нормальной массой тела.



**Рисунок 3.** Содержание лептина в ПК худых (ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>) и полных (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>) нормогликемических людей (контроль), а также худых больных СД-2 (ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>), индивидуумов с ожирением (предиабет, ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>) и полных больных СД-2 с ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>)



**Рисунок 4.** Содержание адипонектина в ПК у худых (ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>) и полных (ИМТ > 25,0 кг/м<sup>2</sup>) нормогликемических людей (контроль), а также худых больных СД-2 (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>), индивидуумов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) и полных больных СД-2 с ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>)



Так, у тучных больных СД-2 по сравнению с худыми больными выявлено более высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  в ПК [124, 136]. У больных СД-2 с ожирением описано также снижение концентрации в ПК рецептора-антагониста ИЛ-1 $\beta$ , блокирующего цитокин ИЛ-1 $\beta$  [29, 38, 39]. Имеется также сообщение, что повышение уровня ИЛ-1 $\alpha$  у нормогликемических лиц с ожирением может предшествовать развитию у них ИР [137].

Сообщается также, что после бариатрической хирургии — удаления висцеральной ЖТ, у больных СД-2 с ожирением происходит снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  в ПК, что является следствием снижения количества макрофагов, инфильтрирующих ЖТ, являющуюся источником секреции ИЛ-1 $\beta$  [156]. Вместе с тем имеются также данные о том, что после удаления избытка ЖТ вокруг желудка после бариатрической хирургии наблюдалась нормализация ИР [157].

У тучных больных СД-2 описано особенно высокое содержание в ПК и другого классического провоспалительного цитокина — ИЛ-6 [3, 13, 43, 44, 45, 81, 158, 159]. Как видно из рис. 1, очень значительное повышение содержания ИЛ-6 в ПК у больных СД-2 с сопутствующим ожирением (ИМТ > 35,0 кг/м<sup>2</sup>) наблюдалось и нами [3].

По мнению ряда авторов, такое значительное повышение ИЛ-6 в ПК больных СД-2 с сопутствующим ожирением всецело обусловлено избыточной ЖТ [42, 43, 138]. В то же время N. Sattar et al. (2008), делая обзор литературы по этому вопросу до 2008 г., приходят к заключению, что для больных СД-2 с ожирением действительно характерно стойкое повышение уровня ИЛ-6 в ПК, но оно в значительной степени специфично для СД-2, а не полностью зависимо от степени ожирения [109].

Особенным свойством ИЛ-6 является его полифункциональность. Недавно появилось несколько публикаций, в которых экспериментально и клинически показано, что провоспалительный цитокин ИЛ-6 играет ключевую роль также в гомеостазе глюкозы, регулируя уровень инсулина в организме [49, 160]. Было установлено, что ИЛ-6 усиливает продукцию скелетными мышцами инкретинного гормона — ГПП-1, который стимулирует L-клетки тонкого кишечника, приводя к повышению продукции инсулина панкреатическими бета-клетками, и тормозит продукцию глюкокагона альфа-клетками поджелудочной железы [50]. На основании данных, полученных H. Ellingsgaard et al. (2020), делается заключение, что ИЛ-6 играет кардинальную роль в регуляции ГПП-1 у полных людей и больных СД-2 [160].

Многими авторами [3, 14, 43, 155, 159, 161, 162] описан также более высокий уровень содержания провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  в ПК больных СД-2 с сопутствующим ожирением, чем у больных СД-2 с нормальным ИМТ (рис. 2).

Одним из важных доказательств того, что повышение уровня ФНО $\alpha$  при СД-2 во многом обусловлено сопутствующим ожирением, являются данные о том, что соблюдение соответствующего образа жизни, диеты и активной физической нагрузки, вызывающее

снижение массы тела у тучных больных СД-2, одновременно приводит и к нормализации уровня ФНО $\alpha$  [10, 163–165].

Однако при исследовании ФНО $\alpha$  в ПК больных СД-2 с ожирением в Бразилии не было обнаружено изменения содержания этого цитокина, что авторы объясняют большой поляризацией гена ФНО $\alpha$ , характерной для людей различных рас [14].

У пациентов с ИР и больных СД-2 с сопутствующим ожирением описано также значительное повышение провоспалительного цитокина ИЛ-17, особенно у тучных женщин [68, 72, 156, 166]. Считают, что это в основном обусловлено резким увеличением при ИР и СД-2 количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, являющихся родоначальниками Th17-клеток, которые считаются одними из главных клеток, секретирующих цитокин ИЛ-17 [68, 156]. Так, по данным E. Fabbri et al. (2013), у тучных пациентов с ИР по сравнению с худыми пациентами количество Th17-клеток увеличено в 3–10 раз [68].

*Антивоспалительные цитокины.* Данные о содержании антивоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных СД-2 с ожирением единичны. Согласно сообщению I.D. Binisor et al. (2016), у молодых людей с СД-2 и избыточной массой тела отмечалось выраженное повышение содержания ИЛ-4 в ПК по сравнению с таковым у нормогликемических лиц ( $0,466 \pm 0,373$  против  $0,380 \pm 0,402$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Имеется также сообщение A. Williams et al. (2020), в котором показано, что у афроамериканских женщин, больных СД-2, наблюдалось значительное повышение ИЛ-4 в ПК [14]. В то же время имеются исследования, в которых выявлено значительное нарушение поляризации гена ИЛ-4 у больных СД-2 с ожирением [74].

Несколько большее число публикаций посвящено антивоспалительному цитокину ИЛ-10. Согласно исследованиям большинства авторов [81–83, 167, 168], у пациентов с ИР и больных СД-2 с сопутствующим ожирением, особенно у женщин, наблюдалось более выраженное снижение содержания ИЛ-10, чем у больных с нормальным ИМТ.

По данным M. Blüher et al. (2005), содержание ИЛ-10 в ПК лиц с ИР и ожирением составляло  $1,1 \pm 1,0$  пг/мл, в то время как у больных СД-2 с ожирением —  $0,78 \pm 0,90$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), а в контроле —  $2,8 \pm 1,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) [81]. Менее выраженное уменьшение содержания ИЛ-10 в ПК отмечалось также и у больных СД-2 с ожирением в Бразилии [13]. Показано также, что у тучных пациентов с низкоградентным воспалением и ИР редукция висцеральной ЖТ приводила к уменьшению ИР и значительному повышению уровня ИЛ-10 в ПК [143].

Однако имеются публикации и противоположного характера, в которых, наоборот, описано повышение содержания ИЛ-10 в ПК больных СД-2 с сопутствующим ожирением. Такое повышение уровня продукции ИЛ-10 в ПК больных СД-2 с сопутствующим ожирением объясняется авторами поляризацией гена этого антивоспалительного цитокина и компенсаторной защитной реакцией ИЛ-10 на повышение уровня провоспалительных цитокинов [13].

**Хемокины.** Для пациентов с ИР и СД-2 с ожирением характерно повышение содержания почти всех известных хемокинов, но наиболее высокий уровень наблюдается у CCL2/MCP1 [52, 147, 148, 167], CCL4/MIP4 [91], CCL5/RANTES [10, 134], CXCL8/ИЛ-8 [40, 93] и особенно у CX3CL1/фракталики [14, 52, 96, 159, 167] и ИЛ-16 [9].

**Адипокины.** Выяснению роли адипокинов (особенно лептина и адипонектина) в патогенезе предиабета и диабета, осложненных ожирением, посвящено несколько обстоятельных обзоров известных ученых, впервые открывших эти цитокины [98, 99, 102], в которых показано, что у больных СД-2 с сопутствующей избыточной массой тела/ожирением имеется выраженное повышение главного провоспалительного адипокина — лептина, характеризующееся половым диморфизмом [3, 44, 58, 59, 101, 103, 104, 143, 169–171]. Наиболее высокая гиперлептинемия обнаружена у тучных женщин, больных СД-2 и гестационным диабетом [154, 172]. Достоверное повышение содержания и половой диморфизм лептина в ПК у больных СД-2 с ожирением, особенно у женщин, наблюдались, как видно из рис. 3, и нами [3, 58].

Недавно на основании обследования большого количества юношей моложе 20 лет с ИР и больных СД-2 с сопутствующим ожирением было также обнаружено значительное повышение уровня лептина в ПК по сравнению с контрольной группой здоровых юношей [125].

Одновременно у больных СД-2 с ожирением было обнаружено выраженное снижение другого адипокина — адипонектина, обладающего противоположным лептину противовоспалительным действием, секретируемого исключительно адипоцитами [98]. Большинство клиницистов при обследовании огромного количества пациентов с ИР, МС или СД-2 с сопутствующим ожирением было обнаружено выраженное снижение уровня адипонектина в ПК [47, 105, 111, 113, 173–177]. Причем значительное снижение уровня адипонектина было также описано и у юношей с СД-2 с сопутствующим ожирением [57].

I.Y. Kim et al. (2013) провели многолетнее проспективное исследование содержания адипонектина в ПК нормогликемических лиц с избыточной массой тела без МС, у которых в среднем через 2,6 года возник МС. Было обнаружено, что у лиц, у которых возник МС, содержание адипонектина было достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у тех, у кого МС не развился [174]. В дальнейшем Y.I. Kim et al. (2019) было показано, что у этих пациентов спустя годы после развития ИР и возникновения СД-2 снижение содержания адипонектина в ПК по сравнению с таковым у нормогликемических лиц оказалось еще более выражено ( $p < 0,0001$ ) [85].

Согласно нашим исследованиям, как видно из рис. 4, у тучных больных СД-2 (ИМТ  $> 30,0$  кг/м<sup>2</sup>), как мужчин, так и женщин, отмечалось более значительное снижение уровня адипонектина в ПК по сравнению с худыми больными (ИМТ  $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup>) [2, 47].

В проведенных нами исследованиях, как видно из рис. 4, не имелось достоверных ( $p > 0,05$ ) изме-

нений содержания адипонектина в ПК у больных СД-2, как у мужчин, так и у женщин, с нормальной массой тела (ИМТ  $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с нормогликемическими лицами с таким же ИМТ. Однако у лиц с предиабетом и ожирением (ИР и МС) с ИМТ  $> 35,0$  кг/м<sup>2</sup> и клинически выраженным СД-2 и ожирением (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) отмечалось, как видно из рис. 4, выраженное уменьшение содержания адипонектина в ПК ( $p < 0,001$ ) [3, 47].

В то же время следует отметить, что, хотя прошло уже более 30 лет после открытия адипонектина [98], он остается «неуловимой молекулой» [99]. При последующих его клинических исследованиях был обнаружен парадоксальный факт: при чрезмерно высокой его концентрации в ПК у больных с СД-2, особенно с ожирением, наступает ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы, за которым неизменно следует смерть пациента. Механизм этого парадоксального эффекта остается пока неизвестным [178, 179].

## Заключение

Обобщение данных литературы и результатов собственных исследований дает основание считать, что для больных СД-2 характерен повышенный уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО $\alpha$ ), а также адипокина лептина в ПК, что согласуется с существующей в настоящее время гипотезой, что СД-2 является иммунозависимым воспалительным заболеванием. В то же время в организме человека одновременно существует и другая противовоспалительная противодиабетическая система, включающая в себя противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР $\beta$  и адипокин адипонектин. На основании этого высказывается мнение [13, 72], что у здоровых нормогликемических лиц наблюдается баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. При развитии СД-2 происходит нарушение баланса в сторону провоспалительных цитокинов.

Однако при определении воспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в ПК больных СД-2 не было обнаружено четкого изменения их содержания. В то время как у большинства больных обнаруживалось достоверное снижение ИЛ-10, содержание ИЛ-4 было даже повышенным, хотя в опытах *in vitro* ИЛ-4 предотвращал цитотоксическое действие провоспалительных цитокинов на островки Лангерганса. Полагают, что этот парадоксальный эффект ИЛ-4 в организме человека объясняется компенсаторным защитным действием ИЛ-4 на подъем уровня провоспалительных цитокинов при СД-2.

В то же время повышенное содержание провоспалительных цитокинов описано также и у нормогликемических лиц с ожирением, особенно морбидным. В связи с этим возникает вопрос: в какой мере наблюдаемое повышение содержания провоспалительных цитокинов у большинства больных СД-2 обусловлено самим заболеванием СД-2, а в какой — наличием сопутствующего ожирения.

Проведенные нами исследования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО $\alpha$ ) в под-

группах больных СД-2 и нормогликемических лиц с различным ИМТ (< 25,0; > 25,9; > 30,0 и > 35,0 кг/м<sup>2</sup>) показали, что очень небольшое, но достоверное повышение содержания провоспалительных цитокинов наблюдается даже у худых больных СД-2 с ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>. Более значительное повышение уровня этих цитокинов у больных СД-2 и группы нормогликемических лиц происходит при увеличении ИМТ, особенно при значительном (преимущественно морбидном) ожирении (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>), но степень этого повышения более значительна у больных СД-2, чем у лиц с нормогликемией.

Таким образом, на основании собственных исследований и анализа публикаций других авторов можно считать, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у большинства больных СД-2 является результатом потенцирования факторов, характерных для патогенеза СД-2, плюс ожирение.

Вместе с тем имеющаяся на сегодня информация показывает, что у нормогликемических лиц с ожирением через некоторое время обычно возникала ИР, после которой у части из них развивался клинически выраженный СД-2. На основании этого высказывается мнение, что в патофизиологическом механизме развития СД-2 ведущую роль играет ИР, зарождающаяся в ЖТ, то есть все происходит по формуле: ЖТ → ИР → предиабет → СД-2 [98, 125].

Все же вопрос, что является начальным звеном в механизме возникновения СД-2 — увеличение массы тела или воспаление, сопровождаемое повышением уровня провоспалительных цитокинов, остается пока открытым. По-видимому, можно согласиться с мнением С.С. Хотамислигил (2005), что метаболизм и иммунитет тесно связаны между собой, т.е. являются двумя сторонами одной медали [155].

Приведенные выше сведения могут также служить одним из объяснений того, почему у больных СД-2 и ожирением дополнительное инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2 вызывает гипертрофическое воспаление, сопровождаемое очень высоким уровнем провоспалительных цитокинов, т.е. состоянием, обозначаемым как «цитокиновый шторм» [180, 181]. Они наводят на мысль, что этот феномен обусловлен тем, что у таких больных (СД-2 + ожирение + COVID-19) происходит дальнейшее суммирование и потенцирование уже имеющегося воспалительного процесса (выявление биомаркеров воспаления и провоспалительных цитокинов) у больных СД и ожирением еще до их заражения COVID-19, что ведет к значительному повышению процента смертности [182–184]. В подтверждение этого говорят также данные о том, что использование препарата метформина, обладающего, кроме глюкозоснижающего, и противовоспалительным действием [71], оказывает благоприятное лечебное действие при СД и ожирении, осложненных COVID-19, приводя к снижению смертности [184].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Paul U.Ye. *Immunologia. Tom 1 [Immunology. Vol. 1].* Moskva: Mir, 1987–1988. 472 p. (in Russian).
2. Vozianov A.F., Butenko A.K., Zak K.P. *Cytokines. Biological and antitumor properties.* Kiev: Naukova Dumka, 1998. 320 p. (in Russian).
3. Zak K.P., Tron'ko N.D., Popova V.V., Butenko A.K. *Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines.* Kiev: Knyga-pljus, 2015. 485 p. (in Russian).
4. Tron'ko M.D., Zak K.P. *Current advances in clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans.* *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2019. 15(6). 422–34. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403 (in Russian).
5. O'Shea J.J., Paul W.E. *Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells.* *Science.* 2010, Feb. 26. 327(5969). 1098–102. doi: 10.1126/science.1178334.
6. Sabat I.E., Lindsey A.P., Membere A., Anderson A., Ahmad A., King E., Bolunmez B. *Invisible disabilities: unique strategies for workplace allies.* *Industrial and Organizational Psychology.* 2014, Jun. 7(2). 259–65. <https://doi.org/10.1111/iops.12145>.
7. Zak K.P., Gruzov M.I., Khomenko B.M., Shlyakhovenko V.S. *Ultrastructure of large granulo-containing lymphocytes of human blood.* *Doklady AN URSR.* 1983. 4. 73–7.
8. Hedjazifar S., Khatib Shahidi R., Hammarstedt A., Bonnet L., Church C., Boucher J. et al. *The novel adipokine gremlin 1 antagonizes insulin action and is increased in type 2 diabetes and NAFLD/NASH.* *Diabetes.* 2020, Mar. 69(3). 331–41. doi: 10.2337/db19-0701.
9. Kondratska I., Melnichenko S., Mankovsky B., Zak K. *Serum interleukin-16 levels in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus.* *J. Clin. Lipidology.* 2008. 2(5). 104.
10. Mello V.D.F., Kolehmainen M., Schwab U., Mager U., Laaksonen D.E., Pulkkinen L. et al. *Weight reduction decreases TNF-α and increases IL-6 gene expression in lymphocytes in subjects with metabolic syndrome — the GENOBIN study.* *Diabetologia.* 2006. 49(Suppl. 1). 466. <http://hdl.handle.net/10183/11324>.
11. Zhang Z., Yuan W., Sun L., Szeto F.L., Wong K.E., Li X. et al. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-κB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells.* *Kidney Int.* 2007, Jul. 72(2). 193–201. doi: 10.1038/sj.ki.5002296.
12. Badr E., Assar M., Elshayeb E.I., Fath El-Bab S., El-Kousy S. *A preliminary study of the relation between IL-4 and hypertension in type II diabetes mellitus.* *Mol. Biol. Rep.* 2018, Dec. 45(6). 1967–1972. doi: 10.1007/s11033-018-4349-7.
13. Rodrigues K.F., Pietrani N.T., Bosco A.A., Campos F.M.F., Sandrim V.C., Gomes K.B. *IL-6, TNF-α, and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals.* *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017, Sept-Oct. 61(5). 438–46. doi: 10.1590/2359-3997000000254.
14. Williams A., Greene N., Kimbro K. *Increased circulating cytokine levels in African American women with obesity and elevated HbA1c.* *Cytokine.* 2020 Apr. 128. 154989. doi: 10.1016/j.cyt.2020.154989.
15. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
16. Bommer C., Sagalova V., Heeseemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. *Global economic burden of diabetes in adults: Projections from 2015 to 2030.* *Diabetes Care.* 2018, May. 41(5). 963–70. doi: 10.2337/dc17-1962.



17. Donath M.Y. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016, Apr. 59(4). 679-82. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z.
18. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, Feb. 11(2). 98-107. doi: 10.1038/nri2925.
19. Netea M.G., Balkwill F., Chonchol M., Cominelli F., Donath M.Y., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. A guiding map for inflammation. *Nat. Immunol.* 2017, Jul. 19. 18(8). 826-31. doi: 10.1038/ni.3790. Erratum in: *Nat. Immunol.* 2021, Feb. 22(2). 254.
20. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Couper D., Vigo A. et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003, Jul. 52(7). 1799-805. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1799.
21. Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y., Rifai N., Manson J.E. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004, Mar. 53(3). 693-700. doi: 10.2337/diabetes.53.3.693.
22. Furmanova O.V., Zak K.P., Popova V.V., Tron'ko N.D. Blood leukocyte composition and neutrophils to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. 16(7). 526-33. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006 (in Russian).
23. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C., Singh J., Alaveras A., Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006, Nov. 1084. 89-117. doi: 10.1196/annals.1372.039.
24. Dinarello C.A., Donath M.Y., Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1beta in type diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010, Aug. 17(4). 314-21. doi: 10.1097/MED.0b013e32833bf6dc.
25. Mirza S., Hossain M., Mathews C., Martinez P., Pino P., Gay J.L. et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012, Jan. 57(1). 136-42. doi: 10.1016/j.cyto.2011.09.029.
26. Donath M.Y., Dalmas É., Sauter N.S., Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 2013, Jun. 4. 17(6). 860-72. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.001.
27. Guarino D., Antonioli L., Fornai M., Pellegrini C., Blanzizzi C., Anselmino M. et al. Diabetes, obesity and inflammation: Persistence of elevated IL-1b after bariatric surgery. *Diabetologia*. 2017. 60 (Suppl. 1). 1-97.
28. Herder C., Zierer A., Koenig W., Roden M., Meisinger C., Thorand B. Transforming growth factor-beta1 and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care*. 2009, Oct. 32(10). 1921-3. doi: 10.2337/dc09-0476.
29. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2007, Apr. 12. 356(15). 1517-26. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
30. Mandrup-Poulsen T. Interleukin-1 antagonism: a study companion for immune tolerance induction in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2014, Jun. 63(6). 1833-5. doi: 10.2337/db14-0371.
31. Pham M.N., Hawa M.I., Pflieger C., Roden M., Scherthanner G., Pozzilli P. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia*. 2011, Jul. 54(7). 1630-8. doi: 10.1007/s00125-011-2088-6. Epub 2011 Feb 24. Erratum in: *Diabetologia*. 2012 Feb. 55(2). 534. Scherbaum W. [corrected to Scherbaum W.A.].
32. Spranger J., Kroke A., Möhlig M., Hoffmann K., Bergmann M.M., Ristow M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003, Mar. 52(3). 812-7. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812.
33. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lawlor D.A., Whincup P.H., Lowe G.D., Ebrahim S., Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012, Jan. 55(1). 80-7. doi: 10.1007/s00125-011-2284-4.
34. Jafar N., Edriss H., Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am. J. Med. Sci.* 2016, Feb. 351(2). 201-11. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011.
35. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004, Jan. 25(1). 4-7. doi: 10.1016/j.it.2003.10.013.
36. Banerjee M., Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*. 2012, Aug. 16. 413(15-16). 1163-70. doi: 10.1016/j.cca.2012.03.021.
37. Dror E., Dalmas E., Meier D.T., Wueest S., Thévenet J., Thienel C. et al. Postprandial macrophage-derived IL-1β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat. Immunol.* 2017, Mar. 18(3). 283-92. doi: 10.1038/ni.3659.
38. Herder C., Brunner E., Tabak A. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) precede, but do not prevent, the onset of type 2 diabetes (The Whitehall II Study). In: Minutes of The 43<sup>rd</sup> General Assembly of The European Association for The Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2008. 51(Suppl. 1). 313. doi: 10.1007/s00125-008-1117-6.
39. Carstensen M., Herder C., Kivimäki M., Jokela M., Roden M., Shipley M.J. et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010, May. 59(5). 1222-7. doi: 10.2337/db09-1199.
40. Herder C., Baumert J., Thorand B., Martin S., Löwel H., Kolb H., Koenig W. Elevated systemic chemokine concentrations precede the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006, Sep. 26(9). 2147-52. doi: 10.1161/01.ATV.0000235691.84430.86.
41. Urwyler S.A., Schuetz P., Ebrahimi F., Donath M.Y., Christ-Crain M. Interleukin-1 antagonism decreases cortisol levels in obese individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, May 1. 102(5). 1712-8. doi: 10.1210/jc.2016-3931.
42. Cartier A., Lemieux I., Alméras N., Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *Diabetologia*. 2007. 50(Suppl. 1). 270.
43. Goyal R., Faizy A.F., Siddiqui S.S., Singhai M. Evaluation of TNF-α and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre- and postinsulin effects. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012, Apr. 4(4). 180-4. doi: 10.4103/1947-2714.94944.
44. Hansen D., Dendale P., Beelen M., Jonkers R.A., Mulens A., Corluy L. et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010, Jun. 109(3). 397-404. doi: 10.1007/s00421-010-1362-5.

45. Herder C., Zierer A., Koenig W. Elevated serum levels of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta-1) precede the development of type 2 diabetes: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Diabetologia*. 2009. 52 (Suppl. 1). A-837.
46. Thorand B., Kolb H., Baumert J., Koenig W., Chambless L., Meisinger C. et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984–2002. *Diabetes*. 2005, Oct. 54(10). 2932–8. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2932.
47. Zak K.P., Mankovsky B.N., Kondratska I.N. et al. Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant metabolic syndrome/obesity. Communication 1. Composition of blood leukocytes, immunophenotype of lymphocytes, and ultrastructure of neutrophils. *Endokrynologia*. 2013. 18(1). 27–36 (in Russian).
48. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B., Habib A.M., Baggio L.L., Meier D.T. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat. Med.* 2011, Oct. 30. 17(11). 1481–9. doi: 10.1038/nm.2513.
49. Wueest S., Laesser C.I., Böni-Schnetzler M., Item F., Lucchini F.C., Borsigova M. et al. IL-6-type cytokine signaling in adipocytes induces intestinal GLP-1 secretion. *Diabetes*. 2018, Jan. 67(1). 36–45. doi: 10.2337/db17-0637.
50. Orlenko V.L., Zak K.P. Treatment with glucagon-like peptide-1 analogues: a breakthrough in diabetes mellitus type 2 therapy. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2014. (60). 112–7. doi: 10.22141/2224-0721.4.60.2014.76690 (in Russian).
51. Wang X., Bao W., Liu J., Ouyang Y.Y., Wang D., Rong S. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013, Jan. 36(1). 166–175. doi: 10.2337/dc12-0702.
52. Daniele G., Guardado Mendoza R., Winnier D., Fiorentino T.V., Pengou Z., Cornell J. et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- $\alpha$ , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014, Feb. 51(1). 123–31. doi: 10.1007/s00592-013-0543-1.
53. Hang H., Yuan S., Yang Q., Yuan D., Liu Q. Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* 2014, Aug 4. 20. 1137–45. PMID: 25253986; PMCID: PMC4124102.
54. Kopecky J., Krusinova E., Wohl P. Effect of 24-hour hypertriglyceridaemia on tumor necrosis factor alpha and resistin in type 2 diabetes and healthy subjects. *Diabetologia*. 2008. 51(Suppl. 1). 322.
55. Lindmark S., Burén J., Eriksson J.W. Insulin resistance, endocrine function and adipokines in type 2 diabetes patients at different glycaemic levels: potential impact for glucotoxicity in vivo. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006, Sep. 65(3). 301–9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02593.x.
56. Mishima Y., Kuyama A., Tada A., Takahashi K., Ishioka T., Kibata M. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001, May. 52(2). 119–23. doi: 10.1016/s0168-8227(00)00247-3.
57. Su S.C., Pei D., Hsieh C.H., Hsiao F.C., Wu C.Z., Hung Y.J. Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2011, Jun. 48(2). 113–9. doi: 10.1007/s00592-009-0171-y.
58. Zak K.P., Mankovsky B.N., Melnichenko S.V. et al. Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus in complex with concomitant metabolic syndrome/obesity. Communication 2. Role of adipocytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, leptin and adiponectin). *Endokrynologia*. 2013. 18(2). 26–32 (in Russian).
59. Zak K.P., Furmanova O.V. Immune and anti-inflammatory factors in the mechanism of therapeutic effect of metformin in type 2 diabetes mellitus (analytical review including the results of own researches). *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2018. 14(2). 173–81. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130564 (in Ukrainian).
60. Zhao Z., Tang X., Song K., Li X., Zhang Y. Association of -308G/A and -238G/A polymorphisms of TNF- $\alpha$  and osteosarcoma risk. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015, Apr. 1. 8(4). 4177–81.
61. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005, Nov. 6(11). 1123–32. doi: 10.1038/ni1254.
62. Park H., Li Z., Yang X.O., Chang S.H., Nurieva R., Wang Y.H. et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol.* 2005, Nov. 6(11). 1133–41. doi: 10.1038/ni1261.
63. Zak K.P., Popova V.V. The role of IL-17 in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2018. 14(5). 514–21. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690 (in Russian).
64. Fatima N., Faisal S.M., Zubair S., Siddiqui S.S., Moin S., Owais M. Emerging role of interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of type 2 diabetes: association with age and gender in human subjects. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, Dec. 105(Pt 1). 1279–88. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.155.
65. Fores J.P., Crisostomo L.G., Orii N.M., Santos A.S., Fukui R.T., Matioli S.R. et al. Th17 pathway in recent-onset autoimmune diabetes. *Cell. Immunol.* 2018, Feb. 324. 8–13. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.11.005.
66. Zhang C., Xiao C., Wang P., Xu W., Zhang A., Li Q., Xu X. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Hum. Immunol.* 2014, Apr. 75(4). 289–96. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.007.
67. Chen C., Shao Y., Wu X., Huang C., Lu W. Elevated interleukin-17 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Biochem. Physiol.* 2016. 5(206). 2–10. doi: 10.4172/2168-9652.1000206.
68. Fabbri E., Cella M., McCartney S.A., Fuchs A., Abumrad N.A., Pietka T.A. et al. Association between specific adipose tissue CD4<sup>+</sup> T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013, Aug. 145(2). 366–74.e1–3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.010.
69. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*. 2012, Oct. 94(10). 2137–42. doi: 10.1016/j.biochi.2012.06.008.
70. Roohi A., Tabrizi M., Abbasi F., Ataie-Jafari A., Nikbin B., Larijani B. et al. Serum IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. *Biomed. Res. Int.* 2014. 718946. doi: 10.1155/2014/718946.
71. Zak K.P., Furmanova O.V., Popova V.V., Sayenko Ya.A. The content of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A and TNF $\alpha$  in the blood of patients with type 2 diabetes after therapy with metformin. *Ukr. Biochem. J.* 2020. 92(6). 105–12. <https://doi.org/10.15407/ubj92.06.105>.

72. Abdel-Moneim A., Bakery H.H., Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2018, May. 101. 287-92. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.
73. Ho K.T., Shiao M.Y., Chang Y.H., Chen C.M., Yang S.C., Huang C.N. Association of interleukin-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2010, Dec. 59(12). 1717-22. doi: 10.1016/j.metabol.2010.04.010.
74. Silva-Filho J.L., Caruso-Neves C., Pinheiro A.A.S. IL-4: an important cytokine in determining the fate of T cells. *Biophys. Rev.* 2014, Mar. 6(1). 111-8. doi: 10.1007/s12551-013-0133-z.
75. Sartangelo C., Marchetti P., Marselli L. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in cytokine-induced human islet cell damage. *Diabetologia.* 2001. 44(Suppl. 1). A-41.
76. Te Velde A.A., Huijbens R.J., Heije K., de Vries J.E., Figdor C.G. Interleukin-4 (IL-4) inhibits secretion of IL-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and IL-6 by human monocytes. *Blood.* 1990, Oct. 1. 76(7). 1392-7. PMID: 2119829.
77. Cheung D.L., Hart P.H., Vitti G.F., Whitty G.A., Hamilton J.A. Contrasting effects of interferon-gamma and interleukin-4 on the interleukin-6 activity of stimulated human monocytes. *Immunology.* 1990, Sep. 71(1). 70-5. PMID: 2120129. PMCID: PMC1384223.
78. Binisor I.D., Moldovan R., Moldovan I., Andrei A.M., Bănită M.I. Abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus are associated with higher serum levels of IL 4 in adults. *Curr. Health Sci. J.* 2016, Jul-Sep. 42(3). 231-7. doi: 10.12865/CHSJ.42.03.03.
79. Shiao M.Y., Chuang P.H., Yang C.P., Hsiao C.W., Chang S.W. et al. Mechanism of interleukin-4 reducing lipid deposit by regulating hormone-sensitive lipase. *Sci. Rep.* 2019, Aug. 19. 9(1). 11974. doi: 10.1038/s41598-019-47908-9.
80. Alsaid A., El-Missiry M., Hatata El-S., Tarabay M., Settin A. Association of IL-4-590 C > T and IL-13-1112 C > T gene polymorphisms with the susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Dis. Markers.* 2013. 35(4). 243-7. doi: 10.1155/2013/107470.
81. Blüher M., Fasshauer M., Tönjes A., Kratzsch J., Schön M.R., Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2005, Oct. 113(9). 534-7. doi: 10.1055/s-2005-872851.
82. Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Giugliano G., Marfella R., Nicoletti G., Giugliano D. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, Mar. 88(3). 1055-8. doi: 10.1210/jc.2002-021437.
83. Van Exel E., Gussekloo J., de Craen A.J., Frölich M., Bootsma-Van Der Wiel A., Westendorp R.G. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes.* 2002, Apr. 51(4). 1088-92. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1088.
84. Straczkowski M., Kowalska I., Nikolajuk A., Krukowska A., Gorska M. Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals. *Diabetes Care.* 2005, Aug. 28(8). 2036-7. doi: 10.2337/diacare.28.8.2036.
85. Kim Y.H., Pyo S. Interleukin-10 suppresses adipogenesis via Wnt5a signaling pathway in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019, Feb. 19. 509(4). 877-85. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.033.
86. Canecki-Varžić S., Prpić-Križevac I., Mihaljević S., Bilić-Ćurčić I., Alkhamis T., Wagner J. et al. Association between interleukin-10 gene (-1082g/A) polymorphism and type 2 diabetes, diabetes-related traits, and microvascular complications in the Croatian population. *Acta Clin. Croat.* 2018, Mar. 57(1). 71-81. doi: 10.20471/acc.2018.57.01.08.
87. Zhang Z., Yuan W., Sun L., Szeto F.L., Wong K.E., Li X. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int.* 2007, Jul. 72(2). 193-201. doi: 10.1038/sj.ki.5002296.
88. Coll B., Alonso-Villaverde C., Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker? *Clin. Chim. Acta.* 2007, Aug. 383(1-2). 21-9. doi: 10.1016/j.cca.2007.04.019.
89. Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ozols E., Atkins R.C., Rollin B.J., Tesch G.H. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int.* 2006, Jan. 69(1). 73-80. doi: 10.1038/sj.ki.5000014.
90. Zorena K., Mysliwska J., Lipowski P. Chemokines in aqueous humor and serum in patients with cataract and proliferative diabetic retinopathy: a preliminary study. *J. Diabetes.* 2009. 1(Suppl. 1). A-165.
91. Müller S., Martin S., Koenig W., Hanifi-Moghaddam P., Rathmann W., Haastert B. et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia.* 2002, Jun. 45(6). 805-12. doi: 10.1007/s00125-002-0829-2.
92. Zozulińska D., Majchrzak A., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia.* 1999, Jan. 42(1). 117-8. doi: 10.1007/s001250051124.
93. Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A., Ueland T., Øie E., Otterdal K., Gullestad L., Damås J.K. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008, Nov. 28(11). 1909-19. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.161240.
94. Hernández C., Segura R.M., Fonollosa A., Carrasco E., Francisco G., Simó R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet. Med.* 2005, Jun. 22(6). 719-22. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01538.x.
95. Maedler K., Santer N.S., Schulthess F.T. The chemokine IP-10 induces beta cell death through TLR-4 signaling. *Diabetologia.* 2004. 47(Suppl. 1). A-158.
96. Shah R., Hinkle C.C., Ferguson J.F., Mehta N.N., Li M., Qu L., Lu Y., Putt M.E., Ahima R.S., Reilly M.P. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2011, May. 60(5). 1512-8. doi: 10.2337/db10-0956.
97. Zak K.P., Kondratska I.N., Melnychenko S.V., Popova V.V. The level of circulating IL-16 in the blood of patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Lik. sprava.* 2007. (5-6). 46-9 (in Russian).
98. Scherer P.E. The multifaceted roles of adipose tissue-therapeutic targets for diabetes and beyond: The 2015 Banting lecture. *Diabetes.* 2016, Jun. 65(6). 1452-61. doi: 10.2337/db16-0339.
99. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: less is more. *Diabetes.* 2020, May. 69(5). 823-9. doi: 10.2337/dbi19-0018.
100. Schmidt M.I., Duncan B.B., Vigo A., Pankow J.S., Couper D., Ballantyne C.M. et al. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? *Diabetologia.* 2006, Sep. 49(9). 2086-96. doi: 10.1007/s00125-006-0351-z.



101. Snijder M.B., Heine R.J., Seidell J.C., Bouter L.M., Stehouwer C.D., Nijpels G. et al. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2006, Nov. 29(11). 2498-503. doi: 10.2337/dc06-0952.
102. Li V.L., Kim J.T., Long J.Z. Adipose tissue lipokines: recent progress and future directions. *Diabetes*. 2020, Dec. 69(12). 2541-8. doi: 10.2337/dbi20-0012.
103. Kondratska I., Zak K., Mankovsky B. Plasma levels of leptin and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with and without metabolic syndrome (MS). *J. Diabetes*. 2009. 1(Suppl. 1). A-172.
104. Кондрацкая И.Н., Зак К.П., Маньковский Б.Н. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. *Український кардіологічний журнал*. 2009. 2. 30-3.
105. Hanley A.J., Wagenknecht L.E., Norris J.M., Bergman R., Anderson A., Chen Y.I. et al. Adiponectin and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study. *Diabetes Care*. 2011, Oct. 34(10). 2231-6. doi: 10.2337/dc11-0531.106.
106. Rasmussen M.S., Lihn A.S., Bruun J.M. Regulation of adiponectin receptor 1 and 2 in human adipose tissue. *Diabetologia*. 2004. 47(Suppl. 1). A-76.
107. Rewers M., Maahs D., Wadwa P. Adiponectin and soluble IL-2 receptor levels predict progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004. 47(Suppl. 1). A-47.
108. Rubin D., Helwig U., Lemke N. Postprandial adiponectin levels after an oral lipid tolerance test versus oral glucose tolerance test and association with parameters of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2004. 47(Suppl. 1). A-227.
109. Sattar N., McConnachie A., Shaper A.G., Blauw G.J., Buckley B.M., de Craen A.J. et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008, Jun. 7. 371(9628). 1927-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60602-9.
110. Stefan N., Machicao F., Staiger H., Machann J., Schick F., Tschrirer O. et al. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia*. 2005, Nov. 48(11). 2282-91. doi: 10.1007/s00125-005-1948-3.
111. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Rumley A., Cherry L., Whincup P.H., Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care*. 2007, May. 30(5). 1200-5. doi: 10.2337/dc06-2416.
112. Li S., Shin H.J., Ding E.L., van Dam R.M. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009, Jul. 8. 302(2). 179-88. doi: 10.1001/jama.2009.976.
113. Turer A.T., Scherer P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012, Sep. 55(9). 2319-26. doi: 10.1007/s00125-012-2598-x.
114. Tate J., Knuiman M., Davis W.A., Davis T.M.E., Bruce D.G. A comparison of obesity indices in relation to mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2020, Mar. 63(3). 528-36. doi: 10.1007/s00125-019-05057-8.
115. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979, May 11. 241(19). 2035-8. doi: 10.1001/jama.241.19.2035.
116. Bottle A., Millett C., Khunti K., Majeed A. Trends in cardiovascular admissions and procedures for people with and without diabetes in England, 1996–2005. *Diabetologia*. 2009, Jan. 52(1). 74-80. doi: 10.1007/s00125-008-1170-1.
117. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W., Chiang J.L., de Boer I.H., Goldstein-Fuchs J. et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014, Oct. 37(10). 2864-83. doi: 10.2337/dc14-1296.
118. Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010, Jul. 10. 376(9735). 124-36. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
119. Antonetti D.A., Klein R., Gardners T.W. Mechanisms of disease: diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med*. 2012, Mar. 366(13). 1227-39.
120. Kumar S., Wilson B., Watson L., Alsop J. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes. In: Minutes of the 44th Genral Assembly of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009. 52(Suppl. 1). 1-550. doi: 10.1007/s00125-009-1445-1.
121. Lichiardopol R., Popescu L.D., Ionescu I., Dovan D., Pencea C. Abdominal obesity in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2008. 51(Suppl. 1). S335. doi: 10.1007/s00125-008-1117-6.
122. Scheja L., Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019, Sep. 15(9). 507-24. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6.
123. Cox A.R., Chernis N., Bader D.A., Saha P.K., Masschelein P.M., Felix J.B. et al. STAT1 dissociates adipose tissue inflammation from insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*. 2020, Dec. 69(12). 2630-41. doi: 10.2337/db20-0384.
124. Donath M.Y., Dalmás É., Sauter N.S., Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell. Metab*. 2013, Jun. 4. 17(6). 860-72. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.001.
125. Kim J.Y., Bacha F., Tfayli H., Michaliszyn S.F., Yousuf S., Arslanian S. Adipose tissue insulin resistance in youth on the spectrum from normal weight to obese and from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019, Feb. 42(2). 265-72. doi: 10.2337/dc18-1178.
126. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000, Apr. 6. 404(6778). 635-43. doi: 10.1038/35007508.
127. Harwood H.J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2012, Jul. 63(1). 57-75. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.12.010.
128. Almuraikhy S., Kafienah W., Bashah M., Diboun I., Jaganjac M., Al-Khelaifi F. et al. Interleukin-6 induces impairment in human subcutaneous adipogenesis in obesity-associated insulin resistance. *Diabetologia*. 2016, Nov. 59(11). 2406-16. doi: 10.1007/s00125-016-4031-3.
129. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004, Jun. 89(6). 2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
130. Trayhurn P., Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2006, Jul 29. 361(1471). 1237-49. doi: 10.1098/rstb.2006.1859.
131. Nolan J.J., Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012, Nov. 55(11). 2863-7. doi: 10.1007/s00125-012-2684-0.
132. Tron'ko N.D., Zak K.P. Obesity and diabetes mellitus. *Lik. Sprava*. 2013, Dec. (8). 3-21 (in Russian).

133. Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh.N., Wormser D., Gao P., Kaptoge S. et al.; Global B.M.I. Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016, Aug. 20. 388(10046). 776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
134. Boutens L., Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016, May. 59(5). 879-94. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9.
135. McLaughlin T., Abbasi F., Lamendola C., Liang L., Reaven G., Schaaf P., Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002, Dec. 3. 106(23). 2908-12. doi: 10.1161/01.cir.0000041046.32962.86.
136. Guarino D., Antonioli L., Fornai M., Pellegrini C., Blanzizzi C., Anselmino M. et al. Diabetes, obesity and inflammation: persistence of elevated IL-1b after bariatric surgery. In: Abstracts of the 53<sup>rd</sup> EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Lisbon, Portugal, 11-15 September 2017. *Diabetologia*. 2017. 60(Suppl. 1). 97. doi: 10.1007/s00125-017-4350-z.
137. Somm E., Cettour-Rose P., Asensio C., Charollais A., Klein M., Theander-Carrillo C. et al. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents. *Diabetologia*. 2006, Feb. 49(2). 387-93. doi: 10.1007/s00125-005-0046-x.
138. Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, May. 280(5). E745-51. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745.
139. De Carvalho M.H., Colaço A.L., Fortes Z.B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2006, Apr. 50(2). 304-12. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302006000200016.
140. Ryu O., Kim H., Shin D. Effects of exercise on inflammatory markers, insulin resistance, and arterial stiffness. *Diabetologia*. 2006. 49(Suppl. 1). 470.
141. Sumarac-Dumanovic M., Stevanovic D., Ljubic A., Jorga J., Simic M., Stamenkovic-Pejkovic D. et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2009, Jan. 33(1). 151-6. doi: 10.1038/ijo.2008.216.
142. Laouali N., Mancini F.R., Hajji-Louati M., El Fatouhi D., Balkau B., Boutron-Ruault M.C. et al. Dietary inflammatory index and type 2 diabetes risk in a prospective cohort of 70,991 women followed for 20 years: the mediating role of BMI. *Diabetologia*. 2019, Dec. 62(12). 2222-32. doi: 10.1007/s00125-019-04972-0.
143. Formoso G., Baldassarre M.P.A., Taraborrelli M., D'Adamo M., Di Fulvio P., Di Pietro N. et al. Visceral fat reduction is associated with increased IL 10 levels in obese subjects that underwent caloric restriction. *Diabetologia*. 2010. 53(Suppl. 1). 783.
144. Campbell J.J., Hedrick J., Zlotnik A., Siani M.A., Thompson D.A., Butcher E.C. Chemokines and the arrest of lymphocytes rolling under flow conditions. *Science*. 1998, Jan. 16. 279(5349). 381-4. doi: 10.1126/science.279.5349.381.
145. Fernández-Real J.M., Pickup J.C. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012, Feb. 55(2). 273-8. doi: 10.1007/s00125-011-2387-y.
146. Mazurek T. Local epicardial adipose tissue inflammation is associated with serum insulin and insulin resistance in patients with advanced coronary artery disease. *Diabetologia*. 2004. 47(Suppl. 1). A-31.
147. Murdolo G., Hammarstedt A., Sandqvist M., Schmelz M., Herder C., Smith U., Jansson P.A. Monocyte chemoattractant protein-1 in subcutaneous abdominal adipose tissue: characterization of interstitial concentration and regulation of gene expression by insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, Jul. 92(7). 2688-95. doi: 10.1210/jc.2006-2814.
148. Ouwens D.M., Bekaeri M., Lapauw B., Lehr S., Hartwig S., Herzfeld de Wiza D. Sex steroid-induced changes in circulating monocyte chemoattractant protein-1 levels may contribute to metabolic dysfunction in obese men. In: Abstracts of the 48<sup>th</sup> EASD Annual Meeting: Berlin, Germany, 1-5 October 2012. *Diabetologia*. 2012. 55(Suppl. 1). A-654. doi: 10.1007/s00125-012-2688-9.
149. Fukami A., Adachi H., Yamagishi S-I. A strong association between serum level of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and insulin resistant syndrome. *Diabetologia*. 2007. 50(Suppl. 1). 166.
150. Nio Y., Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Funata M., Yamaguchi M. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipoatrophic diabetic A-ZIP transgenic mice. *Diabetologia*. 2012, Dec. 55(12). 3350-8. doi: 10.1007/s00125-012-2710-2.
151. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, Mar. 89(3). 980S-4S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788C.
152. Lönnqvist F., Nordfors L., Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J. Intern. Med.* 1999, Jun. 245(6). 643-52. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00493.x.
153. Scott E.M., Grant P.J. Neel revisited: the adipocyte, seasonality and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006, Jul. 49(7). 1462-6. doi: 10.1007/s00125-006-0280-x.
154. Winkler G., Baranyi E., Melczer Z. Role of TNF- $\alpha$  system and leptin in insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabetologia*. 2000. 43(Suppl. 1). A-172.
155. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006, Dec. 14. 444(7121). 860-7. doi: 10.1038/nature05485.
156. Dalmás E., Venticlef N., Caer C., Poitou C., Cremer I., Aron-Wisniewsky J. et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 $\beta$ -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014, Jun. 63(6). 1966-77. doi: 10.2337/db13-1511.
157. Hoffstedt J., Andersson D.P., Eriksson Hogling D., Theorell J., Näslund E., Thorell A., Ehrlund A. et al. Long-term protective changes in adipose tissue after gastric bypass. *Diabetes Care*. 2017, Jan. 40(1). 77-84. doi: 10.2337/dc16-1072.
158. Top C., Uslu S.A., Onde M.E. The relationship between body surface area and insulin resistance, serum IL-6 levels in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes*. 2009. 1(Suppl. 1). A167-8.
159. Seyhan A., Nunez-Lopez Yu., Garufi G. Differences in serum cytokine concentrations in lean and obese individuals with pre-diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015. 64(Suppl. 1). A-472.
160. Ellingsgaard H., Seelig E., Timper K., Coslovsky M., Soedlerlund L., Lyngbaek M.P. et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2020, Feb. 63(2). 362-73. doi: 10.1007/s00125-019-05045-y.
161. Grosz A., Nagy E., Halmos T. Inflammatory parameters in type 2 diabetics and in the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2006. 49(Suppl. 1). 446.

162. Monroy A., Kamath S., Chavez A.O., Centonze V.E., Veerasamy M., Barrentine A. et al. Impaired regulation of the TNF- $\alpha$  converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans. *Diabetologia*. 2009, Oct. 52(10). 2169-81. doi: 10.1007/s00125-009-1451-3.
163. Aas A.-M., Seljeflot I., Birkeland K.I. Effects of lifestyle intervention and insulin treatment on PAI-1, Hs-CRP and TNF- $\alpha$  levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004. 47(Suppl. 1). A-295.
164. Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M., Zurakowski A. Serum concentrations of TNF- $\alpha$  and soluble TNF- $\alpha$  receptors in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Nov. 24(11). 1392-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0801398.
165. de Carvalho M.H., Colaço A.L., Fortes Z.B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2006, Apr. 50(2). 304-12. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302006000200016.
166. Nikolajczyk B.S., Zhu M., Blanche I.P., Nicholas C., Douglas A. Lauffenburger, Marie E. McDonnell et al. An inflammatory T-cell signature predicts obesity-associated type2 diabetes. *Diabetes*. 2015. 64(Suppl. 1). A.62 234.
167. Baig S., Rizj E.P., Shabeer M., Teo Y., Wee S.Y., Mok S.F. et al. Acute meal challenge and modulation of postprandial immune metabolic response in peripheral blood mononuclear cells, in lean, insulin sensitive and obese, insulin resistant Chinese. *Diabetes*. 2015. 64(Suppl. 1). A-467. 1805 p.
168. Chang Y., Piao S.L., Gao S., Zheng D.M. [Regulatory effects of micronutrient complex on the expression of Th1 and Th2 cytokines in diabetic C57BL mice]. *Wei Sheng. Yan. Jiu.* 2005, Jan. 34(1). 64-6.
169. Erdmann J., Lippl F., Wagenpfeil S., Schusdziaara V. Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005, May. 54(5). 1371-8. doi: 10.2337/diabetes. 54.5.1371.
170. Zimmet P.Z., Magliano D.J., De Courten B. Cytokines, advanced glycation end-products, leptin, adiponectin and diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia*. 2008. 51(Suppl. 1). S86.
171. Lilja M., Rolandsson O., Norberg M. Leptin independently predicts diabetes in Swedish men. *Diabetologia*. 2010. 53(Suppl. 1). A-394.
172. Kautzky-Willer A., Pacini G., Tura A., Biegelmayer C., Schneider B., Ludvik B. et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia*. 2001, Feb. 44(2). 164-72. doi: 10.1007/s001250051595.
173. Kim S.G., Ryu O.H., Kim H.Y., Lee K.W., Seo J.A., Kim N.H. et al. Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2006, Mar. 154(3). 433-40. doi: 10.1530/eje.1.02100.
174. Kim J.Y., Ahn S.V., Yoon J.H., Koh S.B., Yoon J., Yoo B.S. et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes Care*. 2013, Jun. 36(6). 1547-53. doi: 10.2337/dc12-0223.
175. Krusinova E., Wohl P., Fejfarova V. Effect of acute hyperinsulinaemia on plasma concentrations of selected cytokine antagonists in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004. 47(Suppl. 1). A-461.
176. Ong K.L., Tso A.W., Xu A., Law L.S., Li M., Wat N.M. et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5.4 years. *Diabetologia*. 2011, Oct. 54(10). 2552-60. doi: 10.1007/s00125-011-2227-0.
177. Silva-Nunes J., Duarte I., Veiga L. Should hypoadiponectinemia be included as a component of the metabolic syndrome. *J. Diabetes*. 2009. 1(Suppl. 1). A-172.
178. Menzaghi C., Trischitta V. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes*. 2018, Jan. 67(1). 12-22. doi: 10.2337/dbi17-0016. Erratum in: *Diabetes*. 2018 Dec. 67(12). 2710.
179. Schrieks I.C., Nozza A., Stähli B.E., Buse J.B., Henry R.R., Malmberg K. et al. Adiponectin, free fatty acids, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2018, Aug. 41(8). 1792. doi: 10.2337/dc18-0158.
180. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgwood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020, Jun. 19(6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
181. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020, Mar. 28. 395(10229). 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
182. Crouse A., Grimes T., Li P., Might M., Ovalle F., Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with Covid-19 and diabetes. *medRxiv*. 2020, Jul. 31. doi: 10.1101/2020.07.29.20164020.
183. Ugwuze C.V., Ezeokpo B.C., Nnolim B.I., Agim E.A., Anikpo N.C., Onyekachi K.E. COVID-19 and diabetes mellitus: The link and clinical implications. *Dubai Diabetes Endocrinol. J.* 2020. 26(2). 69-77. doi: 10.1159/000511354.
184. Varghese E., Samuel S.M., Liskova A., Kubatka P., Büßelberg D. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog.* 2021. 17(6). e1009634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009634>.

Получено/Received 04.10.2021

Рецензировано/Revised 02.11.2021

Принято в печать/Accepted 09.11.2021 ■

#### Information about authors

Zak Kostiantyn, MD, PhD, DSc, Prof., Leading Researcher, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 Popova Victoria, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Preventive Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4116-0671>  
 Orlenko Valeriya, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Scientific Advisory Department of Outpatient Care for Patients with Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>  
 Furmanova O.V., Chief Physician of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, fellow of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.



K.P. Zak, V.V. Popova, V.L. Orlenko, O.V. Furmanova, N.D. Tronko

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the level of overweight/obesity (literature review and own data)

**Abstract.** The paper analyzes the current literature data and the results of our own researches concerning the state of the cytokine network: pro- and anti-inflammatory cytokines (interleukin (IL) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 and tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ ),  $\alpha$ - and  $\beta$ -chemokines, including IL-8 and IL-16, as well as adipokines (leptin and adiponectin) in the peripheral blood of patients with type 2 diabetes (T2D) with normal and increased body weight/obesity. It has been shown that patients with T2D are characterized by an increased content of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-17, TNF $\alpha$ ),  $\alpha$ - and  $\beta$ -chemokines in the peripheral blood, including IL-8 and IL-16, as well as leptin with a decrease in adiponectin content. In lean patients (with body mass index (BMI) < 25.5 kg/m<sup>2</sup>) compared to lean normoglycemic individuals from the control group (BMI < 25.5 kg/m<sup>2</sup>), there is a small but significant increase in IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF $\alpha$  and leptin, which, as BMI increases, significantly increases in severe obesity (BMI > 30.0 kg/m<sup>2</sup>), especially in obese women (BMI > 35.0 kg/m<sup>2</sup>). Similarly, an increase in proinflammatory cytokines is observed in

normoglycemic people, but not as significant as in T2D. Less clear data were obtained when during determination of the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10, which is explained by a significant polymorphism of their genes, and both protective and compensatory effects on pro-inflammatory cytokine rise. In T2D patients, especially those with obesity, there is an increase in the leptin level and a decrease in the adiponectin content. The severity of the course and the percentage of mortality are closely associated with the BMI of patients. The effectiveness of the fight against an increase in the incidence of T2D should be primarily aimed at preventing obesity, and in case of already developed T2D — at reducing concomitant obesity. The analysis of the data presented also suggests that a sharp increase in the content of pro-inflammatory cytokines (so called cytokine storm) observed in patients with T2D and obesity infected with COVID-19, is a consequence of the summation and potentiation of already existing inflammatory process.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; immunity; cytokines; COVID-19

Зак К.П., Попова В.В., Орленко В.Л., Фурманова О.В., Тронько М.Д.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

### Цитокіни у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від величини надлишкової маси тіла/ожиріння (аналіз літератури та власних досліджень)

**Резюме.** У роботі наведено аналіз сучасних даних літератури та результати власних досліджень щодо стану цитокінової мережі: про- та антизапальних цитокінів (інтерлейкіни (ІЛ) 1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 та фактор некрозу пухлини альфа — ФНО $\alpha$ ),  $\alpha$ - та  $\beta$ -хемокінів, у тому числі ІЛ-8 та ІЛ-16, а також адипокінів (лептин та адипонектин) у периферичній крові хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) з нормальною та підвищеною масою тіла/ожирінням. Показано, що для хворих на ЦД-2 характерний підвищений вміст у периферичній крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП $\alpha$ ) та  $\alpha$ - і  $\beta$ -хемокінів, у тому числі ІЛ-8 та ІЛ-16, а також лептину при зниженні вмісту адипонектину. У худих хворих (індекс маси тіла (ІМТ) < 25,5 кг/м<sup>2</sup>) порівняно з худими нормоглікемічними особами контрольної групи (ІМТ < 25,5 кг/м<sup>2</sup>) відзначається невелике, але вірогідне підвищення ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП $\alpha$  та лептину, що в міру збільшення ІМТ значно зростає при вираженому ожирінні (ІМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>), особливо у гладких жінок (ІМТ > 35,0 кг/м<sup>2</sup>). Аналогічно збільшення вмісту прозапальних цитокінів спостерігається і в нормоглі-

кемічних людей, але не таке значне, як при ЦД-2. Менш чіткі дані були отримані при визначенні протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10, що пояснюється значним поліморфізмом їх генів, як захисною, так і компенсаторною відповіддю на підйом рівня прозапальних цитокінів. У хворих на ЦД-2, особливо з ожирінням, спостерігається підвищений рівень лептину зі зниженням рівня адипонектину. Тяжкість перебігу та відсоток смертності тісно асоційовані з величиною ІМТ хворих. Боротьба зі збільшенням частоти захворюваності на ЦД-2 повинна бути в першу чергу спрямована на профілактику ожиріння, а при вже розвиненому захворюванні на ЦД-2 — на зниження супутнього ожиріння. Аналіз даних наводить також на думку, що різке підвищення вмісту прозапальних цитокінів («цитокіновий шторм»), що спостерігається у хворих на ЦД-2 та ожиріння, інфікованих COVID-19, є наслідком підсумовування та потенціювання вже наявного раніше запального процесу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; імунітет; цитокіни; COVID-19

## Фактори прогнозу прогресування діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу за даними тривалого моніторингу глікемії

**Резюме. Актуальність.** Поряд зі зростанням захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу збільшується кількість хворих з тяжкими хронічними ускладненнями. Діабетична хвороба нирок (ДХН) посідає провідне місце серед причин смерті цих хворих після серцево-судинних захворювань. **Мета дослідження:** спрогнозувати прогресування ДХН у хворих на ЦД 2-го типу залежно від варіабельності глікемії (ВГ) за даними тривалого моніторингу глікемії. **Матеріали та методи.** Обстежені 53 пацієнти з ЦД 2-го типу віком 57,0 (51,0; 64,0) року із середньою тривалістю захворювання 9,0 (6,0; 13,0) року. Лабораторне дослідження включало визначення глікованого гемоглобіну, креатиніну крові, альбумінурії (АУ), швидкості клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI. Визначення ВГ відбувалось за допомогою системи iPro2 GMS. Враховували максимальне, мінімальне значення глікемії та стандартне відхилення (SD) глікемії. Прогнозування прогресування ДХН залежно від варіабельності глікемії встановлювалось із застосуванням множинного регресійного аналізу з використанням покрокового методу. **Результати.** ДХН відзначалася у 41,51 % обстежених хворих. За даними регресійного аналізу винайдено рівняння лінійної багатофакторної регресії для опису залежності рівня АУ від показників ВГ,  $F = 10,39$  ( $p < 0,001$ ). Варіативність АУ на 36,7 % обумовлена мінімальним рівнем глікемії та SD глікемії — коефіцієнт множинної кореляції  $R = 0,6372$ , коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,4060$ , скоригований  $R^2 = 0,3670$ . Парціальний коефіцієнт кореляції між АУ та SD глікемії  $r = 0,25$  ( $p = 0,027$ ); між АУ та мінімальним рівнем глюкози  $r = 0,31$  ( $p = 0,005$ ). **Висновки.** За результатами кореляційного аналізу встановлено вірогідний вплив ВГ, а також значення мінімального рівня глікемії на рівень АУ. Статистично доведено, що високі коливання глікемії повинні розглядатися як фактор прогнозу прогресування ДХН у хворих на ЦД 2-го типу. Із застосуванням регресійного аналізу розроблено математичну модель прогресування ДХН на основі показників ВГ для хворих на ЦД 2-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; діабетична хвороба нирок; варіабельність глікемії; прогнозування

### Вступ

Діабетична хвороба нирок (ДХН) є провідною причиною розвитку хронічної хвороби нирок і становить до 50 % усіх випадків виникнення термінальної ниркової недостатності. Ураження нирок нерозривно пов'язане з розвитком серцево-судинних ускладнень та асоціюється з підвищеною смертністю у хворих на цукровий діабет (ЦД) [1]. Тривала гіперглікемія призводить до специфічного ураження нирок через низку патологіч-

них механізмів, а саме: утворення кінцевих продуктів глікації, окиснювального стресу, гіпоксії, метаболічних та енергетичних порушень, надмірної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, продукції прозапальних факторів, що спричиняє апоптоз клітин ендотелію, гіпоксію та фіброз. Наслідком такого комплексного патологічного впливу є формування структурних змін нирок, включаючи ниркову гіпертрофію, розширення мезангіального матриксу, потовщення та

підвищення проникності базальної мембрани клубочків [2]. Екскреція альбуміну на сьогодні залишається основним методом оцінки ушкодження ниркових клубочків і визначення стадії прогресування мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД [3].

Загалом, окрім гіперглікемії, ступінь та швидкість розвитку судинних ускладнень при ЦД 2-го типу також обумовлюються й іншими факторами, а саме генетичною схильністю та наявністю таких станів, як артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність та дисліпідемія [4]. Проте за результатами фундаментальних досліджень United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) та The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) доведено, що саме тривалий інтенсивний глікемічний контроль знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу [5, 6]. Відповідно до рекомендацій Американської діабетологічної асоціації (ADA) визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) є основним методом оцінки глікемічного контролю в клінічній практиці з доведеним вірогідним прогностичним значенням щодо розвитку хронічних діабетичних ускладнень [7]. Однак цей показник має низку недоліків, основним з яких є неможливість оцінити динамічну дисглікемію та невірогідність в разі частих гіпоглікемічних епізодів [8, 9]. У таких випадках ADA зазначає, що застосування системи тривалого моніторингу глікемії (ТМГ) є найкращим методом визначення стану вуглеводного обміну [7].

Враховуючи обмеженість інформативності HbA1c, все більше досліджень демонструють значущість визначення варіабельності глікемії (ВГ) як вагомшого показника контролю ЦД, оскільки доведено негативний вплив високих коливань глікемії на формування та прогресування як макро-, так і мікросудинних діабетичних ускладнень [10, 11].

**Мета:** спрогнозувати прогресування діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від варіабельності глікемії за даними тривалого моніторингу глікемії.

Матеріали та методи

Діагноз ЦД 2-го типу верифікували відповідно до діагностичних критеріїв ADA 2021 року та уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної

(спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу» № 1118 від 21.12.2012 [7, 12].

Критерії включення: хворі на ЦД 2-го типу віком ≥ 18 років з HbA1c < 10 % за умови підписання добровільної інформованої згоди.

Критерії виключення: відмова пацієнта, гострі діабетичні ускладнення на момент включення, вторинний ЦД, індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²; залізодефіцитна анемія; гемоглобінопатія; гемотрансфузії протягом останніх шести місяців; неконтрольована артеріальна гіпертензія; період загострення супутньої хронічної патології; гострі соматичні захворювання; безсимптомна бактеріурія; вроджені вади нирок; хронічні захворювання нирок недіабетичного походження; онкологічні захворювання тривалістю до п'яти років від повного курсу терапії; вагітність; лактація.

Лабораторне обстеження включало визначення рівня HbA1c (%), креатиніну плазми крові (мкмоль/л) та рівня екскреції альбуміну сечі (АУ) (мг/л) за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «SAPPHIRE 400» (Tokio Boeki, Японія, 2009). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13].

Для визначення змін глікемії протягом доби застосовували ТМГ за допомогою системи iPro2 GMS (Medtronic MiniMed, США) з обробкою отриманих даних програмним забезпеченням CareLink iPro™. Межі вимірювання рівня глюкози цим методом становлять від 2,2 до 22,2 ммоль/л. Гіпоглікемією вважався епізод зниження рівня глюкози крові < 3,9 ммоль/л [7]. Бралась до уваги максимальний рівень глікемії (Гмакс.), мінімальний рівень глікемії (Гмін.). Для визначення ВГ використовували стандартне відхилення (SD) глікемії.

Усіма пацієнтами було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при Дніпровському державному медичному університеті (протокол № 7 від 22.10.2020) здійснювалося дослідження з дотриманням усіх морально-етичних принципів з урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та Statistica 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA). Розподіл переважно всіх кількісних змінних не відповідав нормальному закону, тому для опису центральної тенденції безперервних даних використовували медіану та інтерквартильний розмах Me (25 %; 75 %). Для описання якісних ознак розраховувалися відносні (%) величини [14]. Після перетворення первинних даних за методом Бокса — Кокса для отримання нормального розподілу змінних проводився лінійний багатофакторний регресійний аналіз з визначенням парціальних коефіцієнтів кореляції (r), коефіцієнтів множинної кореляції (R) та коефіцієнтів детермінації (R²).

Таблиця 1. Показники глікемії та функції нирок обстежених хворих на ЦД 2-го типу (медіана та інтерквартильний розмах Me (25 %; 75 %))

| Показник             | Хворі на ЦД 2-го типу (n = 53) |
|----------------------|--------------------------------|
| HbA1c, %             | 8,5 (6,9; 9,5)                 |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м²   | 71,5 (63,5; 86,5)              |
| АУ, мг/л             | 35,7 (16; 76,2)                |
| SD глікемії, ммоль/л | 2,6 (1,9; 3,4)                 |
| Гмін., ммоль/л       | 4,5 (3,7; 6,1)                 |
| Гмакс., ммоль/л      | 12,4 (11; 14,9)                |



## Результати

Відповідно до критеріїв включення/виключення було обстежено 53 хворих на ЦД 2-го типу, серед яких: чоловіків — 29 (54,72 %), жінок — 24 (45,28 %). Середній вік хворих — 57,0 (51,0; 64,0) року. Тривалість ЦД 2-го типу — 9,0 (6,0; 13,0) року. ІМТ — 29,4 (28,1; 31,8) кг/м<sup>2</sup>. ДХН діагностована у 41,51 % обстежених хворих.

Показники глікемії та функції нирок у обстежених хворих наведені в табл. 1.

Усі хворі перебували на комбінованій цукрознижувальній терапії: бігуаніди — 96,23 %, похідні сульфонілсечовини — 30,19 %, тiazолідиніони — 3,77 %, інгібітори дипептидилпептидази 4, аналоги людського глюкагоноподібного пептиду 1 — 3,77 %, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу — 16,98 %, аналоги інсуліну тривалої дії — 15,09 %, інсулін людини середньої тривалості дії — 16,98 %.

Для математичного описання залежності АУ (мг/л) обстежених хворих на ЦД 2-го типу, враховуючи те, що розподіл АУ не описувався законом нормального розподілу, було проведено перетворення первинних даних за методом Бокса — Кокса для отримання нормального розподілу змінних, що підлягали подальшому аналізу.

З метою виявлення характеру впливу рівня глікемії на АУ було проведено множинний регресійний аналіз з використанням покрокового методу. Залежною (результуючою) змінною виступала АУ, як можливі предиктори (факторні змінні) розглядалися показники рівня глікемії в обстежених хворих на ЦД 2-го типу. Визначено наявність залежності АУ (мг/л) обстежених хворих на ЦД 2-го типу від Гмін. та SD глікемії (рис. 1, табл. 2).

Для описання виявленої залежності використовувалося рівняння множинної лінійної регресії:

$$Y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n,$$

де  $Y$  — прогнозоване значення залежної змінної;  $a$  — вільний член рівняння;  $b_{1-n}$  — вагові значення предикторної змінної у рівнянні (коефіцієнти регресії, бета-ваги);  $X_{1-n}$  — предикторні змінні, за допомогою яких можна розрахувати відповідне значення  $Y$ .

За даними регресійного аналізу, модель залежності рівня АУ від показників глікемії можна виразити рівнянням лінійної багатофакторної регресії:

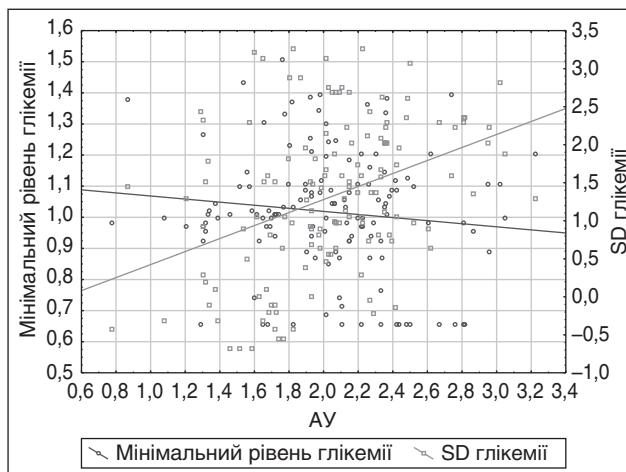
$$Y = 2,492 + 0,812 \times X_1 + 0,347 \times X_2,$$

де  $Y$  — АУ; 2,492 — вільний член рівняння;  $X_1$  — Гмін.;  $X_2$  — SD глікемії.

**Таблиця 2. Результати множинного регресійного аналізу впливу показників глікемії на рівень АУ в обстежених хворих на ЦД 2-го типу**

| Показник              | b*     | Похибка b* | b      | Похибка b | t      | p     |
|-----------------------|--------|------------|--------|-----------|--------|-------|
| Вільний член рівняння |        |            | 2,492  | 1,094     | 2,277  | 0,026 |
| HbA1c                 | -0,134 | 0,12       | -0,15  | 0,134     | -1,12  | 0,266 |
| SD глікемії           | 0,551  | 0,245      | 0,347  | 0,154     | 2,249  | 0,027 |
| Гмін.                 | 0,726  | 0,253      | 0,812  | 0,283     | 2,872  | 0,005 |
| Гмакс.                | -0,836 | 0,66       | -1,301 | 1,026     | -1,268 | 0,209 |

**Примітки:** b\* — стандартизовані регресійні коефіцієнти; b — звичайні регресійні коефіцієнти; t — критерій коефіцієнта рівняння регресії.



**Рисунок 1. Зв'язок між АУ (мг/л) та показниками глікемії в обстежених хворих на ЦД 2-го типу (за перетвореними даними)**

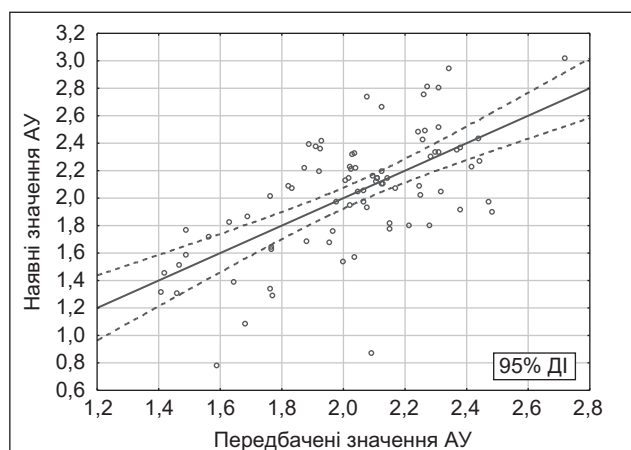
Стандартизовані регресійні коефіцієнти  $b$  дозволяють порівнювати відносний внесок кожної незалежної змінної у прогноз АУ. Як видно з табл. 1, SD глікемії є більш вагомим чинником для зміни АУ порівняно з Гмін.

Відповідно до отриманих даних, внесок HbA1c та Гмакс. не має статистично значущого впливу ( $p > 0,05$ ) на результат і не може враховуватися у моделі.

Згідно з отриманою регресійною моделлю, варіативність АУ на 36,7 % обумовлена Гмін. та SD глікемії — коефіцієнт множинної кореляції  $R = 0,6372$ , коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,4060$ , скоригований  $R^2 = 0,3670$ . Решта відсотків змінних  $Y$  пояснюються чинниками, які не враховувалися у моделі.

Перевірка валідності рівняння регресії здійснювалася за допомогою F-критерію Фішера та аналізу залишків. За результатами дослідження  $F = 10,39$  ( $p < 0,001$ ), отже, модель можна вважати статистично значущою. Оцінка якості рівняння регресії за допомогою середньої помилки апроксимації (стандартної похибки оцінки середнього відхилення розрахункових значень від фактичних) показала, що помилка апроксимації становить 3,5 %, що не перевищує 5 % та є допустимою величиною.

У середньому розраховані за рівнянням значення АУ відхиляються від фактичних несуттєво, що підтверджується діаграмою розсіювання між передбаченими і наявними значеннями залежної змінної (рис. 2).



**Рисунок 2. Залежність між передбаченими і наявними значеннями залежної змінної АУ (95% довірчий інтервал)**

Оцінка тісноти зв'язків проводилася за допомогою розрахунку парціальних (очищеного від впливу інших ознак) коефіцієнтів кореляції. Парціальний коефіцієнт кореляції між АУ та SD глікемії становив  $r = 0,25$  ( $p = 0,027$ ); між АУ та мінімальним рівнем глюкози —  $r = 0,31$  ( $p = 0,005$ ).

Таким чином, нами визначено вірогідну перевагу визначення ВГ та рівня Гмін. порівняно з HbA1c для прогнозування прогресування ДХН у хворих на ЦД 2-го типу.

## Обговорення

Запобігання прогресуванню ДХН обумовлюється раннім виявленням та своєчасним лікуванням ускладнення, проте вирішальне значення має оптимальний глікемічний контроль [15, 16]. HbA1c не є досконалим показником контролю вуглеводного обміну, а інші доступні глікемічні біомаркери (фруктозамін, HbA1c, 1,5-ангідроглюцитол) мають обмеження і, за даними літератури, не інформативні при розвитку ДХН [17–19]. Тому саме оцінка рівня глікемії та глікемічної мінливості, використовуючи системи ТМГ, є кращим методом оцінки компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений ДХН [20–23].

Розроблена нами математична модель прогнозування ДХН від ВГ у хворих на ЦД 2-го типу може бути використана в рутинній клінічній практиці ендокринологів, оскільки вона дозволяє використовувати дані глікемічного профілю, отримані шляхом самоконтролю глікемії індивідуальним глюкометром.

## Висновки

За результатами кореляційного аналізу встановлено вірогідний вплив варіабельності глікемії, а також значення мінімального рівня глікемії на рівень альбумінурії.

Статистично доведено, що високі коливання глікемії (SD) повинні розглядатися як фактор прогнозу прогресування діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Із застосуванням регресійного аналізу розроблено математичну модель прогресування діабетичної хвороби нирок на основі показників варіабельності глікемії для хворих на цукровий діабет 2-го типу,  $F = 10,39$  ( $p < 0,001$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Роботу виконано в рамках планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри ендокринології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностики, ведення та принципів лікування пацієнтів з ендокринними захворюваннями в поєднанні з коморбідною патологією», державний реєстраційний номер 0120U102829.

**Інформація про внесок кожного автора:** *Мошенець Катерина Іванівна* — збір, обробка, аналіз отриманих даних, написання тексту; *Перцева Наталія Олегівна* — концепція та дизайн дослідження.

## Список літератури

1. Sgao M.K., Gnudi L. *Diabetic Nephropathy: An Overview. Methods Mol. Biol.* 2020. 2067. 3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8\_1.
2. A/L B Vasanth Rao V.R., Tan S.H., Candasamy M., Bhatamisra S.K. *Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. Diabetes Metab. Syndr.* 2019 Jan-Feb. 13(1). 754-762. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054.
3. Papadopoulou-Marketou N., Kanaka-Gantenbein C., Marketos N., Chrousos G.P., Papassotiropoulos I. *Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017 Aug. 54(5). 326-342. doi: 10.1080/10408363.2017.1377682.
4. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 Feb. 14(2). 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
5. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S. et al. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet.* 2007 Sep 8. 370(9590). 829-40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
6. King P., Peacock I., Donnelly R. *The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999 Nov. 48(5). 643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x. PMID: 10594464; PMCID: PMC2014359.
7. American Diabetes Association. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care.* 2021 Jan. 44(Suppl. 1). S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
8. Raghavan S., Vassy J.L., Ho Y.L., Song R.J., Gagnon D.R., Cho K., Wilson P.W.F., Phillips L.S. *Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. J. Am. Heart Assoc.* 2019 Feb 19. 8(4). E011295. doi: 10.1161/JAHA.118.011295.
9. Lin Y.H., Huang Y.Y., Chen H.Y., Hsieh S.H., Sun J.H., Chen S.T., Lin C.H. *Impact of Carbohydrate on Glucose Variability in Patients with Type 1 Diabetes Assessed Through Professional Continuous Glucose Monitoring: A Retrospective Study. Diabetes Ther.* 2019 Dec. 10(6). 2289-2304. doi: 10.1007/s13300-019-00707-x.
10. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. *Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. Arterial Hypertension (Poland).* 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012

11. Sakamoto M. Type 2 diabetes and glycemic variability: various parameters in clinical practice. *J. Clin. Med. Res.* 2018. 10(10). 737-42. doi: 10.14740/jocmr3556w.
12. Order of HM Ukraine from 21.12.2012 N 1118. The unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) medical care. Type 2 diabetes mellitus. Kyiv, 2012. 115 p. (in Ukrainian).
13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3<sup>rd</sup>, Feldman H.I., Kusek J.W. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009 May 5. 150(9). 604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
14. Taub P.J., Westheimer E. Biostatistics. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009 Aug. 124(2). 200e-208e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181ad-dcd9. PMID: 19644245.
15. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technol. Ther.* 2018 Jun. 20(S2). S25-S215. doi: 10.1089/dia.2018.0092.
16. Viazzi F., Russo G.T., Ceriello A. et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J. Nephrol.* 2019 Aug. 32(4). 517-525. doi: 10.1007/s40620-018-00561-3.
17. Subramanian S., Hirsch I.B. Diabetic Kidney Disease: Is There a Role for Glycemic Variability? *Curr. Diab. Rep.* 2018 Feb 15. 18(3). 13. doi: 10.1007/s11892-018-0979-3.
18. Hissa M.R.N., Hissa P.N.G., Guimarães S.B., Hissa M.N. Use of continuous glucose monitoring system in patients with type 2 mellitus diabetic during hemodialysis treatment. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021 Oct 9. 13(1). 104. doi: 10.1186/s13098-021-00722-8.
19. Ceriello A., De Cosmo S., Rossi M.C. et al. Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017 Nov. 19(11). 1570-1578. doi: 10.1111/dom.12976.
20. Yeoh E., Lim B.K., Fun S. et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose versus retrospective continuous glucose monitoring in improving glycaemic control in diabetic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Mar. 23(3). 264-268. doi: 10.1111/nep.12978.
21. Tsaryk I.O., Pashkovska N.V. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(2). 116-120. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565
22. Chan C.L., Pyle L., Kelsey M.M. et al. Alternate glycemic markers reflect glycemic variability in continuous glucose monitoring in youth with prediabetes and type 2 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2017 Nov. 18(7). 629-636. doi: 10.1111/pedi.12475.
23. Breyton A.E., Lambert-Porcheron S., Laville M., Vinoy S., Nazare J.A. CGMS and Glycemic Variability, Relevance in Clinical Research to Evaluate Interventions in T2D, a Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 9. 12. 666008. doi: 10.3389/fendo.2021.666008.

Отримано/Received 23.09.2021

Рецензовано/Revised 29.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.11.2021 ■

#### Information about authors

Kateryna Moshenets, MD, PhD, Assistant at the Department of endocrinology DSMU, Separated structural subdivision "University Clinic" of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; phone: +38 (050) 971-94-88; <https://orcid.org/0000-0002-9953-0081>

Natalia Pertseva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of endocrinology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: npertseva@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5828-6270>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

**Information about funding.** The work was performed as a part of the planned complex research work at the Department of Endocrinology of Dnipro State Medical University "Improving the diagnosis, management and principles of treatment of patients with endocrine diseases associated with comorbid pathology", state registration number 0120U102829.

**Information about the contribution of each author:** Moshenets Kateryna Ivanivna — collection, processing, analysis of the received data, writing the text; Pertseva Natalia Olehivna — concept and design of the research.

K.I. Moshenets, N.O. Pertseva

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Factors predicting the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients using continuous glucose monitoring

**Abstract. Background.** An increase in the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) is accompanied by an increase in the number of patients with severe chronic complications. Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of death in these patients after cardiovascular diseases. The purpose was to predict the progression of DKD in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the glucose variability (GV) measured by continuous glucose monitoring. **Materials and methods.** We examined 53 type 2 DM patients aged 57.0 (51.0; 64.0) years with an average disease duration of 9.0 (6.0; 13.0) years. The laboratory examination included determination of glycated hemoglobin, blood creatinine, albuminuria (AU), glomerular filtration rate (GFR) according to CKD-EPI equation. GV was measured by iPro2 GMS system. The maximum and minimum blood glucose levels and standard deviation (SD) of glycemia were considered. The role of GV in predicting DKD progression has been established using stepwise multiple regression analysis. **Results.** DKD was detected in 41.51 % of patients. In regression

analysis, we created a linear multiple regression equation to describe the dependence of AU on the GV,  $F = 10.39$  ( $p < 0.001$ ). The variability of AU by 36.7 % is due to the minimum level of glycemia and SD of glycemia — multiple correlation coefficient  $R$  is 0.6372, the coefficient of determination  $R^2$  is 0.4060, adjusted  $R^2$  is 0.3670. Partial coefficient of correlation between AU and SD of glycemia,  $r = 0.25$  ( $p = 0.027$ ); between AU and the minimum blood glucose level,  $r = 0.31$  ( $p = 0.005$ ). **Conclusions.** According to the results of correlation analysis, a significant effect of GV, as well as the value of minimum blood glucose level on AU was established. It is statistically proved that high fluctuations of glycemia (SD) should be considered as a factor predicting the progression of DKD in type 2 DM patients. Using regression analysis, a mathematical model of DKD progression in type 2 DM patients was developed based on GV parameters.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; glucose variability; prognosis



## Relation between the vitamin D status and the occurrence and severity of thyroid malignancy

**Abstract. Background.** In spite of large volume of data linking vitamin D with cardiovascular morbidity, autoimmunity, cancer, and virtually every organ system, vitamin D and thyroid is a lesser-known aspect of vitamin D in clinical practice. The association between vitamin D deficiency and thyroid cancer is controversial. Some studies have demonstrated that higher serum vitamin D levels might protect against thyroid cancer, whereas others have not, or have even indicated the opposite to be the case. This review intends to highlight the current literature on the impact of vitamin D status on thyroid cancer. **Materials and methods.** References for this review were identified through searches of PubMed for articles published to from 2005 to June 2021 using the terms “thyroid cancer” and “vitamin D”. **Results.** A large volume of medical literature is available from observational studies linking vitamin D with thyroid cancer. Data from interventional studies documenting beneficial effects of vitamin D on thyroid autoimmunity is also available, but lesser than that from observational studies. Short-term high dose oral vitamin D supplementation reduces TPOAb titers. Certain vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism have been linked to increased occurrence of autoimmune thyroid disorders. Vitamin D deficiency, decreased circulating calcitriol has been linked to increased thyroid cancer. Certain VDR gene polymorphisms have been linked with increased as well as decreased occurrence of thyroid cancer. Data is scant on use of vitamin D and its analogues for treating thyroid cancer. The results suggest that Vitamin D deficiency may have value as a negative prognostic indicator in papillary thyroid cancer and that pre-operative laboratory evaluation may be less useful. This is important because Vitamin D deficiency is modifiable. **Conclusions.** In spite of large volume of medical literature from observational studies linking vitamin D with thyroid cancer, meaningful concrete clinical data on impact of vitamin D supplementation on hard clinical end points in these disorders is lacking, and should be the primary area of research in the next decade. **Keywords:** thyroid cancer; 25-Hydroxyvitamin D; vitamin D deficiency

### Introduction

The last two decades have seen an exponential increase in medical literature (basic, translational and clinical studies) linking Vitamin D to various organ systems in the body. Apart from the classical and well known impact of vitamin D on bone and muscle health [1] vitamin D is believed to have a beneficial effect on endothelial dysfunction (microalbuminuria) [2], cardiovascular function and events, insulin resistance [3], diabetes prevention, better immune function and response to anti-tubercular therapy in patients with tuberculosis, immune-modulatory effects in patients with

autoimmune disorders (lupus, rheumatoid arthritis), prevention and remission of multiple sclerosis, better response to immunotherapy in patients post organ transplantation, gonadal function, among the growing list of pleiotropic effects of vitamin D [4]. The reason for this role of vitamin D is perhaps because vitamin D receptor (VDR) is virtually expressed in every tissue and organ system of the body [5]. Vitamin D mediates its effect through VDR and activation of VDR-responsive genes. This review intends to highlight the current literature on the impact of vitamin D status on thyroid cancer.

Thyroid cancer is the most common cancer in endocrine system worldwide. Based on recent data, thyroid cancer is the fifth most common cancer in women. This malignancy accounts for 1.3 % of cancer diagnosis with 0.5 % of cancer-related mortalities each year. Thyroid cancers include undifferentiated cancers with high mortality, such as anaplastic cancers and differentiated cancers with good prognosis such as papillary thyroid carcinoma and follicular cancer. Differentiated thyroid cancers consists more than 90 % of all thyroid cancers [6–8].

In recent years incidence of thyroid cancer has increased around the world [9]. The fact that the increased incidence of thyroid cancer is caused by the increase in the use of tools such as thyroid sonography or other imaging techniques, or the incidence of thyroid cancer has actually increased for unknown reasons, is not clear. In addition to the increased incidence of small cancers diagnosed during sonography, large cancer incidence has also increased. Despite the early detection of thyroid cancer, the related mortality has increased, too [10]. Therefore, other factors could be involved. Currently, the known risk factors for thyroid cancer are: a family history of thyroid cancer, history of head and neck radiation in childhood, exposure to ionizing radiation and the use of inadequate or excessive iodine. But none of these can explain the recent increase in the incidence of thyroid cancer. More recently, other factors such as chemical toxins, insulin resistance, obesity and diabetes, nutritional factors, and vitamin D deficiency, have been proposed as potential risk factors for thyroid cancer [11].

The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of breast, colon, prostate and pancreatic cancer has been suggested [12]. Association between vitamin D and thyroid cancer in humans is not clear, some previous articles have demonstrated the association between Vitamin D deficiency and thyroid cancer, while other studies have not shown such a relationship [13, 14]. However, studies on the effect of vitamin D on the thyroid cancer are limited.

**The aim of this study** was to investigate the relationship between serum levels of vitamin D and thyroid cancers and assess the role of this parameter as a potential new risk factor in the incidence of thyroid cancer.

## Materials and methods

References for this review were identified through searches of PubMed for articles published to from 1905 to August 2021 using the terms “thyroid” and “Vitamin D”. Databases including PubMed, Cochrane library, Sinomed, CNKI, and clinical trial register centers, were searched for case-control studies of vitamin D in thyroid cancer.

## Results

Vitamin D through VDR has both direct and indirect effects on cellular proliferation, differentiation, apoptosis, inflammation, invasion, angiogenesis, and metastasis [15]. Calcitriol increases the expression of cyclin dependent kinase inhibitors (CDKI), which have potent negative impact on cell proliferation. Vitamin D influences microRNA expression which also has an additional negative influence on cell growth and proliferation [16]. Calcitriol has been shown to inhibit the proliferation of thyroid cancer stem cells. Cal-

citriol reduced tumor size and prevented metastatic growth in SCID mice that were implanted with human thyroid follicular carcinoma-derived (WRO) cells [17]. VDR polymorphisms has been demonstrated to have an impact on vitamin D metabolism in thyroid tissue, which may modulate the anti-tumor effect of vitamin D in papillary thyroid cancer (PTC). VDR expression in human thyroid cancer cells has been linked to increased ECM protein-1 (ECM1) and type II trans-membrane serine protease 4 (TPMRSS4) expression, which are tissue markers of increased local invasion and metastasis [18], highlighting the potential role of vitamin D analogues in down regulating VDR and thus having a beneficial impact on thyroid cancer. Studies have shown that the efficacy of VDR agonist therapy to decrease viable thyroid cancer cell count depends on the FF FokI VDR genotype polymorphisms [19].

Lower circulating levels of calcitriol have been documented in patients with differentiated thyroid carcinoma [20]. In a study involving 212 patients with thyroid nodules, presence of vitamin D deficiency in the peroperative state was associated with higher occurrence of malignancy on post-operative histopathologic evaluation (75 % vs. 37.5 %) [21]. A significantly lower serum 25(OH)D was documented in 344 patients with PTC as compared to healthy controls [22]. In 548 women undergoing thyroidectomy for PTC, the pre-surgery serum 25(OH)D was significantly lower in patients with tumor diameter more than 1 cm and/or tumor metastasis [23]. In another study, serum calcitriol was significantly lower in 172 patients with differentiated thyroid carcinoma when compared to 321 healthy controls [24]. The same authors demonstrated an association between differentiated thyroid cancer and low 25(OH)D and calcitriol levels in certain CYP24A1 haplotypes [25].

A significant number of negative literatures are also available where they have found no relation between the vitamin D status and the occurrence and severity of thyroid malignancy. Preoperative serum 25(OH)D was not a predictor of disease aggressiveness or poor outcomes among 820 patients with PTC [26]. In another study involving 433 patients with thyroid nodules who underwent thyroidectomy, quartiles of serum 25(OH)D was not a predictor of malignancy or benign lesions [27]. Population screening of 5186 individuals revealed that serum 25(OH)D was not a predictor of malignancy in the general population [28]. In another study involving 177 patients with papillary thyroid cancer, it was not the vitamin D or adipocytokine status, but the occurrence of obesity, especially central obesity, which was the strongest predictor of malignancy [29].

The aim of next meta-analysis [30] was to investigate the association between vitamin D deficiency and thyroid cancer and propose that vitamin D deficiency is a risk factor for thyroid cancer. This was a meta-analysis of 14 articles of the association between vitamin D deficiency and thyroid cancer. A fixed-effect model was used to merge the standardized mean difference value of serum 25(OH)D levels. The pooled effect showed that the levels of serum 25(OH)D were lower in patients with thyroid cancer preoperatively than in the controls (–0.22; 95% confidence interval [CI] –0.36 to –0.09;  $P = 0.001$ ). There was no difference after thyroid cancer patients underwent thyroidectomy (–0.19; 95% CI

–0.47 to 0.10;  $P = 0.21$ ). A fixed-effect model was used to pool the odds ratio of thyroid cancer and vitamin D deficiency. It showed that the pooled odds ratio from six studies was 1.30 (95% CI 1.00–1.69;  $P = 0.05$ ). Subgroup analysis of 25(OH)D levels between different pathologic characteristics in patients with thyroid cancer was summarized, but no statistical differences were determined. Lower serum 25(OH)D levels were associated with increased risk for thyroid cancer. On the other hand, vitamin D deficiency may act as a risk factor for thyroid cancer.

As imaging technology improves and more thyroid nodules and malignancies are identified, it is important to recognize factors associated with malignancy and poor prognosis. Vitamin D has proven useful as a prognostic tool for other cancers and may be similarly useful in thyroid cancer. Other study [31] explores the relationship of vitamin D to PTC stage while accounting for socioeconomic covariates. The medical records of all patients who underwent thyroidectomy at one institution between 2000 and 2015 were reviewed. Subjects with non-papillary thyroid cancer pathology, prior malignancy, and without vitamin D levels were excluded. The remaining 334 patient records were examined for cancer stage, vitamin D levels, vitamin D deficiency listed in history, and demographic and comorbid factors. Vitamin D laboratory values showed no significant relationship to cancer stage ( $p = 0.871$ ), but patients with vitamin D deficiency documented in the medical record were more likely to have advanced disease (28.6 % versus 14.7 %;  $p = 0.028$ ). The patients with documented vitamin D deficiency also had lower 25(OH)D levels (21.5 ng/ml versus 26.5 ng/ml,  $p = 0.008$ ) and were more likely to be on vitamin D supplementation (92.6 % versus 41.8 %,  $p < 0.001$ ). The results suggest that vitamin D deficiency may have value as a negative prognostic indicator in PTC and that pre-operative laboratory evaluation may be less useful. This is important because vitamin D deficiency is modifiable.

A. Bains et al. [32] provided evidence from both clinical studies as well as molecular studies of metabolic targets, including VDR and activating enzymes exerting an effect on PTC tissue, which indicate that vitamin D may play a significant prognostic role in PTC.

Genetic polymorphisms of VDR, cytochrome P450, and factors, which modulate vitamin D metabolism, signaling and action, play an important role in the pathogenesis of different cancers including thyroid cancer [33]. Increased activity of vitamin D-inactivating CYP24A1 gene in PTC has been linked to increased tumor malignancy (mainly vascular invasion, lymph node metastasis, tumor size), suggesting that CYP24A1 may be directly involved in thyroid carcinogenesis [34]. Polymorphism of VDR of alleles AA and FF of the ApaI (rs7975232), FokI (rs10735810) and haplotype tABF are believed to confer protection from follicular thyroid carcinoma [35]. The haplotype tABF is believed to be associated with an increased FTC risk [36].

## Conclusions

To conclude, in spite of large volume of literature available linking vitamin D deficiency, VDR gene polymorphisms, calcitriol metabolism with thyroid cancer, there is scant data from interventional studies on the same, which

should be the major area for research in the next decade [37, 38]. However it must be realized that as of today, vitamin D should not be considered as a panacea for all illness including thyroid disorders.

## References

1. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, Jan 3. 20(1). 145. doi: 10.3390/ijms20010145.
2. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020, Feb 22. 12(2). 575. doi: 10.3390/nu12020575.
3. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019, Apr 6. 11(4). 794. doi: 10.3390/nu11040794.
4. Dutta Deep, Sharma Meha, Aggarwal Sameer, Mohindra Ritin, Bhattacharya Saptarshi, Kalra Sanjay. Vitamin D, Thyroid Autoimmunity and Cancer. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2019. 23(5). 507-513. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_526\_19.
5. Fathi N., Ahmadian E., Shahi S., Roshangar L., Khan H., Kouhsoltani M., Maleki Dizaj S., Sharifi S. Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan. 109. 391-401. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.102.
6. Du L., Wang Y., Sun X., Li H., Geng X., Ge M., Zhu Y. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. *BMC Cancer.* 2018, Mar 15. 18(1). 291. doi: 10.1186/s12885-018-4081-7.
7. Olson E., Wintheiser G., Wolfe K.M., Droessler J., Silberstein P.T. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000–2013. *Cureus.* 2019, Feb 24. 11(2). e4127. doi: 10.7759/cureus.4127.
8. Miranda-Filho A., Lortet-Tieulent J., Bray F., Cao B., Franceschi S., Vaccarella S., Dal Maso L. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr. 9(4). 225-234. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
9. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitahara C.M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA.* 2017, Apr 4. 317(13). 1338-1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.
10. Olson E., Wintheiser G., Wolfe K.M., Droessler J., Silberstein P.T. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000–2013. *Cureus.* 2019, Feb 24. 11(2). e4127. doi: 10.7759/cureus.4127.
11. Heidari Z., Abdani M., Mansournia M.A. Insulin Resistance Associated With Differentiated Thyroid Carcinoma: Penalized Conditional Logistic Regression Analysis of a Matched Case-Control Study Data. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2017, Oct 25. 16(1). e14545. doi: 10.5812/ijem.14545.
12. Jeon S.M., Shin E.A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp. Mol. Med.* 2018, Apr 16. 50(4). 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
13. Sulibhavi A., Rohlfing M.L., Jalisi S.M., McAneny D.B., Doherty G.M., Holick M.F., Noordzij J.P. Vitamin D deficiency and its relationship to cancer stage in patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Am. J. Otolaryngol.* 2019 Jul-Aug. 40(4). 536-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.04.013.
14. Roskies M., Dolev Y., Caglar D., Hier M.P., Mlynarek A., Majdan A., Payne R.J. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012, Jun 1. 41(3). 160-3. PMID: 22762696.



15. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S., Giovannucci E., Feldman B.J. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2014 May. 14(5). 342-57. doi: 10.1038/nrc3691.
16. Díaz L., Díaz-Muñoz M., García-Gaytán A.C., Méndez I. Mechanistic Effects of Calcitriol in Cancer Biology. *Nutrients*. 2015, Jun 19. 7(6). 5020-50. doi: 10.3390/nu7065020.
17. Clinckspoor I., Verlinden L., Mathieu C., Bouillon R., Verstuyf A., Decallonne B. Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. *Prog. Histochem. Cytochem*. 2013 Aug. 48(2). 65-98. doi: 10.1016/j.proghi.2013.07.001.
18. Peng W., Wang K., Zheng R., Derwahl M. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest. *Endocr. Res*. 2016 May. 41(2). 71-80. doi: 10.3109/07435800.2015.1037048.
19. Sharma V., Fretwell D., Crees Z., Kerege A., Klopfer J.P. Thyroid cancer resistance to vitamin D receptor activation is associated with 24-hydroxylase levels but not the FokI polymorphism. *Thyroid*. 2010 Oct. 20(10). 1103-11. doi: 10.1089/thy.2010.0096.
20. Morand G.B., da Silva S.D., Hier M.P., Alaoui-Jamali M.A. Insights into genetic and epigenetic determinants with impact on vitamin D signaling and cancer association studies: the case of thyroid cancer. *Front. Oncol*. 2014, Nov 4. 4. 309. doi: 10.3389/fonc.2014.00309.
21. Roskies M., Dolev Y., Caglar D., Hier M.P., Mlynarek A., Majdan A., Payne R.J. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2012, Jun 1. 41(3). 160-3. PMID: 22762696.
22. Sahin M., Uçan B., Giniş Z., Topaloğlu O. et al. Vitamin D<sub>3</sub> levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. *Med. Oncol*. 2013. 30(2). 589. doi: 10.1007/s12032-013-0589-5.
23. Kim J.R., Kim B.H., Kim S.M., Oh M.Y., Kim W.J., Jeon Y.K., Kim S.S., Lee B.J., Kim Y.K., Kim I.J. Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014 Nov. 24(11). 1618-24. doi: 10.1089/thy.2014.0090.
24. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Stern J. et al. Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009 Jun. 19(6). 623-8. doi: 10.1089/thy.2008.0388.
25. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Stern J. et al. Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012 Jul. 22(7). 709-16. doi: 10.1089/thy.2011.0330.
26. Ahn H.Y., Chung Y.J., Park K.Y., Cho B.Y. Serum 25-Hydroxyvitamin D Level Does Not Affect the Aggressiveness and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Mar. 26(3). 429-33. doi: 10.1089/thy.2015.0516.
27. Danilovic D.L., Ferraz-de-Souza B., Fabri A.W., Santana N.O., Kulcsar M.A., Cernea C.R., Marui S., Hoff A.O. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma. *PLoS One*. 2016, Oct 13. 11(10). e0164550. doi: 10.1371/journal.pone.0164550.
28. Choi Y.M., Kim W.G., Kim T.Y., Bae S.J., Kim H.K., Jang E.K., Jeon M.J., Han J.M., Shong Y.K., Kim W.B. Serum vitamin D<sub>3</sub> levels are not associated with thyroid cancer prevalence in euthyroid subjects without autoimmune thyroid disease. *Korean J. Intern. Med*. 2017 Jan. 32(1). 102-108. doi: 10.3904/kjim.2015.090.
29. Warakowski J., Romuk E., Jarzqb B., Krajewska J., Siemińska L. Concentrations of Selected Adipokines, Interleukin-6, and Vitamin D in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma in Respect to Thyroid Cancer Stages. *Int. J. Endocrinol*. 2018, Dec 3. 2018. 4921803. doi: 10.1155/2018/4921803.
30. Zhao J., Wang H., Zhang Z., Zhou X., Yao J., Zhang R., Liao L., Dong J. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Nutrition*. 2019 Jan. 57. 5-11. doi: 10.1016/j.nut.2018.04.015.
31. Sulibhavi A., Rohlfing M.L., Jalisi S.M., McAneny D.B., Doherty G.M., Holick M.F., Noordzij J.P. Vitamin D deficiency and its relationship to cancer stage in patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Am. J. Otolaryngol*. 2019 Jul-Aug. 40(4). 536-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.04.013. Epub. 2019, Apr 22. PMID: 31036419.
32. Bains A., Mur T., Wallace N., Noordzij J.P. The Role of Vitamin D as a Prognostic Marker in Papillary Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021, Jul 14. 13(14). 3516. doi: 10.3390/cancers13143516.
33. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H., Wessner B. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. *Nutrients* 2021. 13. 3109. https://doi.org/10.3390/nu13093109.
34. Clendenen T.V., Ge W., Koenig K.L., Axelsson T., Liu M., Afanasyeva Y., Andersson A. et al. Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolism and Signaling Genes and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2015, Oct 21. 10(10). e0140478. doi: 10.1371/journal.pone.0140478.
35. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Stern J., Hinsch N., Hansmann M.L., Selinski I., Grünwald F. et al. Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009 Jun. 19(6). 623-8. doi: 10.1089/thy.2008.0388.
36. Hoseinkhani Z., Rastegari-Pouyani M., Tajemiri F., Yari K., Mansouri K. Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms (FokI (Rs2228570), ApaI (Rs7975232), BsmI (Rs1544410), and TaqI (Rs731236)) with Gastric Cancer in a Kurdish Population from West of Iran. *Rep. Biochem. Mol. Biol*. 2021 Jan. 9(4). 435-441. doi: 10.52547/rbmb.9.4.435.
37. Pankiv I. The Impact of Vitamin D Status and Supplementation on Thyroid Autoimmunity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 16(8). 681-5. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222889.
38. Mele C., Caputo M., Bisceglia A., Samà M.T., Zavattaro M., Aimaretti G., Pagano L., Prodham F., Marzullo P. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients*. 2020, May 16. 12(5). 1444. doi: 10.3390/nu12051444.

Received 29.09.2021

Revised 27.10.2021

Accepted 02.11.2021 ■

#### Information about authors

Larisa Nikitiuk, MD, PhD, Department of Internal Medicine, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: chutorskaja@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3259-4205.

Yuriy Korsak, MD, PhD, Ass. Prof., Nuclear Radiology Department physician, S. Kukura Hospital with Polyclinics Michailovce, a.s. Spitalska, 2, Michailovce, 07101, Slovakia; https://orcid.org/0000-0001-8511-0556.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.  
**Financial support and sponsorship.** Nil.

Никитюк Л.А.<sup>1</sup>, Корсак Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

<sup>2</sup> Відділення ядерної радіології, S. Kukura Hospital with Policlinics Michailovce, Michailovce, Slovakia

### Зв'язок між умістом вітаміну D та частотою злоякісної тиреоїдної патології

**Резюме. Актуальність.** Попри великий обсяг даних, які вказують на зв'язок вітаміну D із серцево-судинною захворюваністю, автоімунітетом, раком і з ураженнями практично усіх систем й органів, взаємозв'язок між вітаміном D і щитоподібною залозою належить до менш відомих аспектів вітаміну D у клінічній практиці. Зв'язок між дефіцитом вітаміну D і раком щитоподібної залози є суперечливим. Деякі дослідження продемонстрували, що більш високий рівень вітаміну D у сироватці крові справляє протективний ефект стосовно раку щитоподібної залози. У той же час інші дослідження вказують на протилежне. **Мета** даного огляду літератури — висвітлити дані сучасної літератури про вплив статусу вітаміну D на рак щитоподібної залози. **Методи.** Джерела літератури для огляду, опубліковані з 2005 року по червень 2021 року, були знайдені за допомогою пошуку PubMed із використанням термінів «рак щитоподібної залози» та «вітамін D». **Результати.** На сьогодні великий обсяг медичної літератури доступний щодо обсерваційних досліджень, які пов'язують вітамін D із раком щитоподібної залози. Дані інтервенційних досліджень, які підтверджують позитивний вплив вітаміну D на перебіг раку щитоподібної залози, також доступні, але їх значно менше, ніж результатів обсерваційних досліджень. Короткочасний

прийом високих доз перорального вітаміну D знижує рівні антитіл до тиреоїдної пероксидази. Поліморфізм гена рецептора вітаміну D пов'язують зі збільшенням частоти автоімунних захворювань щитоподібної залози. Дефіцит вітаміну D, зниження рівня циркулюючого кальцитріолу пов'язують зі збільшенням частоти раку щитоподібної залози. Поліморфізм генів рецептора вітаміну D пов'язують із впливом на частоту тиреоїдного раку. Даних про використання вітаміну D та його аналогів для лікування раку щитоподібної залози небагато. Результати свідчать про те, що дефіцит вітаміну D може мати значення як негативний прогностичний показник при папілярному раку щитоподібної залози. Тому доцільна передопераційна лабораторна оцінка вмісту вітаміну D із подальшою корекцією. **Висновки.** Незважаючи на велику кількість медичної літератури з обсерваційних досліджень, що пов'язують вітамін D із раком щитоподібної залози, значимі конкретні клінічні дані про вплив додаткового призначення вітаміну D на клінічні кінцеві точки при даних розладах відсутні, і вони повинні стати основною сферою досліджень у наступному десятилітті.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози; 25-гідроксивітамін D; дефіцит вітаміну D

УДК 616.379-008.64:612.015.32:616.895:615.32

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244972>

Ткач С.М., Мілютіна Т.А.

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна

## Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет. Вплив фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів з тривожно-депресивним синдромом

**Резюме. Актуальність.** Депресивні розлади є досить частими у хворих на цукровий діабет (ЦД). Депресія асоціюється з погіршенням контролю глікемії. Спроби покращити його шляхом використання в комплексній терапії синтетичних антидепресантів мали неоднозначні результати. **Мета дослідження** — оцінити поширеність депресивних розладів у хворих на ЦД, які лікуються в стаціонарі ендокринологічного профілю, та оцінити вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон, що містить стандартизовані сухі екстракти звіробою (100 мг) та валеріани (50 мг) (компанія Esparma GmbH, Німеччина), на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів з тривожно-депресивним синдромом. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 122 хворі на ЦД 1-го та 2-го типів, 103 жінки та 19 чоловіків, віком від 18 до 75 років. 33 з них з тривожно-депресивним синдромом взяли участь у 3-місячному дослідженні, 16 з яких додатково приймали Седаристон по дві капсули двічі на день упродовж 2 місяців. На початку спостереження, а також через 2 тижні, 1, 2, 3 місяці проводилася оцінка психоемоційного стану з визначенням ступеня тяжкості депресивного синдрому за шкалами PHQ-9, Бека, а також особистісної і реактивної тривожності за шкалами Спілбергера — Ханіна. Глікований гемоглобін визначали на початку та через 3 місяці моніторингу. Усі пацієнти протягом спостереження приймали інсулінотерапію і/або цукрознижувальні пероральні препарати в постійних дозах. **Результати.** Депресивні розлади визначалися у 80,3 та 67,2 % обстежених відповідно за даними шкал PHQ-9 та Бека. У більшості пацієнтів відзначалися депресивні розлади легкого та середнього ступенів тяжкості. Висока особистісна тривожність виявлена у 66,4 %, висока реактивна тривожність — у 50,8 % хворих. У пацієнтів основної групи, які приймали Седаристон, зареєстроване суттєве покращення депресивної симптоматики зі зниженням балів за шкалою PHQ-9 з  $13,7 \pm 1,6$  до  $9,3 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ) вже після першого місяця лікування та за шкалою Бека з  $23,9 \pm 1,8$  до  $18,2 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ) після другого місяця лікування, на відміну від хворих контрольної групи без Седаристону:  $11,9 \pm 1,2$  та  $10,8 \pm 1,1$  бала ( $p > 0,1$ ) за шкалою PHQ-9 і  $19,7 \pm 1,7$  та  $18,9 \pm 2,3$  бала ( $p > 0,1$ ) за шкалою Бека відповідно. Досягнуте покращення психоемоційного стану хворих після закінчення лікування Седаристоном зберігалось через 3 місяці від початку моніторингу:  $7,1 \pm 1,3$  бала за шкалою PHQ-9 і  $16,1 \pm 2,1$  бала за шкалою Бека відповідно ( $p < 0,01$ ). Після 2 місяців терапії Седаристоном у групі пацієнтів з тривожно-депресивним синдромом, на відміну від хворих контрольної групи, знизилася особистісна тривожність з  $59,5 \pm 2,2$  до  $53,5 \pm 1,9$  бала ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з високою реактивною тривожністю через 2 місяці лікування суттєво знизився її рівень з  $57,4 \pm 2,5$  до  $49,3 \pm 2,7$  бала і залишався таким до кінця спостереження. На тлі позитивної динаміки депресивної симптоматики у хворих, які приймали Седаристон, через 3 місяці після початку терапії відбулося суттєве

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ткач Сергій Миколайович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення діабетології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: Dr\_Tkach@ukr.net, контактний тел. +380501002117

For correspondence: Sergiy Tkach, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodskaya st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: Dr\_Tkach@ukr.net, contact phone: +380501002117

Full list of authors information is available at the end of the article.



зниження рівня глікованого гемоглобіну: з  $9,4 \pm 0,5$  % до  $8,1 \pm 0,2$  % ( $p < 0,05$ ), на відміну від хворих контрольної групи. **Висновки.** У 63,1 % хворих діабетологічного стаціонару визначається тривожно-депресивний синдром з депресивними розладами головним чином легкого та середнього ступенів тяжкості, високою особистісною та реактивною тривожністю і у 19,7 % пацієнтів — депресивний синдром без порушень тривожності, що вказує на доцільність їх діагностики та проведення відповідного лікування. Комбінований фітопрепарат Седаристон у комплексній терапії хворих на ЦД на тлі позитивного і пролонгованого ефекту щодо тривожно-депресивної симптоматики сприяє покращенню вуглеводного обміну зі зниженням за 3 місяці рівня глікованого гемоглобіну на 1,3 %. Це вказує на можливість використання фітопрепарату Седаристон не тільки з метою лікування тривожно-депресивного синдрому, але й для покращення вуглеводного обміну у хворих на ЦД.

**Ключові слова:** цукровий діабет; депресія, тривожно-депресивний синдром; глікемічний контроль; звиробій; валеріана; Седаристон

## Вступ

Серед амбулаторних хворих на цукровий діабет (ЦД) депресія, що належить до соматогенних депресивних розладів, спостерігається вдвічі частіше, ніж у популяції — у 22,8–29,2 % пацієнтів [1–4]. Важливість покращення психоемоційного стану хворих на ЦД обумовлена не тільки погіршенням якості життя при депресії, але й погіршенням при цьому глікемічного контролю [2, 5, 6]. Досягнення компенсації ЦД залишається головною сучасною проблемою при лікуванні хворих у світі [7].

Спроби покращити контроль глікемії шляхом використання в комплексній терапії синтетичних антидепресантів дали неоднозначні результати: як позитивні для окремих препаратів [8, 9], так і відсутність впливу на вуглеводний обмін [10]. Існують дані, що за ефективністю дії у хворих з легкою та помірною депресією рослинні препарати, що містять звиробій, компонент, що забезпечує доведений антидепресивний ефект, не поступаються синтетичним антидепресантам [11], але мають кращу, ніж у синтетичних сполук, переносимість [12]. Однак досі залишається до кінця невизначеним вплив рослинних антидепресантів на стан вуглеводного обміну при лікуванні депресії у хворих на ЦД.

Відомо лише, що стандартизована комбінація рослинних препаратів звиробою 100 мг та валеріани 50 мг, що входять до складу Седаристону, сприяла швидкій та довготривалій антидепресивній дії без побічних реакцій, які притаманні синтетичним антидепресантам, у хворих з депресією без ЦД [12, 13]. У сучасній діабетології є актуальним проведення наукових пошуків щодо полікомпонентних ліків рослинного походження багаточислової дії [14].

Тому метою даного дослідження стала оцінка поширеності депресивних розладів у хворих на цукровий діабет, які лікуються в ендокринологічному стаціонарі, та оцінка впливу комбінованого фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів з тривожно-депресивним синдромом.

## Матеріали та методи

У дослідження ввійшли 122 стаціонарні хворі на ЦД (68 пацієнтів із ЦД 1-го типу та 54 пацієнти — 2-го типу), 103 жінки та 19 чоловіків, віком від 18 до 75 років (середній вік  $50,5 \pm 1,3$  року), які підписали інформовану згоду на проведення діагностичних і лікувальних

заходів. Переважна більшість пацієнтів на початку спостереження перебували в стані субкомпенсації або декомпенсації ЦД. Середній показник глікованого гемоглобіну (HbA1c) становив  $9,1 \pm 0,2$  %.

Для оцінки психоемоційного стану в усіх хворих проводилося опитування з використанням найбільш валідних та уживаних у психіатричній практиці для визначення депресивних порушень шкал опитування: PHQ-9 та Бека, а також шкали Спілбергера — Ханіна на предмет оцінки стану особистісної і реактивної (ситуативної) тривожності [15]. Оцінка результатів опитування за цими шкалами виражалася в балах та інтерпретувалася згідно із загальнодоступними рекомендаціями. До обстеження не включалися пацієнти із супутніми психічними захворюваннями: шизофренією, психозом, деменцією, епілепсією; особи, які протягом останніх 2 місяців проходили лікування психоактивними препаратами (антидепресантами, нейролептиками, анксиолітиками).

У подальшому були відібрані 33 пацієнти, у яких за результатами обстеження був виявлений тривожно-депресивний синдром та яким не призначалися лікарські засоби, здатні вплинути на результати дослідження (синергізм, антагонізм, лікарська взаємодія): препарати для лікування наркотичної та/або алкогольної залежності, інші седативні, антидепресанти, протитривожні препарати, антикоагулянти кумаринового ряду (варфарин), антиретровірусні, протиепілептичні препарати, цитостатики, триптани, дигоксин, теофілін, симвастатин, фексофенадин, пероральні контрацептиви.

Відібрані хворі з тривожно-депресивним синдромом були рандомізовані у дві групи. Пацієнтам основної групи ( $n = 16$ ) було запропоноване, окрім традиційної цукрознижувальної терапії, додаткове лікування препаратом Седаристон: по дві капсули двічі на добу, вранці та за годину до сну протягом 2 місяців. Інші 17 пацієнтів увійшли до контрольної групи. Усі пацієнти протягом спостереження приймали інсулінотерапію і/або цукрознижувальні пероральні препарати в постійних дозах. Загальний період спостереження становив 3 місяці.

Через 2 тижні, 1, 2 та 3 місяці після початку спостереження у всіх хворих проводилося опитування з використанням вищезазначених шкал опитування: PHQ-9, Бека та Спілбергера — Ханіна.

# ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИЙ СИНДРОМ

діагностується у **63,1%** хворих на цукровий діабет\*

# Седаристон®

КОМБІНОВАНИЙ ФІТОПРЕПАРАТ  
З РОЗШИРЕНИМ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ

нормалізує  
ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ  
СТАН

покрощує  
ВУГЛЕВОДНИЙ  
ОБМІН



- Позитивно впливає на симптоматику тривожно-депресивного синдрому
- Чинить пролонгований антидепресивний ефект
- Сприяє покращенню вуглеводного обміну – зниження HbA1c на 1,3 %
- Має високий профіль безпеки і переносимості

Курс лікування для досягнення стійкого ефекту

**2** капсули **2** рази / добу **2** місяці

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування. Седаристон® капсули, Р.Л. UA/13150/01/01 від 22.10.2018. Завантаж. Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник. Адріанс Фарма ГмбХ. Склад. Діючі речовини: 1 капсула містить сушеного екстракту трави з вмістом 90% (Hyperici herba) (5-7:1) (екстрагент етанол 60% (v/v)) 100 мг, сушеного екстракту кореневищ з коренями валеріани (Rhizoma cili radicibus valerianae) (4-7:1) (екстрагент етанол 60% (v/v)) 50 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Снодійні та заспокійливі засоби; АТХ: N05C. Показання. Лікування тимчасових станів депресії легкого ступеня, що супроводжуються нервовим занепокоєнням та порушенням сну внаслідок нервового збудження. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Відомо підвищена чутливість шлунку до світла, тимчасові стани депресії тяжкого ступеня та інші розлади, що супроводжуються пригніченням центральної нервової системи. Побічні реакції. Запаморочення, головний біль, пригнічення емоційних реакцій, сонливість, депресія, занепокоєння, втомлюваність, зниження розумової та фізичної працездатності, шлунково-кишкової розлади, шкірні алергічні реакції, підвищення/зниження артеріального тиску. \*Ткач С.М., Мілютіна Т.Л. Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет. Вплив фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів з тривожно-депресивним синдромом // Міжнародний ендокринологічний журнал, том 17, № 7, 2021.

**esparma®**  
www.esparma.com.ua

На початку спостереження та через 3 місяці визначався рівень HbA1c.

Усіма пацієнтами було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 3 від 03.11.2020) здійснювалося дослідження із дотриманням усіх морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Результати були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стюдента з визначенням показника вірогідності різниці (p).

Результати

За результатами проведеного опитування, з 122 госпіталізованих пацієнтів діабетологічного стаціонару депресивна симптоматика була виявлена у 98 (80,3 %) з них за шкалою PHQ-9 та у 82 (67,2 %) хворих — за шкалою Бека.

Хворі з депресією мали скарги на порушення сну (прокидалися на 1–2 години раніше, ніж звичайно, їм складно було знову засинати або зовсім не могли заснути), плаксивість, зниження зацікавленості що-небудь робити та задоволення від результату своєї діяльності, були пригнічені, мали почуття втоми, тривоги, розчарування, дратівливості, почували себе засмученими, помічали за собою зниження рухливості та швидкості мовлення, втрату або зниження сексуального інтересу.

Таблиця 1. Характеристика груп хворих на ЦД на початку спостереження

| Показник                                                                   | Основна група | Контрольна група | P      |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|--------|
| Кількість хворих                                                           | 16            | 17               |        |
| Жінки                                                                      | 15            | 16               | > 0,05 |
| Чоловіки                                                                   | 1             | 1                | > 0,05 |
| Середній вік, роки                                                         | 54,5 ± 3,2    | 57,5 ± 3,2       | > 0,05 |
| Оцінка тяжкості депресії за шкалою PHQ-9, бали                             | 13,7 ± 1,6    | 11,9 ± 1,2       | > 0,05 |
| Оцінка тяжкості депресії за шкалою Бека, бали                              | 23,9 ± 1,8    | 19,4 ± 1,7       | > 0,05 |
| Оцінка рівня особистісної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, бали | 58,2 ± 2,5    | 56,3 ± 1,6       | > 0,05 |
| Оцінка рівня реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, бали   | 55,6 ± 2,9    | 49,9 ± 1,9       | > 0,05 |
| Глікований гемоглобін, %                                                   | 9,4 ± 0,5     | 8,4 ± 0,3        | > 0,05 |

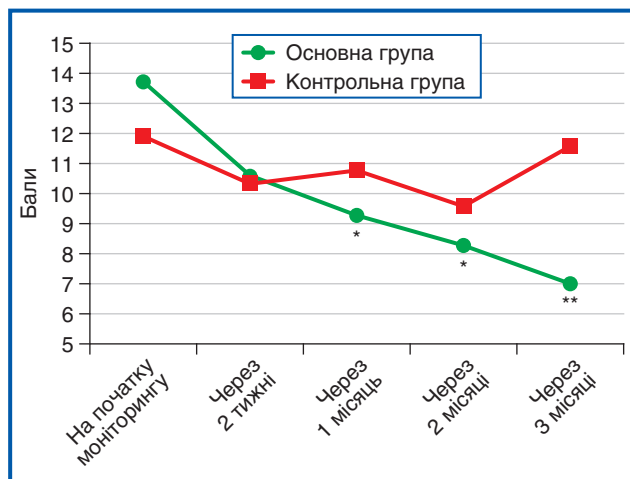
Примітка: p — вірогідність різниці показників між групами хворих.

Таблиця 2. Оцінка ступеня тяжкості депресивних розладів за шкалами PHQ-9 і Бека у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку та протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристоном та без нього

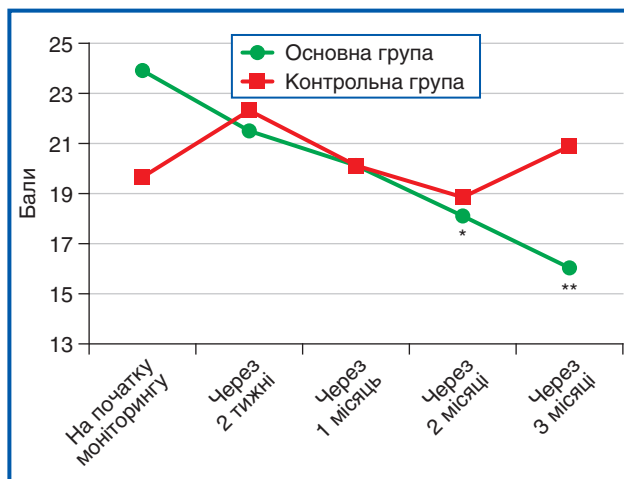
| Група хворих                               | Оцінка за шкалою PHQ-9 (бали) |            |            |            |            |
|--------------------------------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                            | На початку моніторингу        | 2 тижні    | 1 міс.     | 2 міс.     | 3 міс.     |
| Основна (лікування з Седаристоном), n = 16 | 13,7 ± 1,6                    | 10,7 ± 1,5 | 9,3 ± 1,4  | 8,3 ± 1,5  | 7,1 ± 1,3  |
| p                                          |                               | > 0,05     | < 0,05     | < 0,05     | < 0,01     |
| Контрольна (без Седаристону), n = 17       | 11,9 ± 1,2                    | 10,4 ± 1,2 | 10,8 ± 1,1 | 9,6 ± 0,8  | 11,6 ± 1,4 |
| p                                          |                               | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     |
| Група хворих                               | Оцінка за шкалою Бека (бали)  |            |            |            |            |
|                                            | На початку моніторингу        | 2 тижні    | 1 міс.     | 2 міс.     | 3 міс.     |
| Основна (лікування з Седаристоном), n = 16 | 23,9 ± 1,8                    | 21,5 ± 1,8 | 20,2 ± 2,1 | 18,2 ± 1,9 | 16,1 ± 2,1 |
| p                                          |                               | > 0,05     | > 0,05     | < 0,05     | < 0,01     |
| Контрольна (без Седаристону), n = 17       | 19,7 ± 1,7                    | 22,4 ± 1,9 | 20,2 ± 2,0 | 18,9 ± 2,3 | 20,9 ± 2,3 |
| p                                          |                               | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     |

Примітка: p — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.





**Рисунки 1.** Динаміка ступеня тяжкості депресії за шкалою PHQ-9 у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристонем та без нього  
Примітки: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  щодо показника на початку моніторингу.

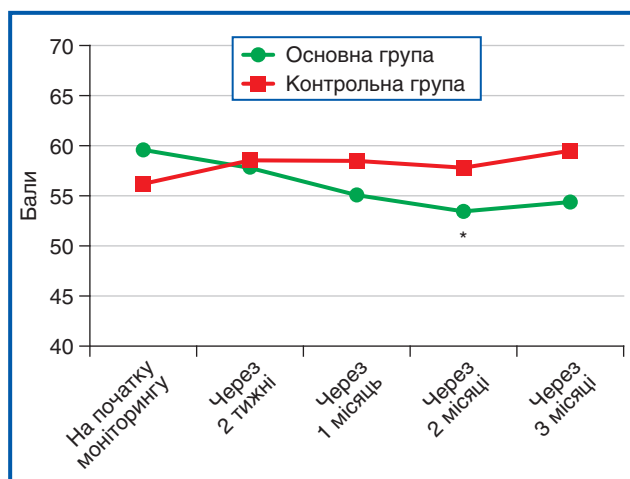


**Рисунки 2.** Динаміка ступеня тяжкості депресії за шкалою Бека у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристонем та без нього  
Примітки: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  щодо показника на початку моніторингу.

**Таблиця 3.** Оцінка ступеня особистісної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку та протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристонем та без нього

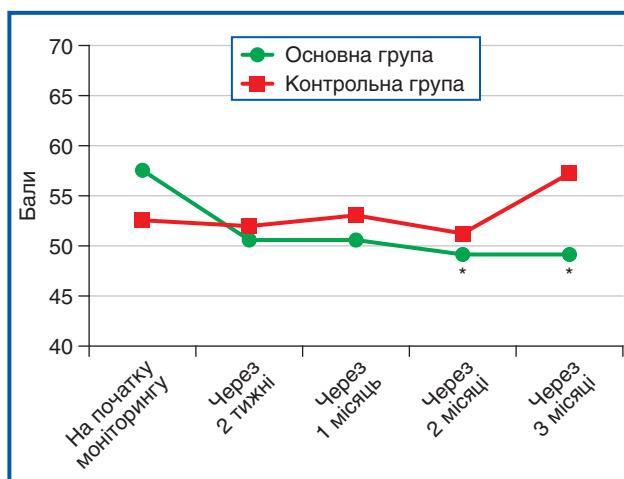
| Група хворих                                         | Оцінка особистісної тривожності (бали) |            |            |            |            |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                                      | На початку моніторингу                 | 2 тижні    | 1 міс.     | 2 міс.     | 3 міс.     |
| <b>Основна</b><br>(лікування з Седаристонем), n = 15 | 59,5 ± 2,2                             | 57,9 ± 2,0 | 55,1 ± 2,0 | 53,5 ± 1,9 | 54,3 ± 2,0 |
| <i>p</i>                                             |                                        | > 0,05     | > 0,05     | < 0,05     | > 0,05     |
| <b>Контрольна</b><br>(без Седаристону), n = 16       | 56,3 ± 1,5                             | 58,5 ± 1,4 | 58,4 ± 1,3 | 57,9 ± 1,3 | 59,4 ± 1,5 |
| <i>p</i>                                             |                                        | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     |

Примітка: *p* — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.



**Рисунки 3.** Оцінка ступеня особистісної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку та протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристонем та без нього

Примітка: \* — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.



**Рисунки 4.** Оцінка ступеня реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку та протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристонем та без нього

Примітка: \* — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.

Таблиця 4. Оцінка ступеня реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку та протягом 3 місяців спостереження на фоні лікування Седаристонем та без нього

| Група хворих                               | Оцінка реактивної тривожності (бали) |            |            |            |            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                            | На початку моніторингу               | 2 тижні    | 1 міс.     | 2 міс.     | 3 міс.     |
| Основна (лікування з Седаристонем), n = 14 | 57,4 ± 2,5                           | 50,5 ± 2,6 | 50,5 ± 3,2 | 49,3 ± 2,7 | 49,0 ± 3,0 |
| p                                          |                                      | > 0,05     | > 0,05     | < 0,05     | < 0,05     |
| Контрольна (без Седаристону), n = 13       | 52,7 ± 1,8                           | 51,9 ± 2,5 | 53,0 ± 2,9 | 51,2 ± 2,8 | 57,3 ± 2,8 |
| p                                          |                                      | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     | > 0,05     |

Примітка: p — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.

Таблиця 5. Глікований гемоглобін у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку моніторингу та через 3 місяці спостереження у групі з 2-місячним лікуванням Седаристонем та без нього

| Показник                 | Основна група, n = 16  |           | Контрольна група, n = 17 |           |
|--------------------------|------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
|                          | На початку моніторингу | 3 міс.    | На початку моніторингу   | 3 міс.    |
| Глікований гемоглобін, % | 9,4 ± 0,5              | 8,1 ± 0,2 | 8,4 ± 0,3                | 8,6 ± 0,4 |
| p                        |                        | < 0,05    |                          | > 0,1     |

Примітка: p — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.

Аналіз результатів опитування за шкалою PHQ-9 показав, що серед пацієнтів з депресією у 48 хворих (49 %) відзначалися мінімальні депресивні прояви, у 25 (25,5 %) — легка депресія, у 18 осіб (18,4 %) — середня і у 7 хворих (7,1 %) — тяжка депресія. Опитування хворих з депресивними станами за шкалою Бека визначило у 28 з них (34,1 %) легку, у 22 осіб (26,8 %) — помірну, у 24 (29,3 %) — середню і у 8 (9,8 %) пацієнтів — тяжку депресію.

За даними опитування за шкалами Спілбергера — Ханіна, у 81 (66,4 %) зі 122 пацієнтів визначена висока,

у 36 осіб (29,5 %) — помірна і у лише у 5 (4,1 %) — низька особистісна тривожність. Реактивна (ситуативна) тривожність була високою у 62 пацієнтів (50,8 %) з 122 опитаних, у 51 (41,8 %) — помірною та у 9 (7,4 %) — низькою.

За отриманими результатами, тривожно-депресивний синдром спостерігався у 63,1 % обстежених хворих на ЦД і лише у 19,7 % пацієнтів — депресивний синдром без порушень тривожності. Здебільшого в останніх спостерігалися мінімальні та легкі депресивні порушення, з чого можна припустити, що депресивні порушення у хворих на ЦД передують порушенням тривожності.

Серед відібраних для довготривалого моніторингу лікування фітопрепаратом Седаристон 33 пацієнтів з тривожно-депресивним синдромом були хворі з легкими, помірними та середньої тяжкості депресивними розладами. За результатами опитування за шкалами Бека та PHQ-9, рівні депресивних розладів в основній та в контрольній групах пацієнтів не мали суттєвих відмінностей (табл. 1). У переважній більшості хворих обох груп спостерігалася висока тривожність, як особистісна, так і реактивна. Однак були й такі пацієнти, у яких був підвищеним лише один вид тривожності. Загалом в основній групі було 15 пацієнтів з високою особистісною і 14 — з реактивною тривожністю, а в контрольній групі — 17 хворих з високою особистісною і 13 — з реактивною тривожністю. Крім того, хворі обох груп суттєво не відрізнялися за віком, статтю та рівнем HbA1c.

Подальше спостереження хворих протягом 3 місяців показало, що пацієнти основної групи почали відзначати позитивні зміни депресивної симптоматики вже через 1–2 тижні після початку прийому Седаристону, які поступово відбувалися протягом наступних

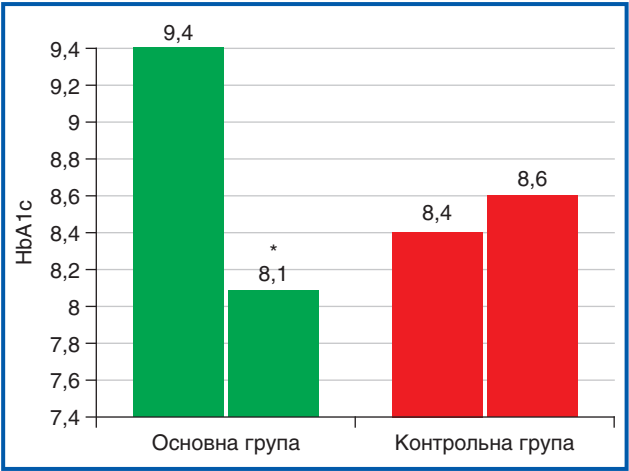


Рисунок 5. Рівень глікованого гемоглобіну (%) у хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом на початку моніторингу та через 3 місяці в групі з 2-місячним лікуванням Седаристонем та без нього

Примітка: \* — вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.

4–8 тижнів і зберігалися у більшості хворих до кінця спостереження. Пацієнти відзначали зменшення почуття тривоги, дратівливості, плаксивості, покращення сну (збільшилася його тривалість, скоротився час до засинання), покращення настрою, появу зацікавленості що-небудь робити та задоволення від результатів своєї діяльності. Важливо, що у пацієнтів виникало більш позитивне ставлення до себе, усвідомлення необхідності самоконтролю перебігу хвороби та її лікування. Позитивна клінічна динаміка у пацієнтів, які приймали Седаристон, відповідала результатам опитування за шкалами PHQ-9 і Бека (табл. 2, рис. 1, 2). Як видно з наведених результатів дослідження, в основній групі хворих на ЦД на тлі прийому Седаристону відбулося вірогідне зниження ступеня тяжкості депресивної симптоматики (згідно з даними опитування за шкалою PHQ-9), яке було зареєстроване через 1 місяць від початку лікування і зберігалось протягом наступних 2 місяців моніторингу.

За результатами опитування за шкалою Бека, вірогідне зниження ступеня тяжкості депресивної симптоматики спостерігалось через 2 місяці від початку лікування Седаристонем і зберігалось після закінчення лікування протягом наступного місяця до кінця спостереження.

Протягом моніторингу більшість хворих контрольної групи, які не приймали Седаристон, не відзначали суттєвих змін з боку депресивної симптоматики. Оцінка даних їх опитування протягом усього періоду спостереження не показала вірогідної динаміки симптомів депресії (табл. 2, рис. 1, 2).

Аналіз стану тривожності за результатами опитування хворих за шкалою Спілбергера — Ханіна показав, що через 2 місяці лікування Седаристонем в групі пацієнтів з початково високою особистісною тривожністю її рівень суттєво знизився. Також у пацієнтів з високою реактивною тривожністю на початку спостереження через 2 місяці лікування суттєво знизився її рівень і залишався таким ще місяць до кінця спостереження (табл. 3, 4, рис. 3, 4). У хворих контрольної групи з тривожно-депресивним синдромом динаміки стану особистісної та реактивної тривожності не спостерігалось.

У процесі дослідження Седаристон продемонстрував достатньо високий профіль безпеки і переносимості — серед хворих з тривожно-депресивним синдромом не було зареєстровано побічних явищ.

## Обговорення

Таким чином, проведене дослідження показало терапевтичну ефективність та безпеку фітопрепарату Седаристон у лікуванні хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом, яка відзначалася через 1–2 тижні хворими від початку його прийому та була підтверджена через 1–2 місяці від початку лікування за результатами опитування за шкалою PHQ-9, Бека та Спілбергера — Ханіна. Це вказує на доцільність тривалого, не менше 2 місяців, лікування таких хворих. Більш пізній прояв антидепресивного ефекту препарату Седаристон у пацієнтів із ЦД та тривожно-депресивним синдро-

мом порівняно з даними попередніх досліджень може бути пов'язаний з тим, що у попередні дослідження з даним препаратом не включали хворих з тяжкими загальними (соматичними) хворобами, якою є ЦД.

У хворих на ЦД, крім загальновідомих неврологічних уражень (енцефалопатії, полінейропатії, автономної нейропатії), як свідчать останні дослідження, спостерігаються суттєві органічні ураження головного мозку, а саме атрофія гіпокампа [16, 17], що, на нашу думку, може обумовлювати більш стійкий характер депресивних порушень і тому більш тривалий період лікування.

Оцінка показників вуглеводного обміну показала, що на тлі позитивної динаміки тривожно-депресивного синдрому у хворих на ЦД, які приймали Седаристон, спостерігалось суттєве зниження HbA1c, на відміну від хворих контрольної групи (табл. 5, рис. 5). Так, в основній групі хворих після 2-місячного прийому Седаристону, на відміну від пацієнтів контрольної групи, через 3 місяці від початку спостереження рівень HbA1c знизився на 1,3 %.

Оцінити ступінь впливу лікування препаратом Седаристон на вуглеводний обмін може допомогти порівняння з гіпоглікемізуючою дією пероральних цукрознижувальних препаратів. Згідно з літературними даними, окреме застосування сучасних пероральних цукрознижувальних препаратів може призводити до зниження HbA1c на 0,44–1,77 % [18]. Тому зниження рівня HbA1c за 3 місяці на 1,3 % на тлі додаткового прийому фітопрепарату Седаристон, виглядає достатньо вагомим.

Отже, комбінований фітопрепарат Седаристон може бути корисним в комплексній терапії хворих на ЦД з тривожно-депресивним синдромом як додатковий препарат для суттєвого покращення вуглеводного обміну та довготривалого зменшення проявів депресивної симптоматики.

## Висновки

1. У більш ніж у половини хворих діабетологічного стаціонару визначається тривожно-депресивний синдром з депресивними розладами головним чином легкого та середнього ступенів тяжкості, високою особистісною та реактивною тривожністю, що вказує на доцільність їх визначення та проведення відповідного лікування.

2. 2-місячний прийом фітопрепарату Седаристон на тлі традиційної цукрознижувальної терапії хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів з тривожно-депресивним синдромом сприяє покращенню вуглеводного обміну зі зниженням за 3 місяці рівня глікованого гемоглобіну на 1,3 %.

3. Застосування комбінованого препарату Седаристон в комплексній терапії хворих на цукровий діабет вже за 1–2 місяці застосування позитивно впливає на симптоматику тривожно-депресивного синдрому зі збереженням антидепресивного ефекту після закінчення його прийому.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.



## Список літератури

1. Roy T., Lloyd C.E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2012. 142 Suppl. S8-21. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
2. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018. 20(1). 47-52. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius.
3. Salinero-Fort M.A., Gómez-Campelo P., San Andrés-Rebollo F.J., Cárdenas-Valladolid J., Abánades-Herranz J.C., Carrillo de Santa Pau E., Chico-Moraleja R.M. et al.; MADIABETES Research Group. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (the DIADEMA Study): results from the MADIABETES cohort. *BMJ Open.* 2018. 8(9). e020768. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020768.
4. Hussain S., Habib A., Singh A., Akhtar M., Najmi A.K. Prevalence of depression among type 2 diabetes mellitus patients in India: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2018. 270. 264-273. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.037.
5. Plener P.L., Molz E., Berger G., Schober E., Mönkemöller K., Denzer C., Goldbeck L., Holl R.W. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2015. 16(1). 58-66. doi: 10.1111/pedi.12130.
6. Abuhegazy H., Elkeshishi H., Kamel A., Ismail A., Sherra K., Saleh N., Azim K.A., Mokhtar D. Longitudinal effect of depression on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A 3-years prospective study. *European Psychiatry.* 2016. 33(1). 404-405. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.1461.
7. Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules.* 2020. 25(8). 1987. doi: 10.3390/molecules25081987.
8. Radojkovic J., Sikanic N., Bukumiric Z., Tadic M., Kostic N., Babic R. Improvement of Glycemic Control in Insulin-Dependent Diabetics with Depression by Concomitant Treatment with Antidepressants. *Med. Sci. Monit.* 2016. 22. 2133-43. doi: 10.12659/msm.899571.
9. Brieler J.A., Lustman P.J., Scherrer J.F., Salas J., Schneider F.D. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam. Pract.* 2016. 33(1). 30-6. doi: 10.1093/fampra/cmv100.
10. Gagnon J., Lussier M.T., MacGibbon B., Daskalopoulou S.S., Bartlett G. The Impact of Antidepressant Therapy on Glycemic Control in Canadian Primary Care Patients With Diabetes Mellitus. *Front Nutr.* 2018. 5. 47. doi: 10.3389/fnut.2018.00047.
11. Gastpar M., Singer A., Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry.* 2006. 39(2). 66-75. doi: 10.1055/s-2006-931544.
12. Ng QX., Venkatanarayanan N., Ho C.Y. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017. 210. 211-221. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
13. Bukhari I.A., Dar A. Behavioral profile of Hypericum perforatum (St. John's Wort) extract. A comparison with standard antidepressants in animal models of depression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. 17(8). 1082-9. PMID: 23661522.
14. Voloshin O.I., Glubochenko O.V., Pankiv I.V., Glubochenko V.G., Malkovich N.M. Peculiarities of phytotherapy of diabetes mellitus through the prism of comorbidity and prevention of complications. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019. 15(3). 83-92. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172113 (in Ukrainian).
15. Kvaal K., Ulstein I., Nordhus I.H., Engedal K. The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005. 20(7). 629-34. doi: 10.1002/gps.1330.
16. Selvarajah D., Wilkinson I.D., Maxwell M., Davies J., Sanakar A., Boland E., Gandhi R. et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2014. 37(6). 1681-8. doi: 10.2337/dc13-2610.
17. Moulton C.D., Costafreda S.G., Horton P., Ismail K., Fu C.H. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav.* 2015. 9(4). 651-62. doi: 10.1007/s11682-014-9348-2.
18. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. 105(5). 1213-1223. doi: 10.1002/cpt.1307.

Отримано/Received 04.10.2021

Рецензовано/Revised 27.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2021 ■

## Information about authors

Sergiy Tkach, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Dr\_Tkach@ukr.net, contact phone: +380501002117; <https://orcid.org/0000-0001-5016-9187>

Tatiana Miliutina, MD, Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

S.M. Tkach, T.L. Miliutina

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Depressive disorders in patients with diabetes mellitus. The effect of sedariston phytopreparation on carbohydrate metabolism and psycho-emotional state of patients with anxiety-depressive syndrome

**Abstract. Background.** Depressive disorders are quite common in patients with diabetes mellitus (DM). Depression is associated with worsening glycemic control. Attempts to improve it through the use of synthetic antidepressants in complex therapy have had mixed results. The study was aimed to evaluate the prevalence of depressive disorders in patients with diabetes mellitus treated in the endo-

crinology department and to evaluate the effect of combined herbal medicine Sedariston containing standardized extracts of Hypericum perforatum (100 mg) and Valeriana (50 mg) (Esparma GmbH, Germany) on carbohydrate metabolism and psycho-emotional state of diabetic patients with the anxiety-depressive syndrome. **Materials and methods.** The study included 122 patients with type

1 and 2 DM, 103 women and 19 men, aged 18 to 75 years. Thirty-three of them with anxiety-depressive syndrome participated in a 3-month study, 16 of which additionally received Sedariston 2 capsules twice a day for 2 months. Prior to, as well as 2 weeks, 1, 2, 3 months from the beginning of the observation, the psycho-emotional state was assessed with a determination of the severity of the depressive syndrome on the PHQ-9, Beck scales, as well as the state of personal and reactive anxiety on the Spielberger-Hanin's scales. Glycated hemoglobin was determined before and 3 months after the start of monitoring. All patients received insulin therapy and/or hypoglycemic oral medications at constant doses during the observation. **Results.** Depressive disorders were identified in 80.3 and 67.2 %, respectively, according to the PHQ-9 and Beck scales. Most patients experienced mild and moderate depression. High personal anxiety was found in 66.4 %, high reactive anxiety in 50.8 % of patients. Patients in the Sedariston basic group reported significant improvement in depressive symptomatology with a decrease in PHQ-9 scores from  $13.7 \pm 1.6$  to  $9.3 \pm 1.4$  ( $p < 0.05$ ) after 1 month of treatment, and on the Beck's scale from  $23.9 \pm 1.8$  to  $18.2 \pm 1.9$  points ( $p < 0.05$ ) after 2 months of treatment, in contrast to patients in the control group without Sedariston:  $11.9 \pm 1.2$  and  $10.8 \pm 1.1$  points ( $p > 0.1$ ) on the PHQ-9 scale and  $19.7 \pm 1.7$  and  $18.9 \pm 2.3$  points ( $p > 0.1$ ) on the Beck's scale, respectively. The achieved improvement of the psycho-emotional state of patients after the end of treatment with Sedariston was maintained after 3 months from the beginning of monitoring:  $7.1 \pm 1.3$  points on the PHQ-9 scale and  $16.1 \pm 2.1$  points on the Beck's scale ( $p < 0.01$ ). After 2 months

of Sedariston therapy in the group of patients with the anxiety-depressive syndrome, unlike the patients of the control group, personal anxiety decreased from  $59.5 \pm 2.2$  to  $53.5 \pm 1.9$  points on the Spielberger-Hanin's scale ( $p < 0.05$ ), in patients with high reactive anxiety, after 2 months of treatment significantly decreased its level from  $57.4 \pm 2.5$  to  $49.3 \pm 2.7$  points and remained so until the end of observation. Against the background of the positive dynamics of depressive symptoms in patients receiving Sedariston, a significant decrease in glycated hemoglobin occurred 3 months after the start of therapy: from  $9.4 \pm 0.5$  to  $8.1 \pm 0.2$  % ( $p < 0.05$ ), unlike the patients of the control group. **Conclusions.** An anxiety-depressive syndrome is defined in 63.1 % of patients of the diabetology department, with depressive disorders mainly of mild and moderate severity, high personality and reactive anxiety, and 19.7 % of patients experienced a depressive syndrome without disturbance of anxiety, which indicates their diagnosis and conducting appropriate treatment. The combined phytopreparation Sedariston in the complex therapy of patients with diabetes mellitus, against the backdrop of the positive and long-lasting effect on anxiety-depressive symptoms, contributes to the improvement of carbohydrate metabolism, with a decrease of 1.3 % of glycated hemoglobin in 3 months. This indicates that Sedariston may be used not only for the treatment of anxiety-depressive syndrome but also to improve carbohydrate metabolism in patients with DM.

**Keywords:** diabetes mellitus; depression, anxiety-depressive syndrome; glycemic control; hypericum perforatum; valeriana; Sedariston

УДК 616.517:314.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973>

Паньків І.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

## Інсулінорезистентність у хворих на псоріаз

**Резюме.** Псоріаз розглядається як хронічне системне запальне захворювання з активацією дендритних клітин шкіри з накопиченням у вогнищах запалення інтерлейкіну-23 та активованих Th-1-лімфоцитів (Th-17, Th-22). Останнім часом відзначається велика кількість даних, що виявляють зв'язок псоріазу з іншими запальними захворюваннями, до яких, зокрема, належать ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром полікістозних яєчників, доброякісна гіперплазія передміхурової залози та ін. Усі зазначені стани пов'язані із системним запаленням та індукованою ним інсулінорезистентністю. Псоріаз належить до найпоширеніших хронічних дерматозів і діагностується в 1–2 % населення розвинутих країн. Псоріаз як хронічне імунозапальне захворювання шкіри часто асоціюється з компонентами метаболічного синдрому: ожирінням, артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю, дисліпідемією. Ризик розвитку метаболічного синдрому в пацієнтів із псоріазом на 40 % вищий, ніж у загальній популяції. Спільними ланками патогенезу псоріазу та метаболічного синдрому є хронічне системне запалення та підвищення рівня прозапальних цитокінів. Системне запалення сприяє розвитку ожиріння, захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету 2-го типу. Ці стани призводять до коморбідності серед пацієнтів із псоріазом. Існує позитивний зв'язок між тяжкістю перебігу псоріазу та наявністю метаболічного синдрому, що проявляється більшою поширеністю висипів, скороченням термінів ремісії та підвищеним ризиком розвитку псоріатичного артриту. У носіїв алелей ризику ожиріння гена FTO спостерігаються тяжчий перебіг псоріазу, наявність псоріатичного артриту, підвищення індексу маси тіла. Огляд літератури присвячений питанням взаємозв'язків між інсулінорезистентністю та патогенезом псоріазу.

**Ключові слова:** псоріаз; інсулінорезистентність; ожиріння; коморбідність; поліморфізм генів

Псоріаз розглядається як хронічне системне запальне захворювання з активацією дендритних клітин шкіри з накопиченням у вогнищах запалення інтерлейкіну-23 та активованих Th-1-лімфоцитів (Th-17, Th-22) [1]. Останнім часом відзначається велика кількість даних, що виявляють зв'язок псоріазу з іншими запальними захворюваннями, до яких, зокрема, належать ожиріння, цукровий діабет (ЦД), атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), синдром полікістозних яєчників, доброякісна гіперплазія передміхурової залози та ін. [2–6]. Усі зазначені стани пов'язані із системним запаленням (СЗ) та індукованою ним інсулінорезистентністю (ІР) [7].

Спроби пояснити системне запалення наслідком первинного запалення шкіри при псоріазі або його поєднанням з ожирінням не отримали підтвердження, тому що явища СЗ та ІР спостерігаються у хворих та їх близьких родичів ще до розвитку шкірних симптомів та провокуються тими самими чинниками довкілля, а також мають спільну генетичну основу з іншими процесами [8]. З метою раціональної профілактики та пошуку нових методів терапії псоріазу важливо мати чітке уявлення про етіологічні фактори СЗ, його зв'язок з ІР та механізми їх участі в патогенезі псоріазу. Даним питанням присвячений огляд літератури.

Системне запалення (low grade inflammation) — реакція імунної системи на персистуючі стимули, які



призводять до ураження. В етіології СЗ основне місце належить хронічному стресу, зокрема психосоціальному, надлишковому за калорійністю та вмістом ліпідів харчуванню, що призводить до ожиріння, гіпокінезії, хронічним бактеріальним та вірусним інфекціям, у тому числі змінам у кишковій мікрофлорі [9].

У розвитку СЗ велику роль відіграють генетичні особливості як імунної системи, так і фізіологічних систем, що реагують на зовнішні стимули. При СЗ активуються сигнальні шляхи ядерних транскрипційних факторів у клітинах крові та тканинах, макрофагах та їх аналогах, лімфоцитах, адипоцитах. Виділяються цитокіни: інтерлейкін-1 та -6 (ІЛ-1, ІЛ-6), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), що призводить до продукції гострофазних протеїнів: фібриногену, сіалових кислот, С-реактивного білка (СРБ). Персистування факторів ураження обумовлює постійно підвищений рівень цитокінів. СЗ визначається як підвищення рівня прозапальних та антизапальних цитокінів у 2–4 рази на відміну від гострого локального запального процесу, при якому спостерігається підвищення рівня цитокінів у десятки та сотні разів [11].

Вісцеральне ожиріння супроводжується підвищенням секреції прозапальних цитокінів — ФНП-α, ІЛ-6 та адипокінів — лептину, резистину, а також зниження рівня протизапального цитокіну — адипонектину. Особи з вісцеральним ожирінням перебувають у стані СЗ [12]. Висококалорійна дієта, багата насиченими жирами, із малою кількістю харчових волокон проковує СЗ [13]. Насичені рафінованими вуглеводами продукти підвищують рівень СРБ незалежно від маси тіла та загальної калорійності їжі, а також збільшують ризик розвитку ЦД 2-го типу у 2,5 рази [14]. Порушення обміну ліпідів — надлишок вільних жирних кислот у крові та накопичення метаболічно активної жирової тканини в черевній порожнині та інших органах — також є джерелом СЗ [15].

Сполучними ланками між СЗ та патологією внутрішніх органів є як безпосереднє ураження органів і систем, вплив активованих клітин та цитокінів імунної системи, так й індукована ним ІР. ІР — патологічний стан, при якому взаємодія інсуліну з рецепторами в інсуліночутливих тканинах (печінка, скелетні м'язи та жирова тканина) не забезпечує фізіологічних ефектів інсуліну [16]. Молекулярний механізм ІР полягає в частковій блокаді сигнального шляху інсуліну в клітині. Завдяки повному розшифруванню інсулінового сигнального каскаду стало відомо, що цитокіни СЗ діють пострецепторно, на рівні передачі сигналу від інсулінового рецептора до субстрату і далі до фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), що перериває так званий PI3K-Akt-сигнальний шлях, який проводить основні метаболічні (анаболічні) ефекти інсуліну. Знижуються поглинання глюкози гепатоцитами, адипоцитами та м'язовою тканиною, синтез глікогену та тригліцеридів у печінці, активуються гліколіз, ліполіз та неоглікогенез. Збільшуються циркуляція та окиснення вільних жирних кислот, що викликає пошкодження тканин, у тому числі гепатоцитів (ліпотоксичність). Ключовим моментом ІР є те, що другий сигнальний

шлях інсуліну — через мітогенактивовані протеїнкінази (МАП), що проводить ефекти інсуліну як чинник росту, тобто стимулює проліферацію, диференціацію клітин і запалення, — не блокується. Дисоціація між двома сигнальними шляхами інсуліну за умов гіперінсулінемії призводить до розвитку глибоких метаболічних розладів [17, 18].

В ендотелії судин блокада PI3K-Akt-шляху сприяє зниженню продукції оксиду азоту, а збільшення активності МАП-кіназного шляху зберігає або підвищує продукцію ендотеліну-1, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. Це призводить до виникнення АГ, продукції молекул адгезії макрофагів до ендотелію і мітогенної стимуляції гладкої мускулатури судин, тобто до розвитку атеросклерозу [19].

Конкретним механізмом розвитку шкірних та суглобових проявів псоріазу є експансія макрофагів (дендритних клітин), що продукують ІЛ-23, стимулюючий Th-1-, Th-17- і Th-22-лімфоцити [20]. Лімфоцити секретиують велику кількість прозапальних цитокінів у кератиноцитах та синовіальних оболонках суглобів: ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-22 та ін. Даний процес — специфічний прояв СЗ у шкірі, пов'язаний із наявністю генетичної схильності до псоріазу [21]. Установлена наявність спільних генів, зумовлюючих виникнення СЗ при дії чинників довкілля, та специфічних генів запалення в ендотелії судин при атеросклерозі та АГ, клітинах печінки при НАЖХП та інших органах, що призводить до переважання тієї чи іншої патології в рамках імунометаболічної хвороби та обумовлює той чи інший ступінь коморбідності, яку слід вважати наслідком синтропії внутрішньої патології — фенотипової реалізації СЗ та ІР [22]. Така зміна парадигми патогенезу псоріазу призвела до використання в його терапії засобів, що специфічно пригнічують СЗ та ІР [21].

За минуле десятиліття проведена низка клінічних досліджень, що підтверджують позитивний ефект метформіну та піоглітазону в комплексній терапії середньотяжких та легких форм псоріазу, що одночасно вирішує завдання профілактики багатьох коморбідних станів [23–25]. Дані засоби зарекомендували себе як ефективні та безпечні при лікуванні ЦД 2-го типу, проявів атеросклерозу, синдрому полікістозних яєчників та інших хвороб, що мають в основі СЗ та ІР [26]. Однак застосування цих препаратів при середньотяжких та тяжких формах псоріазу, особливо у молодих людей, ще потребує проведення додаткових клінічних досліджень.

Наведені дані дозволяють вважати псоріаз імунозапальним захворюванням, що має специфічну генетичну основу та спільні з іншими клінічними феноменами імунометаболічної хвороби генетичними та зовнішніми факторами ризику, провокуючими СЗ та ІР. Останні є причиною тісного зв'язку псоріазу з атеросклерозом, АГ, ЦД 2-го типу, ожирінням та іншими асоційованими захворюваннями. На момент маніфестації або загострення псоріазу інша патологія, що іноді становить значну загрозу для життя та здоров'я пацієнта, може перебувати в латентному стані. Необхідно розуміти

роль СЗ та ІР у терапії псоріазу специфічними засобами, що пригнічують СЗ та ІР.

Псоріаз — один із найпоширеніших хронічних дерматозів і серед населення розвинених країн спостерігається в 1–2 % випадків [27]. Псоріаз — хронічне імунезапальне захворювання шкіри, що нерідко поєднується як із повним метаболічним синдромом (МС), так і з окремими його компонентами: захворюваннями серцево-судинної системи, ЦД 2-го типу, ожирінням, НАЖХП [28]. МС характеризується збільшенням маси вісцерального жиру, зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну та гіперінсулінемією, які викликають порушення вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів та АГ. Ризик розвитку МС у пацієнтів із псоріазом вище на 40 %, ніж у загальній популяції [29].

Описаний позитивний зв'язок між МС та тяжкістю перебігу псоріазу, що проявляється більшою поширеністю висипів, скороченням термінів ремісії. Загострення нерідко супроводжуються вираженішою запальною реакцією: різкою гіперемією, інфільтрацією, інтенсивним лущенням аж до утворення луски-кірки [30]. При нераціональному виборі зовнішньої терапії існує ймовірність приєднання бактеріальної інфекції та виникнення піодермічних елементів.

Крім того, у пацієнтів із псоріазом та порушенням вуглеводного обміну часто відзначається кандидозна інфекція в ділянці складок шкіри внаслідок порушеного потовиділення, мацерації та підвищеного тертя. Коморбідність псоріазу та МС характеризується підвищеним ризиком розвитку псоріатичного артрити, серцево-судинних захворювань [31].

Крім того, психоемоційні порушення у вигляді підвищення рівня особистісної та ситуативної тривожності, також депресивні стани спостерігаються у хворих на псоріаз, поєднаний із МС, значно частіше, ніж у хворих на дерматоз без ознак МС [32]. У пацієнтів із псоріазом та МС показники рівня СРБ, загальної окисної активності значно вищі, ніж у пацієнтів із псоріазом без ознак МС. У той же час значення антиоксидантного захисту та одного з найважливіших компонентів антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази виявилися значно нижчими, ніж у пацієнтів із псоріазом без МС [33]. Аналіз харчової поведінки, харчового статусу, складових способу життя, таких як фактичне харчування, наявність шкідливих звичок, у 261 хворого на вульгарний псоріаз віком від 18 до 59 років показав, що пацієнти з легким перебігом дерматозу загалом ведуть правильніший спосіб життя порівняно з хворими на середньотяжку форму [34]. У групі пацієнтів із середньотяжким псоріазом середній рівень вмісту жиру в композиційному складі тіла був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів із легким перебігом псоріазу. Пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням схильні до ризику більш тяжкого і часто рецидивуючого перебігу псоріазу. При дослідженні 124 хворих на вульгарний псоріаз (середній вік  $46,39 \pm 6,83$  року) дис- та/або гіперліпопротеїнемія спостерігалася в більшості хворих (85,1 %), а ліпідна тріада виявлена у 20,2 % пацієнтів. При аналізі результатів глюкозотолерантного тесту у 85,1 % па-

цієнтів виявили різні варіанти порушення вуглеводного обміну. Також у пацієнтів установили виражену ІР, що характеризувалася підвищенням концентрації базального рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР у середньому вдвічі. В осіб, які страждають від вульгарного псоріазу, була виявлена гіперлептемія, при цьому підвищення показників лептину було виявлене як в осіб із нормальним індексом маси тіла (ІМТ), так і з  $ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ . При дослідженні харчової поведінки у хворих з  $ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$  були виявлені такі співвідношення: емоційгенна харчова поведінка — у 20,2 % пацієнтів, екстернальна харчова поведінка — у 43,6 %, обмежувальна харчова поведінка — у 36,2 %. Аналогічні порушення були виявлені в пацієнтів із нормальною масою тіла: емоційгенна харчова поведінка — у 20 % пацієнтів, екстернальна харчова поведінка — у 36,7 %, обмежувальна харчова поведінка — у 43,3 %. Ці дані вказують на первинну гормонально-метаболічну складову підвищення маси тіла у хворих на вульгарний псоріаз [35].

МС — незалежний фактор ризику тяжкого перебігу дерматозу. З урахуванням низки схожих патогенетичних механізмів роль хронічного СЗ у розвитку коморбідності МС і псоріазу стає дедалі визначнішою. При цьому важливо відзначити, що на тяжкість перебігу псоріазу багато в чому впливає спосіб життя пацієнта. Шкідливі звички, розлади харчової поведінки та психоемоційні порушення призводять до подальшого збільшення надлишкової маси тіла і, як наслідок, тяжчого перебігу дерматозу. Таким чином, тактика ведення хворих на псоріаз на тлі ІР передбачає не тільки поглиблений скринінг із метою виявлення метаболічних порушень, але й активну взаємодію лікарів різних спеціальностей.

Дослідження, спрямоване на повногеномний пошук асоціацій (genome-wide association studies — GWAS), виявило понад 50 генів, особливу увагу з яких викликає ген, асоційований із жировою масою та ожирінням (fat mass and obesity associated gene — *FTO*) [36]. У дослідженні GWAS носії алелів ризику ожиріння гена *FTO* порівняно частіше страждали від ожиріння та метаболічних порушень [37]. Передбачається, що близько половини населення світу є носіями алелів ризику ожиріння гена *FTO*. Ген *FTO* кодує 2-оксоглутарат-залежну деметилазу нуклеїнових кислот — білок, що бере участь у відновленні ДНК, регуляції енергетичного обміну та ліполізі [36]. Ген *FTO* експресується в багатьох тканинах, відносно високий рівень експресії гена виявлений у клітинах головного мозку, зокрема гіпоталамуса [37]. Точні механізми впливу генетичного поліморфізму *rs9930609* гена *FTO* нез'ясовані. За даними G. Castellini та співавт. [38], існує статистично значимий зв'язок між наявністю алелі А поліморфізму *rs9939609* та розвитком розладів харчової поведінки, що виражалось в переїданні, притаманному для нервової анорексії та нервової булімії. У носіїв генотипу АА гена *FTO* відзначається ослаблене пригнічення почуття голоду внаслідок підвищення концентрації греліну, що спричинює посилення апетиту порівняно з носіями генотипу ТТ. Дані результати можуть пояснювати схиль-

ність до розвитку ожиріння за допомогою регуляції сигналів харчового центру [39]. Тому слід враховувати, що поліморфізми гена *FTO* впливають на харчову поведінку, що призводить до переїдання та збільшення надмірної маси тіла. Поліморфізми гена *FTO* сприяють тяжчому перебігу дерматозу, а також ризику розвитку метаболічних порушень у пацієнтів. Можна припустити, що генетичні дослідження поліморфізмів гена *FTO* дозволять прогнозувати розвиток коморбідної патології на тлі ІР у хворих на псоріаз й оптимізувати вибір тактики ведення таких пацієнтів.

Наведені дані підтверджують високу актуальність вивчення підходів до персоніфікованого лікування псоріазу на тлі ІР та обґрунтовують необхідність тісної взаємодії лікарів різних спеціальностей.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Роботу виконано з ініціативи автора без залучення фінансування.

## Список літератури

1. Lebkowska A., Krentowska A., Adamska A., Lipińska D., Piasecka B., Kowal-Bielecka O., Górska M. et al. Type B insulin resistance syndrome associated with connective tissue disease and psoriasis. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2020, Aug 4. 2020. 20-0027. doi: 10.1530/EDM-20-0027.
2. Wen S., Liu C., Li Y., Pan J., Nguyen T., Zhou L. Psoriasis Exacerbates the State of Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021, May 26. 14. 2389-2397. doi: 10.2147/DMSO.S312420.
3. Bajaj S., Mandal S., Singh K.G., Prajapati R. Metabolic Diseases and Associated Complications in Patients with Psoriasis. *J. Assoc. Physicians India.* 2020 Oct. 68(10). 44-46. PMID: 32978925.
4. Polic M.V., Miskulin M., Smolic M., Kralik K., Miskulin I., Berkovic M.C., Curcic I.B. Psoriasis Severity — A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018. 15(7). 1486. doi: 10.3390/ijerph15071486.
5. Abramczyk R., Queller J.N., Rachfal A.W., Schwartz S.S. Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020, Oct 7. 13. 3571-3577. doi: 10.2147/DMSO.S273147.
6. Hao Y., Zhu Y.J., Zou S., Zhou P., Hu Y.W., Zhao Q.X., Gu L.N. et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front. Immunol.* 2021. 12. 711060. doi: 10.3389/fimmu.2021.711060.
7. Chan W.M.M., Yew Y.W., Theng T.S.C., Liew C.F., Oon H.H. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a cross-sectional study in Singapore. *Singapore Med. J.* 2020 Apr. 61(4). 194-199. doi: 10.11622/smedj.2019152.
8. Caroppo F., Galderisi A., Ventura L., Belloni Fortina A. Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. *Eur. J. Pediatr.* 2021. 180(6). 1739-1745. doi: 10.1007/s00431-020-03924-w.
9. Bulur I., Erdogan H.K., Kocatürk E., Saracoglu Z.N., Alataş Ö., Yıldız P., Bilgin M. The role of irisin in the relationship between psoriasis and insulin resistance. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2018. 153(4). 477-482. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05413-4.
10. Gisondi P., Fostini A.C., Fossà I., Girolomoni G., Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.* 2018 Jan-Feb. 36(1). 21-28. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005.
11. Choudhary S., Pradhan D., Pandey A., Khan M.K., Lall R., Ramesh V., Puri P., Jain A.K., Thomas G. The Association of Metabolic Syndrome and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* 2020. 20(5). 703-717. doi: 10.2174/1871530319666191008170409.
12. Jensen P., Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016. 232(6). 633-639. doi: 10.1159/000455840. Epub. 2017, Feb 23. PMID: 28226326.
13. Kunz M., Simon J.C., Saalbach A. Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front. Immunol.* 2019, Jul 31. 10. 1807. doi: 10.3389/fimmu.2019.01807.
14. Correia B., Torres T. Obesity: a key component of psoriasis. *Acta Biomed.* 2015, Sep 14. 86(2). 121-9. PMID: 26422425.
15. Paroutoglou K., Papadavid E., Christodoulatos G.S., Dalamaga M. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. *Curr. Obes. Rep.* 2020 Sep. 9(3). 165-178. doi: 10.1007/s13679-020-00380-3.
16. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol. Rev.* 2018, Oct 1. 98(4). 2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
17. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res.* 2020, May 22. 126(11). 1549-1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.
18. Shimobayashi M., Albert V., Woelnerhanssen B. et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2018, Apr 2. 128(4). 1538-1550. doi: 10.1172/JCI96139.
19. Li B., Xi P., Wang Z., Han X., Xu Y., Zhang Y., Miao J. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway participates in Streptococcus uberis-induced inflammation in mammary epithelial cells in concert with the classical TLRs/NF-κB pathway. *Vet. Microbiol.* 2018 Dec. 227. 103-111. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.10.031.
20. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012 Mar. 26, Suppl. 2. 3-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.
21. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, Mar 23. 20(6). 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
22. Deng Y., Chang C., Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016 Jun. 50(3). 377-89. doi: 10.1007/s12016-016-8535-x.
23. Stanescu A.M.A., Simionescu A.A., Florea M., Diaconu C.C. Is Metformin a Possible Beneficial Treatment for Psoriasis? A Scoping Review. *J. Pers. Med.* 2021, Mar 30. 11(4). 251. doi: 10.3390/jpm11040251.
24. Singh S., Bhansali A. Randomized Placebo Control Study of Metformin in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome (Systemic Treatment Cohort). *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017, Jul-Aug. 21(4). 581-587. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_46\_17.
25. Chang G., Wang J., Song J., Zhang Z., Zhang L. Efficacy and safety of pioglitazone for treatment of plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Dermatolog Treat.* 2020 Nov. 31(7). 680-686. doi: 10.1080/09546634.2019.1610552.
26. Hafez V.G., Bosseila M., Abdel Halim M.R., Shaker O.G., Kamal M., Kareem H.S. Clinical effects of «pioglitazone», an insulin sensitizing drug, on psoriasis vulgaris and its co-morbidities, a dou-



ble blinded randomized controlled trial. *J. Dermatolog Treat.* 2015 Jun. 26(3). 208-14. doi: 10.3109/09546634.2014.932324.

27. Griffiths C.E.M., van der Walt J.M., Ashcroft D.M., Flohr C., Naldi L., Nijsten T., Augustin M. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br. J. Dermatol.* 2017 Jul. 177(1). e4-e7. doi: 10.1111/bjd.15610.

28. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013 Apr. 68(4). 654-662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015.

29. Snekvik I., Nilsen T.I.L., Romundstad P.R., Saunes M. Metabolic syndrome and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT Study, Norway. *Br. J. Dermatol.* 2019 Jan. 180(1). 94-99. doi: 10.1111/bjd.16885.

30. Polic M.V., Miskulin M., Smolic M., Kralik K., Miskulin I., Berkovic M.C., Curcic I.B. Psoriasis Severity-A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018, Jul 13. 15(7). 1486. doi: 10.3390/ijerph15071486.

31. Souza C.S., de Castro C.C.S., Carneiro F.R.O., Pinto J.M.N., Fabricio L.H.Z., Azulay-Abulafia L., Romiti R. et al. Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: Quality of life and prevalence. *J. Dermatol.* 2019 Jan. 46(1). 3-10. doi: 10.1111/1346-8138.14706.

32. Novelli L., Lubrano E., Venerito V., Perrotta F.M., Mairando F., Curradi G., Iannone F. Extra-Articular Manifestations and Comorbidities in Psoriatic Disease: A Journey Into the Immunologic Crosstalk. *Front. Med.* 2021. 8. 737079. doi: 10.3389/fmed.2021.737079.

33. Owczarczyk-Saczonek A., Purzycka-Bohdan D., Nedoszytko B., Reich A., Szczerkowska-Dobosz A., Bartosińska J., Batycka-Baran A. et al. Pathogenesis of psoriasis in the «omic» era.

Part III. Metabolic disorders, metabolomics, nutrigenomics in psoriasis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2020 Aug. 37(4). 452-467. doi: 10.5114/ada.2020.98284.

34. Johnson J.A., Ma C., Kanada K.N., Armstrong A.W. Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014 Mar. 28(3). 327-32. doi: 10.1111/jdv.12105.

35. Wu A.G., Weinberg J.M. The impact of diet on psoriasis. *Cutis.* 2019 Aug. 104(2S). 7-10. Erratum in: *Cutis.* 2019 Oct. 104(4). 241. PMID: 31634384.

36. Chang J.Y., Park J.H., Park S.E., Shon J., Park Y.J. The Fat Mass- and Obesity-Associated (FTO) Gene to Obesity: Lessons from Mouse Models. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Nov. 26(11). 1674-1686. doi: 10.1002/oby.22301.

37. Mizuno T.M. Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene and Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients.* 2018, Nov 1. 10(11). 1600. doi: 10.3390/nu10111600.

38. Castellini G., Franzago M., Bagnoli S., Lelli L., Balsamo M., Mancini M., Nacmias B. et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. *PLoS One.* 2017, Mar 10. 12(3). e0173560. doi: 10.1371/journal.pone.0173560.

39. Ford A.R., Siegel M., Bagel J., Cordoro K.M., Garg A., Gottlieb A., Green L.J. et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2018, Aug 1. 154(8). 934-950. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1412.

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 11.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

#### Information about author

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; https://orcid.org/0000-0001-5576-636X.

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.  
**Information about funding.** The work was performed on the author's initiative without funding.

I.V. Pankiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Insulin resistance in patients with psoriasis

**Abstract.** Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease accompanied by an activation of skin dendritic cells with accumulation in the inflammatory foci of interleukin-23 and activated Th-1 lymphocytes (Th-17, Th-22). In recent years, there has been a large number of evidence linking psoriasis with other inflammatory diseases, including obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, benign prostatic hyperplasia, etc. All of these conditions are associated with systemic inflammation and insulin resistance induced by it. Psoriasis is the most common chronic dermatosis and affects 1–2 % of the population in developed countries. Psoriasis as a chronic immune-mediated inflammatory skin disease is often associated with metabolic syndrome and its components such as obesity, hypertension, insulin resistance and dyslipidemia. The risk of developing metabolic syndrome in patients with psoriasis is

40 % higher than in the general population. Psoriasis and metabolic syndrome share some pathogenic mechanisms such as chronic low-grade systemic inflammation and an increased level of pro-inflammatory cytokines. Systemic inflammation causes obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus type 2. These conditions increase the risk of mortality among patients with psoriasis. There is a positive correlation between the severity of psoriasis and metabolic syndrome, which is manifested by a severe rash, reduction of the remission and higher risk of psoriatic arthritis development. The carriers of the risk allele of *FTO* gene are characterized by a more severe psoriasis, the presence of psoriatic arthritis and increased body mass index. A review of the literature focuses on the relationship between insulin resistance and the pathogenesis of psoriasis.

**Keywords:** psoriasis; insulin resistance; obesity; comorbidity; genetic polymorphism

УДК 618.3:616.12-008.331.4-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244974>

Паєнок О.С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на розвиток порушень репродуктивної функції в жінок

**Резюме.** На сьогодні ожиріння залишається серйозною проблемою охорони здоров'я у всіх країнах через його поширеність та розвиток істотних наслідків для здоров'я, пов'язаних із високою захворюваністю та смертністю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від надмірної маси тіла в сучасному світі страждає приблизно 1,5 млрд дорослого населення. За даними вітчизняних досліджень, близько 40 % населення України має надмірну масу тіла, а 25 % — ожиріння. В огляді літератури акцентується увага на проблемі ожиріння в періоди пери- і постменопаузи. Оскільки жирова тканина є місцем конверсії біоактивних естрогенів з андрогенних попередників, можна було б вважати, що у жінок з ожирінням повинні рідше розвиватися такі прояви клімактеричних розладів, як вегетосудинні порушення, остеопороз. Ожиріння впливає на овуляцію, дозрівання ооцитів, на процеси в ендометрії, процес імплантації. Ожиріння порушує репродуктивну функцію не тільки через механізми порушення овуляції: зниження фертильності відзначається і в пацієнок із регулярними овуляторними циклами. До інших механізмів належать такі: комплексний вплив психосоціальних факторів; секретовані жиром тканиною прозапальні цитокіни, рівень яких підвищується при ожирінні, не тільки справляють прямий ембріотоксичний ефект, але також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи його нормальне формування. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до локальної активації протромбінази і як результат — до тромбозу, інфаркту трофобласту, його відшарування та, зрештою, раннього викидня. Взаємозв'язок між ожирінням та порушенням репродуктивної функції давно доведений. У той же час відомо, що зниження маси тіла покращує дану функцію в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням. Особливо важливо, щоб жінки з даною патологією, які відвідують профільних фахівців, отримували необхідні рекомендації та підтримку, спрямовані на зниження маси тіла.

**Ключові слова:** ожиріння; жінки; репродуктивна функція; лептин; грелін; адипонектин

На сьогодні ожиріння залишається серйозною проблемою охорони здоров'я у всіх країнах через його поширеність та розвиток істотних наслідків для здоров'я, пов'язаних із високою захворюваністю та смертністю. Можна стверджувати про існування епідемії ожиріння [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від надмірної маси тіла в сучасному світі страждає приблизно 1,5 млрд дорослого населення. За даними вітчизняних досліджень, близько 40 % населення України має надмірну масу тіла, а 25 % — ожиріння [2].

Збільшення частки осіб із надмірною масою тіла та ожирінням спостерігається у всіх країнах і стосується в тому числі жінок репродуктивного віку. Близько 30 % жінок зазначеного віку страждають від ожиріння, і ще близько 25 % жінок даної групи мають надмірну масу тіла [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року очікується збільшення частоти ожиріння серед жіночого населення до 50 % [3].

Сьогодні переконливо показано, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та ожиріння асоційоване з розвитком порушень репродуктивного здоров'я, які

включають порушення менструального циклу, безплідність, розвиток гіперпластичних процесів ендометрію та перешкоди до використання допоміжних репродуктивних технологій [4, 5]. Переважним типом порушення менструальної функції є олігоменорея (у 60 %), аменорея відзначається в 29 % випадків [6]. А при настанні вагітності в пацієнток можуть спостерігатися цукровий діабет, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, висока ймовірність кесарева розтину, мертвонародження, підвищена материнська смертність [7, 8]. У жінок з ожирінням частіше спостерігаються такі ускладнення пологів, як слабкість пологової діяльності, передчасний чи запізнілий вплив навколоплідних вод [6].

Особливої значимості набуває проблема ожиріння в періоди пери- і постменопаузи [9]. Оскільки жирова тканина є місцем конверсії біоактивних естрогенів з андрогенних попередників, можна було б вважати, що в жінок з ожирінням повинні рідше розвиватися такі прояви клімактеричних розладів, як вегетосудинні порушення, остеопороз. Однак результати низки досліджень показали, що в жінок з ожирінням підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та зниження концентрації естрогенів настають у середньому на 4 роки раніше. Тому в жінок віком 40–44 роки, які страждають від ожиріння, припливи відзначаються частіше порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла. Лише до 50–55 років дані відмінності зменшуються [9].

Індуковані ожирінням метаболічні порушення призводять до формування інсулінорезистентності (ІР), що лежить в основі таких патологічних станів, як синдром полікістозних яєчників [10], що супроводжується олігоменореєю та гіперандрогенією [11]. Тому ожиріння слід розглядати додатковим чинником, що негативно впливає на фертильність. Однак точні молекулярні та патофізіологічні механізми, що визначають зв'язок між ожирінням та порушенням репродуктивної функції, не з'ясовані [12]. У той же час отримані в експериментах на тваринах дані підтверджують вплив ожиріння на всі ланки гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [13].

У жировій тканині продукується велика кількість різноманітних пептидних речовин [14]. Деякі з них синтезуються в адипоцитах, інші — у стромальних клітинах жирової тканини або макрофагах, які мігрують у жирову тканину при ожирінні. У сукупності дані продукти називають адипокінами або адипоцитокінами, незважаючи на те, що не всі вони є класичними цитокінами. Деякі адипокіни, наприклад лептин, потрапляють у системний кровоток (і справляють системні ефекти), тоді як фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін-6 та інгібітор активатора плазміногену локалізуються в жировій тканині та функціонують як паракринні або аутокринні регулятори [14]. Особливу роль у регуляції репродуктивної функції відіграють лептин, адипонектин, резистин і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  [14].

Лептин — негликований пептид із 146 амінокислот. Він кодується геном *ob*, що експресується в жировій тканині, а також у гіпоталамусі, гіпофізі, плаценті, епітелії шлунка, молочних і статевих залоз. Секреція даного гормону залежить від маси жирової тканини в організмі та відіграє ключову роль у регуляції апетиту, маси тіла та енергетичного метаболізму [15]. Діючи за механізмом негативного оберненого зв'язку, лептин передає до гіпоталамуса інформацію про енергетичні запаси на периферії, що необхідно для регуляції витрати енергії та споживання їжі [16, 17]. Незалежно від зазначених механізмів, лептин може впливати на репродуктивну функцію в жінок. Гормон виступає як індикатор нутриційного статусу, необхідного для зачаття та успішного перебігу вагітності, і необхідний для активації осі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» [18]. Ефекти лептину на репродуктивну вісь були вперше вивчені на моделях мишей із нокаутом відповідного гена. Продемонстровано, що екзогенне введення лептину індукує статеве дозрівання, розвиток гонад, нормалізує секрецію гонадотропінів та відновлює фертильність [4]. У жінок із дефіцитом лептину його екзогенне введення також призводить до збільшення концентрацій гонадотропінів та естрадіолу. Установлено, що секреція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) залежить від рівня лептину та знижується при тривалому голодуванні [19]. У периферичних тканинах лептин експресується в клітинах теки та ендометрію. Також було показано, що лептин посилює ефекти гонадотропінів, інсуліну та інсуліноподібного фактора росту 1 на стероїдогенез у тканинах яєчників та дозрівання ооцитів [14].

Ожиріння характеризується гіперлептемією [20]. Однак, незважаючи на високий рівень гормону, ожиріння є станом, що сприяє розвитку клітинних процесів із порушенням шляхів сигнальної трансдукції лептину. Це призводить до лептинорезистентності, що призводить, зі свого боку, до ризику деактивації системи «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники», порушення менструального циклу та ановуляції [21]. Гіперлептемія, зі свого боку, порушує процеси стероїдогенезу в гранульозних клітинах і тека-клітинах яєчників. Крім того, висока концентрація лептину може порушувати фолікулогенез та дозрівання ооциту в яєчнику [21].

Адипонектин — білок, що складається з 244 амінокислот і синтезується виключно в адипоцитах жирової тканини [22]. На відміну від інших адипокінів, секреція яких збільшується пропорційно до збільшення маси жирової тканини, його рівень при ожирінні нижчий, ніж в осіб із нормальною масою тіла [19]. Виявлено, що низький рівень адипонектину в плазмі передують виникненню ІР. Адипонектин регулює вироблення гормонів та експресію генів у соматотрофах та гонадотрофах гіпофіза, інгібуючи секрецію ЛГ, але не впливає на концентрацію ФСГ [19].

Фактор некрозу пухлини  $\alpha$  продукується багатьма типами клітин, включаючи макрофаги, лімфоцити та адипоцити [14]. Макрофаги, кількість яких збільшується при ожирінні, є основним джерелом некрозу фактора пухлини  $\alpha$  [14]. Крім того, показано, що статеві стероїди можуть впливати на синтез фактора не-



крозу пухлини  $\alpha$ . Установлено, що рівень фактора некрозу пухлини  $\alpha$  значно збільшується в період ранньої постменопаузи порівняно з молодшими жінками та знижується у відповідь на лікування естрогенами [23].

Резистин — поліпептид, що секретується переважно преадипоцитами та зрілими адипоцитами абдомінальної локалізації [24]. Експресія мРНК резистину була виявлена в гіпофізі та гіпоталамусі, його концентрації в гіпофізі дуже низькі при народженні та збільшуються в період статевого дозрівання, тоді як експресія клітинами гіпоталамуса практично постійна протягом життя. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, статистично значущі зміни концентрації резистину в жінок з ожирінням та порушенням репродуктивної функції на сьогодні не були виявлені [24].

Останнім часом активно вивчається вплив греліну на репродуктивну функцію жінок. Даний гормон є пептидом із 28 амінокислот, що секретується в шлунку і контролює харчову поведінку та енергетичний гомеостаз. Греліну притаманний орексигенний ефект внаслідок прямого впливу на центри, що регулюють апетит, у головному мозку після проходження через гематоенцефалічний бар'єр [25]. У декількох дослідженнях також були продемонстровані роль греліну в регуляції функцій жіночої репродуктивної системи та його вплив на синтез і секрецію статевих гормонів гіпоталамуса і гіпофіза [26, 27].

Дані про вплив греліну на секрецію гормонів гіпоталамуса та гіпофіза вкрай суперечливі. Незважаючи на те, що в більшості досліджень показано, що грелін зменшує секрецію гонадотропін-рилізінг-гормона та ЛГ, є дані про стимулюючий ефект греліну на продукцію ФСГ та ЛГ [28]. При цьому домінує теорія, згідно з якою грелін зменшує секрецію ЛГ опосередковано, за допомогою інгібування гонадотропін-рилізінг-гормона та пригнічення експресії гена *Kiss1*, відповідального за регуляцію статевого дозрівання [28, 29]. У людини грелін був виявлений в інтерстиціальних клітинах, ооцитах та клітинах жовтого тіла [28]. У зв'язку з цим вважається, що грелін відіграє роль системного та паракринного регулятора розвитку та дозрівання фолікулів. У дослідженнях *in vitro* показано здатність греліну інгібувати стероїдогенез у людській культурі клітин гранульози незалежно від наявності хоріонічного гонадотропіну людини шляхом впливу на рецептори гонадотропін-рилізінг-гормона [30]. Крім того, в експериментах на тваринах також продемонстрований інгібуючий вплив греліну на секрецію інсуліноподібного фактора росту 1 і простагландину F клітинами гранульози. Із фізіологічної точки зору це може бути обумовлене доцільністю пригнічення репродуктивної функції за умов аліментарної недостатності та голодування [31].

Відомо, що ІР та асоційована з нею гіперінсулінемія є ще однією особливістю ожиріння, особливо центрального типу. Механізми впливу зазначених факторів на репродуктивну функцію вивчені недостатньо, проте передбачається, що провідна роль належить адипоцитам і порушенню їх функціонального стану. Установлено, що гормон жирової тканини адипонек-

тин збільшує чутливість тканин до інсуліну, проте його концентрація негативно корелює з масою жирової тканини [18]. Протеїни, що синтезуються адипоцитами, беруть участь у розвитку ІР, а їх концентрація позитивно корелює з кількістю жиру в організмі [17]. Крім прямої та опосередкованої дії гормонів жирової тканини на репродуктивну функцію, адипоцити є місцем метаболізму та взаємоперетворення стероїдних гормонів. Функцією ферменту 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази в адипоцитах є перетворення андростендіону на активний андроген тестостерон, а функцією ферменту 5 $\alpha$ -редуктази — перетворення тестостерону на більш активний андроген 5 $\alpha$ -дигідротестостерон, що також сприяє розвитку гіперандрогенії при ожирінні [19].

Компенсаторна гіперінсулінемія, зі свого боку, може призводити до недостатності репродуктивної функції [21]. Одним з основних наслідків є гіперандрогенія, що виникає внаслідок порушення функції яєчників [21]. На рівні яєчників гіперінсулінемія призводить до збільшення синтезу андрогенів як безпосередньо, так і опосередковано: по-перше, відбувається стимуляція стероїдогенезу в гранульозних клітинах і тека-клітинах, по-друге, збільшується чутливість клітин-гонадотрофів гіпофіза до гонадотропін-рилізінг-гормона; активізує стероїдогенез у яєчниках [16]. Крім гіперандрогенії, гіперінсулінемія здатна пригнічувати синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони, в печінці і призводить до збільшення рівня вільних андрогенів [16]. Це, зі свого боку, здатне активізувати синтез андрогенів у надниркових залозах [21]. Результатом даних процесів є гіперандрогенія, що негативно впливає на процеси фолікулогенезу [21]. На рівні яєчників гіперандрогенія сприяє активації апоптозу клітин гранульози. З іншого боку, периферична конверсія надлишку андрогенів в естрогени в жировій тканині зумовлює розвиток гіперестрогенії, що призводить до пригнічення нормальної секреції гонадотропінів і, як наслідок, порушення регуляції овуляторної функції яєчників [21].

При ожирінні співвідношення естрогену/естрадіолу змінюється у бік естрогену, що спричиняє порушення нормального функціонування механізму зворотного зв'язку [6]. Гіперестрогенемія сенсителізує гонадотрофи гіпофіза до гонадотропін-рилізінг-гормона та знижує пороговий рівень оваріального естрадіолу, необхідного для початку овуляторного підйому ЛГ. Гіперстимуляція незрілих фолікулів, найімовірніше, є основою їх кістозного переродження [6].

Однак не завжди відсутність овуляції на тлі ожиріння відбувається за даним патогенетичним сценарієм. Адипокіни мають множинні ефекти на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, що призводить до пригнічення овуляції і, таким чином, є ще одним можливим механізмом, за допомогою якого ожиріння може збільшити ризик виникнення порушення менструального циклу та відсутності овуляції [33].

У багатонаціональному когортному дослідженні, проведеному N. Santoro і B. Lasley, показано, що у жінок із надмірною масою тіла статистично значно частіше спостерігаються нерегулярні менструальні цикли. У зв'язку з цим автори зробили висновок, що ожиріння

негативно впливає на функцію жовтого тіла. В іншому перехресному дослідженні з 266 жінок з ожирінням та нормальною фертильністю у 64,3 % відзначався регулярний менструальний цикл, у 21,4 % — олігоменорея та у 14,3 % — гіперменорея та/або поліменорея. Виявлено, що пацієнтки з олігоменореєю мали більші окружність талії, ІМТ та концентрації інсуліну в крові порівняно з жінками з нормальним менструальним циклом [34].

Відсутність овуляції при ожирінні може бути причиною розвитку гіперпластичних процесів ендометрію, метрорагії та дисфункціональних маткових кровотеч [35]. Тривалий вплив низьких концентрацій естрогенів без адекватного впливу прогестерону призводить до стимуляції ендометрію та розвитку гіперплазії, а надалі — до кровотеч [35]. У жінок з ожирінням спостерігається зниження амплітуди пульсової секреції ЛГ, а також зменшення екскреції метаболітів прогестерону [13]. Крім того, зазначені процеси впливають на функціонування жовтого тіла, секреторну фазу менструального циклу [36].

Таким чином, ожиріння впливає на овуляцію, дозрівання ооцитів, на процеси в ендометрії, процес імплантації. Ожиріння порушує репродуктивну функцію не тільки через механізми порушення овуляції: зниження фертильності відзначається і в пацієнток із регулярними овуляторними циклами. До інших механізмів належать [5, 6, 16]: комплексний вплив психосоціальних факторів (ожиріння і безплідність супроводжуються депресивним синдромом, що сприяє стресорній гіперпролактинемії та відбивається на нормальному рості та дозріванні преовуляторного фолікула, на овуляції та процесі дозрівання жовтого тіла, преімплантаційній підготовці ендометрію); секретовані жировою тканиною прозапальні цитокіни, рівень яких підвищується при ожирінні, не тільки справляють прямий ембріотоксичний ефект, але також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи його нормальне формування. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до локальної активації протромбінази і як результат — до тромбозу, інфаркту трофобласту, його відшарування та, зрештою, раннього викидня [6].

Взаємозв'язок між ожирінням та порушенням репродуктивної функції давно доведений. У той же час відомо, що зниження маси тіла покращує дану функцію в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням. Особливо важливо, щоб жінки з даною патологією, які відвідують профільних фахівців, отримували необхідні рекомендації та підтримку, спрямовані на зниження маси тіла.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Wang Y., Beydoun M.A., Min J., Xue H., Kaminsky L.A., Cheskin L.J. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int. J. Epidemiol.* 2020, Jun 1. 49(3). 810-823. doi: 10.1093/ije/dyz273.

2. Dereń K., Wyszynska J., Nyankovsky S., Nyankovska O., Yatsula M., Łuszczki E., Sobolewski M., Mazur A. Secular Trends of Underweight, Overweight, and Obesity in Children and Adolescents from Ukraine. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021, Mar 23. 18(6). 3302. doi: 10.3390/ijerph18063302.

3. Tauqeer Z., Gomez G., Stanford F.C. Obesity in Women: Insights for the Clinician. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018 Apr. 27(4). 444-457. doi: 10.1089/jwh.2016.6196.

4. Kanguru L., McCaw-Binns A., Bell J., Yonger-Coleman N., Wilks R., Hussein J. The burden of obesity in women of reproductive age and in pregnancy in a middle-income setting: A population based study from Jamaica. *PLoS One.* 2017, Dec 13. 12(12). e0188677. doi: 10.1371/journal.pone.0188677.

5. Pantasri T., Norman R.J. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Feb. 30(2). 90-4. doi: 10.3109/09513590.2013.850660.

6. Zhou X., Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of childbearing age: a cross-sectional study. *Gynecol. Endocrinol.* 2020 Dec. 36(12). 1101-1105. doi: 10.1080/09513590.2020.1803823.

7. Seif M.W., Diamond K., Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015 May. 29(4). 516-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010.

8. Xu H., Li P.H., Barrow T.M., Colicino E., Li C., Song R., Liu H., Tang N.J., Liu S., Guo L., Byun H.M. Obesity as an effect modifier of the association between menstrual abnormalities and hypertension in young adult women: Results from Project ELEFANT. *PLoS One.* 2018, Nov 28. 13(11). e0207929. doi: 10.1371/journal.pone.0207929.

9. Ko K.M., Han K., Chung Y.J., Yoon K.H., Park Y.G., Lee S.H. Association between Body Weight Changes and Menstrual Irregularity: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2012. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017 Jun. 32(2). 248-256. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.248.

10. Lee S.S., Kim D.H., Nam G.E., Nam H.Y., Kim Y.E., Lee S.H., Han K.D., Park Y.G. Association between Metabolic Syndrome and Menstrual Irregularity in Middle-Aged Korean Women. *Korean J. Fam. Med.* 2016 Jan. 37(1). 31-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.1.31.

11. Straccioli A., Quinn B.J., Geminiani E., Kinney S., McCrystal T., Owen M., Pepin M.J., Stein C.J. Body Mass Index and Menstrual Patterns in Dancers. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2017 Jan. 56(1). 49-54. doi: 10.1177/0009922816642202.

12. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018, Mar 9. 16(1). 22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z.

13. Catalano P.M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010 Sep. 140(3). 365-71. doi: 10.1530/REP-10-0088.

14. Kazemi M., Jarrett B.Y., Vanden Brink H., Lin A.W., Hoeger K.M., Spandorfer S.D., Lujan M.E. Obesity, Insulin Resistance, and Hyperandrogenism Mediate the Link between Poor Diet Quality and Ovarian Dysmorphology in Reproductive-Aged Women. *Nutrients.* 2020, Jun 30. 12(7). 1953. doi: 10.3390/nu12071953.

15. Tong Q., Xu Y. Central Leptin Regulation of Obesity and Fertility. *Curr. Obes. Rep.* 2012, Dec 1. 1(4). 236-244. doi: 10.1007/s13679-012-0025-8.

16. Atteia H.H., Alzahrani S., El-Sherbeeny N.A., Youssef A.M., Farag N.E., Mehanna E.T., Elhawary R., Ibrahim G.A.,

Elmistekawy A., Zaitone S.A. Evening Primrose Oil Ameliorates Hyperleptinemia and Reproductive Hormone Disturbances in Obese Female Rats: Impact on Estrus Cyclicity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020, Jan 30. 10. 942. doi: 10.3389/fendo.2019.00942.

17. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr. 107(4). 840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.

18. Hausman G.J., Barb C.R., Lents C.A. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 2012 Oct. 94(10). 2075-81. doi: 10.1016/j.biochi.2012.02.022.

19. Donato J. Jr, Cravo R.M., Frazão R., Elias C.F. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*. 2011. 93(1). 9-18. doi: 10.1159/000322472.

20. Garcia-Galiano D., Allen S.J., Elias C.F. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2014 Sep. 19(3). 141-9. doi: 10.1515/hmbci-2014-0017.

21. Bellefontaine N., Chachlaki K., Parkash J., Vanacker C., Colledge W., d'Anglemont de Tassigny X., Garthwaite J., Bouret S.G., Prevot V. Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction. *J. Clin. Invest.* 2014 Jun. 124(6). 2550-9. doi: 10.1172/JCI65928.

22. Dobrzyn K., Smolinska N., Kiezun M., Szeszko K., Rytelewska E., Kisieleska K., Gudelska M., Kaminski T. Adiponectin: A New Regulator of Female Reproductive System. *Int. J. Endocrinol.* 2018, Apr 29. 2018. 7965071. doi: 10.1155/2018/7965071.

23. Kruszyńska A., Słowińska-Srzednicka J., Jeske W., Zgliczyński W. Proinsulin, adiponectin and hsCRP in reproductive age women with polycystic ovary syndrome (PCOS) — the effect of metformin treatment. *Endokrynol. Pol.* 2014. 65(1). 2-10. doi: 10.5603/EP.2014.0001. PMID: 24549596.

24. Cheng L., Shi H., Jin Y., Li X., Pan J., Lai Y., Lin Y., Jin Y., Roy G., Zhao A., Li F. Adiponectin Deficiency Leads to Female Subfertility and Ovarian Dysfunctions in Mice. *Endocrinology*. 2016 Dec. 157(12). 4875-4887. doi: 10.1210/en.2015-2080.

25. Sominsky L., Hodgson D.M., McLaughlin E.A., Smith R., Wall H.M., Spencer S.J. Linking Stress and Infertility: A Novel Role for Ghrelin. *Endocr. Rev.* 2017, Oct 1. 38(5). 432-467. doi: 10.1210/er.2016-1133. PMID: 28938425.

26. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm. Metab. Res.* 2013 Dec. 45(13). 919-27. doi: 10.1055/s-0033-1355399.

27. Dupont J., Maillard V., Coyal-Castel S., Ramé C., Froment P. Ghrelin in female and male reproduction. *Int. J. Pept.* 2010. 2010. 158102. doi: 10.1155/2010/158102.

28. Zhang W., Lei Z., Su J., Chen S. Expression of ghrelin in the porcine hypothalamo-pituitary-ovary axis during the estrous cycle. *Anim. Reprod. Sci.* 2008 Dec. 109(1-4). 356-67. doi: 10.1016/j.anireprosci.2007.12.020.

29. Zhang D., Yang X., Li J., Yu J., Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovu-

lation induction. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019 Sep. 91(3). 440-448. doi: 10.1111/cen.14050.

30. de Wilde M.A., Goverde A.J., Veltman-Verhulst S.M., Eijkemans M.J., Franx A., Fauser B.C., Koster M.P. Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes. *Hum. Reprod.* 2015 Jun. 30(6). 1447-53. doi: 10.1093/humrep/dev072.

31. Sim K.A., Partridge S.R., Sainsbury A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes. Rev.* 2014 Oct. 15(10). 839-50. doi: 10.1111/obr.12217.

32. Tremellen K., Wilkinson D., Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2017 Oct. 57(5). 569-574. doi: 10.1111/ajo.12600.

33. Dağ Z.Ö., Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015, Jun 1. 16(2). 111-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232.

34. Santoro N., Lasley B., McConnell D., Allsworth J., Crawford S., Gold E.B., Finkelstein J.S. et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Jun. 89(6). 2622-31. doi: 10.1210/jc.2003-031578.

35. Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. Obesity and reproductive health of women. *Obesity and metabolism*. 2017. 14(1). 3-8. (in Russian) <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>

36. Best D., Avenell A., Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum. Reprod. Update.* 2017, Nov 1. 23(6). 681-705. doi: 10.1093/humupd/dmx027.

37. Paulson M., Sahlin L., Hirschberg A.L. Progesterone Receptors and Proliferation of the Endometrium in Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome-A Lifestyle Intervention Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, Apr 1. 102(4). 1244-1253. doi: 10.1210/jc.2016-3155. PMID: 28388727.

38. Pashkovska N.V., Pankiv V.I., Pashkovska O.V. Obesity and Alzheimer's disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(1). 3-9. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199121.

39. Payenok O.S., Payenok A.V., Pankiv IV, Kostiv M.O. Changes in lipid peroxidation and antioxidant activity in pregnant women and women in labour with diffuse toxic goiter. *World of Medicine and Biology*. 2019. 2(68). 85-91. Doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-85-91.

40. Semenyna G.B., Pankiv V.I., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. 1. 65-71. Doi 10.21856/j-PEP.2020.1.09.

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 11.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

#### Information about author

Oleksandr Payenok, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8517-7424>.

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.



O.S. Payenok

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### **Influence of overweight and obesity on the development of reproductive disorders in women**

**Abstract.** Obesity remains a serious health problem in all countries due to its prevalence and the development of significant health consequences associated with high morbidity and mortality. According to the World Health Organization, over 1.5 billion adults in the modern world are overweight. According to domestic studies, about 40 % of the population of Ukraine is overweight and 25 % is obese. The literature review focuses on the problem of obesity in the peri- and postmenopausal periods. Because adipose tissue is the site of conversion of bioactive estrogens from androgenic precursors, it could be assumed that obese women should be less likely to develop symptoms of menopausal disorders such as vascular disorders, osteoporosis. Obesity affects ovulation, oocyte maturation, processes in the endometrium, and the process of implantation. Obesity impairs reproductive function not only through the mechanisms of ovulation disorders: reduced fertility is observed in patients with re-

gular ovulatory cycles. Other mechanisms (the complex influence of psychosocial factors; the level of proinflammatory cytokines secreted by adipose tissue is increased in obesity) have not only a direct embryotoxic effect, but also limit the invasion of the trophoblast, disrupting its normal formation. Excessive amounts of pro-inflammatory cytokines lead to local activation of prothrombinase and as a result to thrombosis, trophoblast infarction, its detachment and, ultimately, early miscarriage. The relationship between obesity and reproductive dysfunction has long been proven. At the same time, weight loss is known to improve this function in overweight and obese women. It is especially important that women with this pathology, who visit specialist physicians, receive the necessary recommendations and support aimed at weight loss.

**Keywords:** obesity; women; reproductive function; leptin; ghrelin; adiponectin

## Чи всі докази говорять про те, що аналоги інсуліну більш ефективні, ніж інсуліни людини?

**Резюме.** На сьогодні накопичений великий обсяг даних, що дозволяє порівняти рекомбінантний інсулін людини (РІЛ) з аналогами інсуліну (АІ), включаючи метааналізи порівняльної ефективності та безпеки, а також дані щодо економічної ефективності і дані, що стосуються можливої канцерогенної дії нових продуктів. Лікування інсуліном — вимушена необхідність для частини людей з цукровим діабетом (ЦД), пов'язана з потребою в підтримці оптимального рівня глюкози в крові. Автори підкреслюють необхідність враховувати, що нові препарати інсуліну коштують значно дорожче, що може обмежувати їх застосування. Такі фактори, як ефективність лікування, його безпека і задоволеність пацієнтів, повинні прийматися до уваги при прийнятті рішення про вибір терапії, але вартість лікування також не можна ігнорувати, враховуючи, що вона, як правило, підлягає відшкодуванню за бюджетні кошти. У зв'язку з цим інсулінотерапія повинна бути індивідуально підібрана з урахуванням потреб пацієнтів, цілей лікування, його безпеки і вартості. Автори пропонують аналіз цих даних щодо доцільності використання АІ порівняно з РІЛ для пацієнтів з ЦД 1-го типу і пацієнтів з ЦД 2-го типу й їх ефективності при ЦД обох типів. Необхідно розробити розумну політику використання інсулінової терапії на основі наявних клінічних даних, заснованих на порівняльних дослідженнях у різних групах хворих на цукровий діабет і всебічному аналізі економічних даних. Доцільність застосування нового препарату повинна оцінюватися і регулярно переглядатися з урахуванням практичних результатів його застосування в клінічній практиці. Необхідно також регулярно проводити ретроспективний економічний аналіз для оцінки фармакоекономічних переваг. Усі ці кроки повинні допомогти особам, які приймають рішення, та регуляторним органам у реалізації ефективних національних програм з розробкою нових ефективних систем закупівлі інсуліну.

**Ключові слова:** цукровий діабет; інсулінотерапія; аналоги інсуліну; рекомбінантний інсулін людини; ефективність

### Вступ

Лікування інсуліном — вимушена необхідність для частини людей з цукровим діабетом (ЦД), пов'язана з потребою в підтримці оптимального рівня глюкози в крові. Останніми десятиліттями для спроби вирішення цих потреб були розроблені нові препарати інсуліну — аналоги інсуліну (АІ) та запропоновано різні схеми інсулінотерапії. Необхідно враховувати, що нові препарати інсуліну коштують значно дорожче, що може обмежувати їх застосування. Такі фактори, як ефективність лікування, його безпека і задоволеність пацієнтів, повинні прийматися до уваги при прийнятті рішення про вибір терапії, але вартість лікування також не мож-

на ігнорувати, враховуючи, що вона, як правило, підлягає відшкодуванню за бюджетні кошти. У зв'язку з цим інсулінотерапія повинна бути індивідуально підібрана з урахуванням потреб пацієнтів, цілей лікування, його безпеки і вартості.

Світовий ринок інсуліну стає дедалі більшим і, за прогнозами, досягне 76 млрд доларів США до 2023 року [1]. З огляду на той факт, що більшість випадків ЦД припадає на країни з низьким і середнім доходом, ціна інсуліну повинна серйозно розглядатися як одна з найважливіших характеристик, а маркетинг найбільш дорогих продуктів повинен бути як ніколи відповідальним.

На сьогодні накопичений великий обсяг даних, що дозволяє порівняти рекомбінантний інсулін людини (РІЛ) з АІ, включаючи метааналізи порівняльної ефективності та безпеки, а також дані щодо економічної ефективності і дані, що стосуються можливої канцерогенної дії нових продуктів.

Автори пропонують аналіз цих даних щодо доцільності використання АІ порівняно з РІЛ для пацієнтів з ЦД 1-го типу (ЦД1) і пацієнтів з ЦД 2-го типу (ЦД2) й їх ефективності при ЦД обох типів.

## Використання рекомбінантних людських інсулінів та аналогів інсуліну при ЦД 1-го та 2-го типів

Згідно з керівництвом 2008 року з лікування ЦД2 Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) як виконавчого позавідомчого державного органу Департаменту охорони здоров'я Об'єднаного Королівства, розпочинати лікування інсуліном слід з використання нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ-інсуліну). Однак застосування АІ тривалої дії як базального інсуліну може розглядатися при певних обставинах, наприклад при підвищеному ризику гіпоглікемії, а також у випадках, коли проблематичною є дворазова щоденна ін'єкція [2].

У спільному Консенсусі Американської діабетичної асоціації (ADA) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) [3] не повідомляється, що АІ ультракороткої і тривалої дії більш ефективні щодо зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), ніж короткої або середньої тривалості дії препарати людського інсуліну [4–6].

Згідно зі стандартами ADA 2018 року, для надання медичної допомоги хворим на ЦД1 повинні використовуватися АІ ультракороткої дії для зниження ризику гіпоглікемії. При ЦД2 рекомендується починати інсулінотерапію НПХ-інсуліном, у разі недостатньої ефективності додати одну ін'єкцію інсуліну короткої дії перед основним прийомом їжі або перейти на готові суміші інсулінів, а в разі подальшої недостатньої ефективності перейти на готові суміші АІ або додати ін'єкції інсуліну короткої дії [7]. Однак стандарти ADA 2020 року для надання медичної допомоги при ЦД [8] вже говорять про те, що лікарі при ініціації інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД2 повинні використовувати як базальні інсуліни з низьким гіпоглікемічним ефектом. Аналогічним чином були відредаговані рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та EASD [9]. Деякі національні керівництва рекомендують сьогодні ще більш радикальний підхід. Зокрема, в Алгоритмах медичної допомоги 2019 р. (Російська Федерація) дані прямих рекомендації починати інсулінотерапію у пацієнтів із ЦД2 з АІ.

США, як країна, яка вже зіткнулася із значним збільшенням витрат, пов'язаних із ЦД, зробили коментар у стандартах ADA 2020 року про важливість прийняття до уваги вартості інсуліну, акцентуючи, що вибір базального інсуліну повинен ґрунтуватися на специфічних для пацієнта міркуваннях, у тому числі — вартості [10].

Керівні принципи NICE з лікування ЦД2, які були переглянуті в 2019 році [11], не містять прямих рекомендацій щодо початку інсулінотерапії для пацієнтів з ЦД2 з АІ, але рекомендують починати з індивідуального вибору типу інсуліну і схеми інсулінотерапії. Рекомендується починати інсулінотерапію з призначення НПХ-інсуліну один або два рази на день відповідно до потреби. Рекомендується розглянути можливість додавання до терапії НПХ-інсуліном інсуліну короткої дії (зокрема, якщо у людини HbA1c становить 75 ммоль/моль (9,0 %) або вище), що вводиться або окремо, або у вигляді попередньо змішаного (двофазного) РІЛ. АІ як альтернатива інсуліну людини розглядаються, якщо: людині потрібна допомога доглядальниці або медичного працівника для ін'єкцій інсуліну, використання АІ знизить частоту ін'єкцій з двох до одного разу на день, або ж спостерігаються часті гіпоглікемічні епізоди, або ж людині потрібні ін'єкції НПХ-інсуліну двічі на день в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами. Розглядається можливість використання попередньо змішаних (двофазних) АІ замість попередньо змішаних (двофазних) РІЛ, що включають інсулін короткої дії, якщо: людина потребує отримувати ін'єкції інсуліну безпосередньо перед прийомом їжі, або при частих гіпоглікемічних епізодах, або рівень глюкози в крові помітно підвищується після прийому їжі [11]. Нижче ми напишемо про можливі причини, за якими NICE не поспішає долучатися до загальної тенденції. Дані щодо використання АІ тривалої дії при ЦД1 і ЦД2 також досить неоднозначні: вони не рекомендуються для першого вибору при ЦД1, проте рекомендуються як препарати першого вибору для пацієнтів з ЦД2 в останніх стандартах ADA й ESC/EASD.

Використання готових сумішей АІ є окремою темою для обговорення. Готові суміші інсуліну є одними з найбільш часто використовуваних в багатьох країнах [12]. Між готовими сумішами АІ і звичайними готовими сумішами рекомбінантних інсулінів людини існують помітні відмінності у фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостях [13]. Питання в тому, чи мають ці відмінності клінічне значення, залишається відкритим і, безумовно, залежить від стану конкретного пацієнта. Однак АІ можуть підходити не для всіх людей з ЦД. Для багатьох пацієнтів недовілкою застосування АІ можуть бути як витрати на терапію [12, 14], так і занадто короткий час дії інсуліну в осіб, у яких особливості інсулінотерапії потребують більш тривалого періоду дії інсуліну, наприклад у тих, хто звик до частих перекусів.

Дуже важливо призначати ту інсулінотерапію, якої пацієнти можуть дотримуватися, оскільки неадекватність фармакотерапії пов'язана з несприятливими наслідками [4].

## Використання рекомбінантного інсуліну людини та аналогів інсуліну у пацієнтів з ЦД 2-го типу

У систематичному огляді «Порівняльна ефективність і безпека готових сумішей АІ при ЦД2» було проаналізовано 16 досліджень, в яких проводилося порів-



няння готових сумішей АІ з готовими сумішами РІЛ. Узагальнений аналіз показав, що готові суміші АІ забезпечують такий самий контроль рівня HbA1c, як і готові суміші РІЛ, і такий самий контроль рівня глюкози в плазмі натще, як і готові суміші РІЛ. Суміші АІ були більш ефективні, ніж суміші РІЛ, відносно зниження постпрандіальної глікемії (ППГ). Готові суміші АІ можуть викликати таку ж частоту випадків гіпоглікемії, як і готові суміші РІЛ. Висновок дослідження полягає в тому, що готові суміші АІ забезпечують глікемічний контроль, подібний до того, який забезпечується готовими сумішами РІЛ, і можуть забезпечити кращий глікемічний контроль порівняно з використанням АІ тривалої дії в комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами, однак дані про клінічні результати вельми обмежені [15].

Наглядове дослідження PROGENS Benefit, спрямоване на порівняння ефективності, безпеки та якості лікування пацієнтів з ЦД2 готовими сумішами РІЛ і готовими сумішами АІ, показало, що як готові суміші АІ, так і РІЛ ефективні і безпечні, і обстежені пацієнти були задоволені обома методами лікування [16].

Згідно з іншим дослідженням з порівняння ефективності та безпеки готової суміші РІЛ (генсулін М30) і готової суміші АІ аспарт 30/70 (новомікс 30) у пацієнтів з ЦД2, рівні глікемії натще, постпрандіальної глікемії і HbA1c вірогідно не відрізнялися в різних групах пацієнтів [17]. Кількість випадків тяжкої і легкої гіпоглікемії також вірогідно не відрізнялася в порівнюваних групах пацієнтів. Лікування готовими сумішами генсулін М30 або новомікс 30 протягом шести місяців призводило до однакового рівня метаболічного контролю пацієнтів (глікемія натще, постпрандіальна глікемія і HbA1c). Готові суміші РІЛ (генсулін М30) і АІ (новомікс 30) показали однаковий профіль безпеки.

Згідно з ще одним оглядом порівняння інсуліну (РІЛ або інсуліни тваринного походження) з АІ, відмінності між АІ і РІЛ щодо метаболічного контролю залишаються дуже малими (тобто 0,09 %) і не є клінічно значущими відмінностями [12]. Отже, наявні дані свідчать про те, що АІ не мають переваг перед РІЛ щодо метаболічного контролю.

Що стосується випадків гіпоглікемії, то АІ, судячи з усього, мають статистично значущі переваги порівняно з РІЛ, але ці переваги не однакові для різних типів інсуліну (ультракороткої або тривалої дії) або типів ЦД,

і клінічна важливість цих відмінностей не зрозуміла. Крім того, багато досліджень, які продемонстрували різницю між АІ і РІЛ щодо виникнення гіпоглікемії, виключили пацієнтів з рецидивуючими випадками серйозної гіпоглікемії в анамнезі, тому може виявитися недоцільним припускати, що такі переваги будуть спостерігатися в усіх пацієнтів [17].

Порівняння ефективності та безпеки готових сумішей РІЛ (генсулін М30) з готовою сумішшю АІ аспарт 30/70 (новомікс 30) у пацієнтів з ЦД2 було основною метою дослідження POLGEN [18]. Пацієнти (557 осіб) з ЦД2 були розподілені на дві групи: ті, хто отримував готові суміші рекомбінантних людських інсулінів і готові суміші АІ (табл. 1).

Будь-які статистично значущі відмінності в рівні основних метаболічних параметрів, пов'язаних з ЦД (глікемія натще, ППГ, HbA1c), відзначалися в процесі дослідження між двома групами (табл. 2).

Також не було виявлено статистично значущих відмінностей у частоті гіпоглікемічних епізодів між обома групами (табл. 3).

Інший системний огляд і метааналіз [19] включав в себе вісім досліджень, в яких порівнювалися ефекти АІ тривалої дії та РІЛ у пацієнтів з ЦД2. Шість досліджень вивчали АІ гларгін і два — детемір. Не було відзначено переваг щодо зниження рівня HbA1c для інсуліну гларгін. Для інсуліну детемір метааналіз показав статистично значущу, але клінічно несуттєву перевагу РІЛ відносно метаболічного контролю. Частота симптоматичних і нічних гіпоглікемічних подій була нижче у пацієнтів, які отримували АІ гларгін, ніж у пацієнтів, які отримували РІЛ. Крім того, для детеміру в двох дослідженнях було показано, що менша кількість пацієнтів відчували загальні або нічні гіпоглікемічні епізоди в групах лікування детеміром. Методологічна якість включених досліджень дозволяє інтерпретувати результати з обережністю.

На сьогодні не було проведено жодного дослідження, спрямованого на вивчення можливих довгострокових ефектів АІ. Тому залишається незрозумілим, чи вплине і якою мірою тривале лікування АІ на розвиток і прогресування мікро- і макросудинних подій порівняно з результатами, отриманими при лікуванні РІЛ. Оскільки відмінності в загальному впливі на метаболічний контроль були незначними для АІ гларгін і РІЛ, і навіть були відсутні для АІ детемір, від лікування АІ

**Таблиця 1. Характеристика людей з ЦД2, які були включені в дослідження POLGEN [18]**

| Показник                                                               | Усі пацієнти, залучені до дослідження | Генсулін М30 (А) | Новомікс 30 (В) | Статистична значущість (А–В) |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------|
| Кількість пацієнтів                                                    | 557                                   | 281              | 276             |                              |
| Вік, роки                                                              | 56,0 ± 0,3                            | 56,30 ± 0,42     | 55,70 ± 0,42    | NS                           |
| Вік жінок, роки                                                        | 56,00 ± 0,43                          | 55,80 ± 0,65     | 56,30 ± 0,55    | NS                           |
| Вік чоловіків, роки                                                    | 55,0 ± 0,4                            | 56,80 ± 0,51     | 55,00 ± 0,65    | 0,022                        |
| Тривалість діабету, роки                                               | 9,50 ± 0,31                           | 9,30 ± 0,38      | 9,7 ± 0,5       | 0,013                        |
| Тривалість інсулінотерапії, роки                                       | 4,50 ± 0,23                           | 4,20 ± 0,23      | 4,7 ± 0,4       | < 0,0004                     |
| Тривалість інсулінотерапії за допомогою досліджуваних препаратів, роки | 1,90 ± 0,08                           | 2,30 ± 0,13      | 1,60 ± 0,07     | < 0,0001                     |

тривалої дії не очікується ніяких значних поліпшень у плані розвитку пізніх мікросудинних ускладнень.

Що стосується переваг щодо розвитку тяжких гіпоглікемічних станів, то до них слід ставитися з певною обережністю. Статистично значущих переваг при лікуванні АІ гларгін або детемір не було виявлено. Крім того, інтерпретація результатів частоти тяжкої гіпоглікемії утруднена через суб'єктивність скарг. Пацієнти можуть неправомірно заперечувати тяжкі гіпоглікемії і описувати їх як легкі або середньої тяжкості. Точніші визначення, такі як «ін'єкція глюкози або глюкагону іншою людиною», можуть призвести до отримання більш надійних даних [20].

У всіх проведених дослідженнях частота тяжкої гіпоглікемії була дуже низькою, що робить малоймовірним клінічний ефект від різних режимів інсулінотерапії. Незважаючи на те, що метааналіз виявив послідовне зниження симптомів гіпоглікемії при використанні терапії АІ тривалої дії [19], з цих результатів не можуть бути зроблені надійні висновки, оскільки визначення гіпоглікемії відповідно до описаних симптомів робить їх дуже суб'єктивними, особливо у відкритих дослідженнях. Перевагою АІ гларгін і детемір може бути зниження нічної гіпоглікемії у пацієнтів з

ЦД2 порівняно з лікуванням базальним інсуліном. Але знову ж таки, суб'єктивна оцінка не може бути виключена, що ускладнює інтерпретацію результатів.

Жодне дослідження не навело результатів щодо якості життя хворих [20]. Одне з досліджень повідомило дані про більшу задоволеність лікуванням у пацієнтів, які отримували АІ гларгін. Інтерпретація клінічної значущості цього результату ускладнена тим фактом, що вказані лише початкові і кінцеві показники дослідження, хоча автори заявляють про статистично значуще поліпшення зміни задоволеності лікуванням.

Порівняння АІ ультракороткої дії з РІЛ було проведено в огляді Cochrane [4]. Його основною метою була оцінка впливу АІ ультракороткої дії порівняно з РІЛ у пацієнтів з ЦД1 і ЦД2. За даними огляду не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках тривалого метаболічного контролю (HbA1c) між АІ ультракороткої дії порівняно з РІЛ при ЦД2; також не було виявлено статистично значущих відмінностей у частоті виникнення гіпоглікемічних епізодів між АІ ультракороткої дії порівняно з РІЛ у пацієнтів з ЦД2. Три дослідження (одне подвійне сліпе, два відкритих) не виявили істотних відмінностей між АІ і РІЛ; чотири дослідження відзначили поліпшення задоволеності па-

Таблиця 2. Параметри вуглеводного обміну в групах спостереження

| Показник                                            | Усі пацієнти, залучені до дослідження | Генсулін М30 (А) | Новомікс 30 (В) | Статистична значущість (А–В) |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------|
| Середнє значення мінімальної глікемії натще, мг/дл  | 109,00 ± 1,36                         | 110,00 ± 1,64    | 108,00 ± 1,57   | NS                           |
| Середнє значення максимальної глікемії натще, мг/дл | 150,00 ± 1,49                         | 151,00 ± 2,03    | 149,00 ± 2,18   | NS                           |
| Середнє значення мінімальної ППГ, мг/дл             | 131,00 ± 1,53                         | 132,00 ± 2,27    | 130,00 ± 2,04   | NS                           |
| Середнє значення максимальної ППГ, мг/дл            | 187 ± 2                               | 189,00 ± 2,94    | 185,00 ± 2,72   | NS                           |
| HbA1c, %                                            | 7,52 ± 0,05                           | 7,55 ± 0,07      | 7,54 ± 0,08     | NS                           |
| HbA1c, жінки, %                                     | 7,52 ± 0,07                           | 7,55 ± 0,08      | 7,48 ± 0,10     | NS                           |
| HbA1c, чоловіки, %                                  | 7,58 ± 0,08                           | 7,54 ± 0,10      | 7,60 ± 0,11     | NS                           |
| HbA1c ≤ 6,5 %                                       | 12,9                                  | 10,3             | 15,6            | NS                           |
| HbA1c > 6,5 %                                       | 87,1                                  | 89,7             | 84,4            | NS                           |
| HbA1c ≤ 7,0 %                                       | 34,1                                  | 32,4             | 34,1            | NS                           |
| HbA1c > 7,0 %                                       | 65,9                                  | 67,6             | 65,0            | NS                           |

Таблиця 3. Частота випадків гіпоглікемічних станів різного ступеня тяжкості

| Показник                                                            | Усі пацієнти, залучені до дослідження | Генсулін М30 (А) | Новомікс 30 (В)  | Статистична значущість (А–В) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------|
| Кількість пацієнтів із більш ніж одним епізодом гіпоглікемії        | 12 %<br>67/557                        | 11 %<br>31/281   | 13 %<br>36/276   | NS                           |
| Кількість пацієнтів із хоча б одним епізодом тяжкої гіпоглікемії    | 3,6 %<br>20/557                       | 2,1 %<br>6/281   | 5,1 %<br>14/276  | NS                           |
| Кількість пацієнтів із більш ніж одним епізодом тяжкої гіпоглікемії | 0,9 %<br>5/557                        | 0,4 %<br>1/281   | 1,4 %<br>4/276   | NS                           |
| Кількість пацієнтів із хоча б одним епізодом легкої гіпоглікемії    | 17,9 %<br>100/557                     | 17,3 %<br>48/281 | 19,0 %<br>52/276 | NS                           |
| Кількість пацієнтів із більш ніж одним епізодом легкої гіпоглікемії | 10,9 %<br>61/557                      | 10,7 %<br>30/281 | 11,2 %<br>31/276 | NS                           |

цієнтів лікуванням у групі АІ (в основному за рахунок змін у зручності, гнучкості та продовженні лікування, а також інтервалу між ін'єкціями і їжею). Цей системний огляд показує лише незначну клінічну перевагу АІ ультракороткої дії у більшості пацієнтів, які отримували інсулін [4].

В іншому дослідженні порівнювалися АІ і РІЛ (АІ тривалої дії і НПХ-інсуліни, і готові суміші АІ з готовими сумішами РІЛ) у пацієнтів з ЦД1 і ЦД2 і жінок з гестаційним діабетом. Мета дослідження полягала у визначенні переваг глікемічного контролю і можливості зниження ризику ускладнень і побічних ефектів. Результати показали, що відмінності в рівні HbA1c і кількості випадків гіпоглікемії незначні і не можуть вважатися клінічно значущими. На думку авторів дослідження, АІ не мають переваг з точки зору глікемічного контролю, але можуть бути корисні в лікуванні пацієнтів із повторюваними епізодами гіпоглікемії для оптимізації існуючого лікування за допомогою РІЛ. Рутинне використання АІ тривалої дії при ЦД2 не рекомендується в зв'язку з високим співвідношенням ціна/ефективність [21].

АІ ультракороткої дії значно відрізняються за фармакокінетикою і фармакодинамікою порівняно з РІЛ. Грунтуючись на цих результатах, значно поширена думка, що РІЛ слід вводити за 20–30 хвилин до їжі, щоб знизити рівень постпрандіальної глікемії порівняно з АІ, що вводяться безпосередньо перед прийомом їжі. При цьому інтервал між ін'єкціями і прийомом їжі для пацієнтів з ЦД2 не є обов'язковим [22]. Системний огляд 28 досліджень (10 для ЦД2) показав, що короткодійні РІЛ та АІ ультракороткої дії (аспарт) допомагають досягти ідентичного глікемічного контролю при ЦД2, і що такі ж результати були отримані при оцінці показників HbA1c і випадків гіпоглікемії, включаючи ризик тяжкої гіпоглікемії. У цьому випадку РІЛ короткої дії показали кращі результати для контролю глікемії натще, а АІ ультракороткої дії (аспарт) — кращі результати для контролю постпрандіальної глікемії [23]. Інше дослідження, проведене в Німеччині, показало, що довгострокові переваги використання АІ тривалої дії для ЦД1 у цілому не були адекватно вивчені, і немає ніяких доказів переваг АІ гларгін і детемір порівняно з НПХ-інсуліном [24].

Вивчення використання АІ тривалої дії при ЦД2 [25] не показало переваг АІ гларгін і детемір порівняно з НПХ-інсуліном у пацієнтів, які не отримували інтенсивну інсулінотерапію; у пацієнтів, які отримували інтенсивну інсулінотерапію, базальні АІ в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами також не показали переваг АІ гларгін і детемір порівняно з НПХ-інсуліном, за умови, що терапія РІЛ була оптимізована. Було відзначено, що загалом довгострокова користь від використання АІ тривалої дії з точки зору впливу на розвиток пізніх ускладнень ЦД не цілком зрозуміла.

Вивчення використання АІ ультракороткої дії при ЦД1 [26] показало, що переваги аспарт порівняно з РІЛ у дорослих пацієнтів не цілком очевидні внаслідок недостатньої кількості даних; у пацієнтів з більш високим ризиком гіпоглікемії аналогічні результати були

продемонстровані при використанні АІ ультракороткої дії лізпро та РІЛ; переваги інсуліну лізпро у пацієнтів з підвищеним ризиком тяжкої гіпоглікемії не очевидні.

## Економічні аспекти інсулінотерапії

Оцінки економічної ефективності АІ перебувають у широких межах — від дещо більше 500 євро до понад 412 000 фунтів стерлінгів за рік життя з поправкою на якість (Quality-Adjusted Life Year, QALY). Оцінки, які вказують на ефективність витрат, як правило, специфічні для конкретної групи населення і режиму, однак більш широкий і всеосяжний аналіз показує, що АІ, мабуть, недостатньо ефективні з точки зору витрат.

Як і раніше, відсутні дані, що стосуються більш довгострокових наслідків ЦД, таких як смертність і пізні ускладнення. З огляду на відсутність очевидних переваг для АІ в плані боротьби з гіперглікемією, а також непослідовні і клінічно суперечливі переваги, пов'язані з виникненням гіпоглікемії, поряд із занепокоєнням з приводу якості досліджень, наявні дані не свідчать про значну перевагу АІ порівняно з РІЛ як для ЦД1, так і для ЦД2.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) двічі відмовлялася додавати АІ до списку основних лікарських засобів. Так, в 2011 році було заявлено, що для ЦД1 і ЦД2 АІ ультракороткої дії і тривалої дії не демонструють виражених переваг порівняно з РІЛ на тлі розрізнених статистичних даних про позитивні властивості і відсутність клінічно значущих переваг. Не було доведено, що АІ економічно ефективні, а зв'язок між АІ і підвищеним ризиком розвитку раку до цього часу залишається невизначеним. Експертна комісія ВООЗ відзначила відсутність даних про переваги АІ порівняно з рекомбінантними людськими інсулінами. Наявні дані про вплив АІ на ступінь зниження рівня HbA1c і випадків гіпоглікемії оцінюються як скромні і такі, що не виправдовують існуючу в даний час значну різницю в цінах між АІ і РІЛ [27].

Майже такий самий висновок [1] був зроблений в 2017 році: експертна комісія відзначила відсутність даних про переваги АІ над РІЛ. Наявні дані про вплив АІ на ступінь зниження рівня HbA1c і випадків гіпоглікемії не виправдовують існуючу істотну різницю в цінах між АІ і РІЛ. Економічна ефективність АІ залежить від виду АІ і типу ЦД. За винятком АІ ультракороткої дії при ЦД1, рутинне використання АІ, особливо тривалої дії при ЦД2, навряд чи буде представляти собою ефективне використання обмежених ресурсів охорони здоров'я [13].

Згідно зі звітом Національної служби охорони здоров'я (NHS) Великої Британії про призначення АІ за 10-річний період (з 2000 по 2009 рік) [28], NHS витратила в цілому 2732 млн фунтів стерлінгів на інсулін (вартість була скоригована з урахуванням інфляції і повідомлена за цінами 2010 року). Загальна вартість збільшилася на 130 %. Річна вартість АІ збільшилася з 18,2 млн (12 % від загальної вартості інсуліну) до 305 млн (85 % від загальної вартості інсуліну), в той час як вартість РІЛ зменшилася з 131 млн (84 % від загальної вартості інсуліну) до 51 млн (14 % від загальної вартості інсуліну). Якщо



припустити, що всі пацієнти, які використовують АІ, могли б отримати РІЛ замість них, то загальна додаткова вартість АІ становила 625 млн фунтів стерлінгів. Дане дослідження дійшло висновку, що, з огляду на високу вартість АІ, дотримання настанов, які рекомендують переважно використання РІЛ, призвело б до значної фінансової економії протягом цього періоду.

Приклад Великої Британії, де вартість інсулінової терапії для пацієнтів з ЦД1 збільшилася втричі за період 1997–2007 рр., в основному за рахунок використання дорогих АІ, але поліпшення рівня HbA1c було досягнуто тільки на рівні  $-0,1\%$  (8,5–8,4 %), широко відомий. У разі, якщо протягом п'яти років 50 % людей отримували б РІЛ замість АІ, можна було б додатково найняти 400 лікарів або 1000 спеціалізованих медсестер. Досвід Великої Британії показує, що клінічні переваги АІ не корелюють з їх високою ціною, очевидних клінічних переваг використання АІ у більшості пацієнтів немає. З огляду на високу вартість АІ, дотримання настанов, що рекомендують переважати використання РІЛ, призведе до значної фінансової економії за цей період [11].

Очевидно, що завдяки такому об'єктивному аналізу нинішні британські рекомендації не містять таких прямих рекомендацій щодо призначення АІ для ЦД2 порівняно з настановами інших країн.

У 2006 році Об'єднаний Федеральний Комітет (центр прийняття рішень в галузі охорони здоров'я Німеччини) рекомендував не фінансувати використання АІ ультракороткої дії при ЦД2. Це призвело до зниження вартості цих препаратів до рівня РІЛ. У 2009 і 2010 роках було вирішено не компенсувати вартість АІ тривалої дії для людей з ЦД1 і ЦД2 і АІ ультракороткої дії для людей з ЦД1 до тих пір, поки їх ціна не буде знижена до рівня ціни РІЛ. Відшкодування таких витрат має відбуватись лише в разі алергії на РІЛ та при високому ризику тяжкої гіпоглікемії [29].

Дослідники з Health Partners Institute в Мінеаполісі узагальнили дані 127 тис. пацієнтів з ЦД2. У період 2000–2013 років вони отримували призначений лікарем інсулін. У середньому через 2,5 року, незалежно від типу введеного інсуліну, спостерігався аналогічний рівень розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та смертності. Не було різниці в результатах при застосуванні АІ або РІЛ у дорослих з ЦД2. Тому серцево-судинні наслідки і смертність не повинні бути мотивуючими факторами при виборі типу інсуліну у дорослих з ЦД2. Важливі фактори, які слід враховувати, — гіпоглікемія, контроль глікемії, вартість лікування і простота використання. Недавні звіти показали аналогічний вплив РІЛ і АІ на рівень контролю глюкози, частоту серйозної гіпоглікемії в первинній ланці при лікуванні ЦД2 [30].

Використовуючи наведені вище дані, автори вказують на необхідність оптимізації витрат для покриття потреб людей, які страждають від ЦД.

Невмотивоване збільшення витрат у зв'язку з підвищенням вартості інсулінової терапії може призвести до довгострокових наслідків для цієї вразливої категорії пацієнтів. Нинішня ситуація наполегливо наголошує на необхідності проведення ефективної про-

грамної політики: по-перше, оптимізувати витрати і, по-друге, підвищити повсюдну доступність інсуліну. Ці два взаємопов'язані процеси поряд з популяризацією немедикаментозних підходів і необхідних змін способу життя (зміна раціону харчування, фізичної активності, відмова від куріння і т.д.) повинні стати наріжним каменем у наданні допомоги людям із ЦД.

Іншим обов'язковим підходом повинен стати аналіз тривалого використання різних видів інсуліну, в першу чергу аналогів інсуліну порівняно з рекомбінантними інсулінами людини в плані розвитку пізніх ускладнень ЦД. Остання радикальна зміна парадигми інсулінотерапії — відмова від використання інсуліну тваринного походження — призвела, щонайменше, до майже повного зникнення ускладнень інсулінотерапії. Які зміни ми очікуємо в зв'язку з масовою відмовою від вживання рекомбінантних інсулінів людини на користь аналогів інсуліну? За якими параметрами наукове товариство планує оцінити ефективність цього кроку? Якщо у нас немає чіткої відповіді, то слід подумати двічі, перш ніж призначати сучасні, але дорогі ліки.

## Висновок

Необхідно розробити розумну політику використання інсулінової терапії на основі наявних клінічних даних, заснованих на порівняльних дослідженнях у різних групах хворих на цукровий діабет і всебічному аналізі економічних даних. Доцільність застосування нового препарату повинна оцінюватися і регулярно переглядатися з урахуванням практичних результатів його застосування в клінічній практиці. Необхідно також регулярно проводити ретроспективний економічний аналіз для оцінки фармакоекономічних переваг. Усі ці кроки повинні допомогти особам, які приймають рішення, та регуляторним органам у реалізації ефективних національних програм з розробкою нових ефективних систем закупівлі інсуліну.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Report of the 21<sup>st</sup> WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines WHO headquarters, Geneva, 27–31 March 2017.
2. Sibal L., Home P.D. Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. Clin. Med. (Lond.). 2009. 9(4). 353–7. doi: 10.7861/clinmedicine.9-4-353. PMID: 19728510; PMCID: PMC4952504.
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009. 32(1). 193–203. doi: 10.2337/dc08-9025.
4. Horvath K., Jeitler K., Berghold A., Ebrahim S.H., Gratzner T.W., Plank J., Kaiser T., Pieber T.R., Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 dia-

- betes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. (2). CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Nov 9. 11. CD005613. PMID: 17443605.
5. Raskin P., Allen E., Hollander P., Lewin A., Gabbay R.A., Hu P., Bode B., Garber A.; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005. 28(2). 260-5. doi: 10.2337/diacare.28.2.260. PMID: 15677776.
6. Dailey G., Rosenstock J., Moses R.G., Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004. 27(10). 2363-8. doi: 10.2337/diacare.27.10.2363. PMID: 15451901.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018. 41(Suppl. 1). S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002. PMID: 29222373.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020. 43(Suppl. 1). S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.
9. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
10. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013. 36(4). 1033-46. doi: 10.2337/dc12-2625.
11. NICE 2020. Type 2 diabetes in adults: management. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/NG28](http://www.nice.org.uk/guidance/NG28).
12. Holden S.E., Poole C.D., Morgan C.L. et al. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open.* 2011. 1. E000258. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000258.
13. 18<sup>th</sup> Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (Accra, Ghana, 21 to 25 March 2011). Review of the evidence comparing insulin (human or animal) with analogue insulins. [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin\\_review.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf?ua=1)
14. Cameron C.G., Bennett H.A. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ.* 2009 Feb 17. 180(4). 400-7. doi: 10.1503/cmaj.081180. PMID: 19221353; PMCID: PMC2638053.
15. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A., Jeitler K., Horvath K., Narath M., Gfrerer R., Pieber T.R. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Apr 19. 2. CD003287. doi: 10.1002/14651858.CD003287.pub4. PMID: 16625575.
16. Qayyum R., Bolen S., Maruthur N., Feldman L., Wilson L.M., Marinopoulos S.S., Ranasinghe P., Amer M., Bass E.B. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2008 Oct 21. 149(8). 549-59. doi: 10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00242.
17. Nabrdalik K., Kwiendacz H., Sawczyn T., Tomasik A., Kukla M., Masierek M., Gumprecht J. Efficacy, Safety, and Quality of Treatment Satisfaction of Premixed Human and Analogue Insulin Regimens in a Large Cohort of Type 2 Diabetic Patients: PROGENS BENEFIT Observational Study. *Int. J. Endocrinol.* 2018. 2018. 6536178. doi: 10.1155/2018/6536178. PMID: 29755520; PMCID: PMC5884156.
18. Grzeszczak W., Bijoś P., Borkowski M., Manikowski A. Comparison of the efficacy and safety of pre-mixed human insulin (Gensulin M30) versus pre-mixed insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna.* 2010. 10(1). 53-58.
19. Singh S.R., Ahmad F., Lal A., Yu C., Bai Z., Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009. 180(4). 385-97. doi: 10.1503/cmaj.081041.
20. Pathak R.D., Schroeder E.B., Seaquist E.R., Zeng C., Lafata J.E., Thomas A., Desai J. et al.; SUPREME-DM Study Group. Severe Hypoglycemia Requiring Medical Intervention in a Large Cohort of Adults With Diabetes Receiving Care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005–2011. *Diabetes Care.* 2016. 39(3). 363-70. doi: 10.2337/dc15-0858.
21. Mühlhauser I., Overmann H., Bender R., Bott U., Berger M. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with Type 1 diabetes — a prospective population based study. *Diabetologia.* 1998. 41(11). 1274-82. doi: 10.1007/s001250051065. PMID: 9833933.
22. Gough S.C. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. 77(1). 1-15. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.015.
23. Taylor J.R., Campbell K.M. Insulin analogs for the management of type 2 diabetes. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013. 70(4). 320-34. doi: 10.2146/ajhp110381. PMID: 23370139.
24. Müller N., Frank T., Kloos C., Lehmann T., Wolf G., Müller U.A. Randomized crossover study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes and human insulin. *Diabetes Care.* 2013. 36(7). 1865-9. doi: 10.2337/dc12-1694.
25. Rys P., Pankiewicz O., Łach K., Kwaskowski A., Skrzekowska-Baran I., Malecki M.T. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab.* 2011. 37(3). 190-200. doi: 10.1016/j.diabet.2010.12.003.
26. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2: Executive summary of final report A05-03, Version 1.1. 2009 Feb 26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84172/>
27. Werner H., Weinstein D., Yehezkel E., Laron Z. Controversies in the use of insulin analogues. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011 Feb. 11(2). 199-209. doi: 10.1517/14712598.2011.540233. PMID: 21219237.
28. Holden S.E., Poole C.D., Morgan C.L., Currie C.J. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open.* 2011. 1(2). E000258. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000258. PMID: 22021891; PMCID: PMC3191605.
29. Final report “Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2” Version 1.1; Status: 26.02.2009. [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf)
30. Neugebauer R., Schroeder E.B., Reynolds K., Schmittiel J.A., Loes L., Dyer W., Desai J.R. et al. Comparison of Mortality and Major Cardiovascular Events Among Adults With Type 2 Diabetes Using Human vs Analogue Insulins. *JAMA Netw. Open.* 2020 Jan 3. 3(1). E1918554. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18554. PMID: 31977057; PMCID: PMC6991251.

Отримано/Received 03.08.2021

Рецензовано/Revised 14.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.10.2021 ■

**Information about authors**

Maryna Neborachko, Medical Advisor, MyDiabetesSolutions, Kyiv, Ukraine

Aleksandr Pkhakadze, Founder, MyDiabetesSolutions, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.*M.V. Neborachko, O.G. Phakadze**MyDiabetesSolutions, Kyiv, Ukraine***Does all the evidence say that insulin analogues  
are more effective than human insulins?**

**Abstract.** Currently, a large amount of data has been accumulated to compare recombinant human insulin with insulin analogues, including meta-analyses of comparative efficacy and safety, as well as cost-effectiveness data and data on the possible carcinogenicity of new products. Insulin treatment is a necessity for some people with diabetes mellitus (DM) due to the need to maintain optimal blood glucose levels. The authors emphasize the need to keep in mind that new insulin drugs are much more expensive, which may limit their use. Factors such as the effectiveness of treatment, its safety, and patient satisfaction should be taken into account when deciding on the choice of therapy, but the cost of treatment cannot be ignored, given that it is usually reimbursable from the budget. In this regard, insulin therapy should be individually selected taking into account the needs of patients, treatment goals, safety, and cost. The authors propose an analysis of these data on the feasibility

of using insulin analogues in comparison with recombinant human insulin for patients with type 1 diabetes and patients with type 2 diabetes and their effectiveness in both types of diabetes. A reasonable policy for the use of insulin therapy should be developed based on available clinical data based on comparative studies in different groups of diabetics and comprehensive analysis of economic data. The feasibility of a new drug should be evaluated and regularly reviewed in light of the practical results of its use in clinical practice. It is also necessary to regularly conduct a retrospective economic analysis to assess the pharmacoeconomic benefits. All of these steps should assist decision-makers and regulators in implementing effective national programs to develop new effective insulin procurement systems.

**Keywords:** diabetes mellitus, insulin therapy, insulin analogues, recombinant human insulin, efficacy



УДК 616.379-008.64-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244977>

Яргин С.В.

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

## Инсулиновый индекс продуктов питания, его роль при сахарном диабете 2-го типа у больных с избыточной массой тела

Известно, что длительная гиперинсулинемия способствует инсулинорезистентности и увеличению массы тела. Секреция инсулина зависит от углеводного состава пищи и уровня постпрандиальной гликемии. Помимо углеводов, известны другие пищевые и эндокринные факторы, стимулирующие секрецию инсулина: аминокислоты и жирные кислоты, глюкагон и холецистокинин, инкретины, в том числе глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) [1–4]. Гликемический индекс (ГИ) характеризует влияние продуктов питания на уровень глюкозы крови. Инсулиновый ответ также зависит от ГИ диеты. Белки в сочетании с углеводами и свободные жирные кислоты могут дополнительно стимулировать секрецию инсулина. Сообщалось, что добавление жиров к высокоуглеводной диете снижает постпрандиальную гликемию, но не инсулиновый ответ. Отмечена обратная связь между содержанием в рационе жиров и инсулиновым ответом; для белка и пищевых волокон достоверная корреляция такого рода не выявлена [1, 2, 5]. Для оценки влияния различных пищевых продуктов на уровень инсулина был предложен инсулиновый индекс (ИИ), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{площадь под кривой концентрации инсулина в крови в течение 2 ч для 1000 кДж тестируемого продукта}}{\text{то же для белого хлеба}} \times 100$$
 [1].

Площадь под кривой концентрации инсулина в крови коррелирует с потребностью в инсулине, которую можно рассчитать на основании ИИ потребляемых продуктов питания. ИИ количественно характеризует постпрандиальную секрецию инсулина, в частности после приема пищи с низким содержанием углеводов [1]. ИИ пищевых продуктов и блюд редко упоминается в публикациях из стран бывшего СССР [6, 7]. В мировой литературе концепция ИИ обсуждается с 1997 г. [8]. Сообщалось о корреляции ИИ потребляемых пищевых продуктов с избыточным весом у здоровых лиц моло-

дого возраста [9]. Предполагается, что высокий ИИ диеты может способствовать повышению массы тела, инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток [10]. Основанный на ИИ алгоритм расчета диеты при сахарном диабете (СД) 1-го типа позволил снизить постпрандиальную гипергликемию после потребления белковых продуктов [11]. В настоящем сообщении сделана попытка оценить значение ИИ для пациентов с СД 2-го типа и избыточной массой тела.

Инсулиновая нагрузка (insulin load) определяется как произведение ИИ и энергии, полученной с данным продуктом за сутки. Зная ИИ отдельных продуктов и блюд, можно рассчитать инсулиновую нагрузку, а также ИИ диеты в целом (dietary insulin index) [3, 12–14]. Сообщалось о положительной корреляции ИИ с уровнем триглицеридов в крови и отрицательной — с концентрацией липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у испытуемых с избыточной массой тела [14]. Исследования не выявили ассоциации ИИ с уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гликированного гемоглобина и С-белка [14], с рисками сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и метаболического синдрома [3, 13]. Не найдено связи инсулиновой нагрузки с уровнями триглицеридов, ЛПВП и массой тела, однако выявлена корреляция с уровнем глюкозы натощак [15]. Данные о связи между ИИ, рисками макроангиопатических и других осложнений СД 2-го типа разноречивы. Отметим, что многие недавние исследования на данную тему выполнялись в Иране, где диета содержит относительно много углеводов [3, 12, 13, 15, 16].

Авторы публикаций по ИИ отмечали, что значения этого показателя, полученные на здоровых лицах с нормальным весом, лишь условно применимы к пациентам с СД-2 [1]. По-видимому, ИИ различных продуктов (табл. 1) не дает четких ориентиров для реко-

мендацій по дієті больных СД-2 с избыточной массой тела. Отмечается высокий ИИ отварного картофеля, однако необходимость ограничения его потребления при СД-2 известна. В некоторых публикациях сообщалось об относительно высоком ИИ молока, однако данные разноречивы (табл. 1). Согласно обзору, молочные продукты оказывают благоприятное действие или по крайней мере нейтральны при СД-2 и метаболическом синдроме [17]. Согласно другому обзору, молочные продукты снижают риск СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваний [18]. По разным данным, уровень глюкозы натощак не менялся или снижался после приема молочных продуктов; отмечались также другие благоприятные метаболические эффекты молока [18].

Теоретически учет ИИ потребляемых продуктов при планировании диеты может быть полезным для определения потребности в экзогенном инсулине, способствовать снижению постпрандиального уровня инсулина, сохранению чувствительности тканей к инсулину и функции бета-клеток; однако долговременные эффекты требуют дальнейшего изучения [11]. Отметим также, что действие продуктов питания с высоким ИИ на секрецию инсулина аналогично одному из эффектов сахароснижающих препаратов инкретинового ряда — агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4, которые тормозят деградацию ГПП-1 [19], тем самым способствуя гликемическому контро-

лю. В связи с этим высокий ИИ диеты не является априори вредным фактором при СД 2-го типа. По мнению автора, на сегодняшний день концепция ИИ существенно не влияет на рекомендации по диете при СД 2-го типа и избыточной массе тела.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Bao J., de Jong V., Atkinson F., Petocz P., Brand-Miller J.C. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, Oct. 90(4). 986-92. doi: 10.3945/ajcn.2009.27720.

2. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2013, Jan. 1. 9(1). 25-53. PMID: 22974359; PMCID: PMC3934755.

3. Teymoori F., Farhadnejad H., Mirmiran P. et al. The association between dietary glycemic and insulin indices with incidence of cardiovascular disease: Tehran lipid and glucose study. *BMC Public Health.* 2020. 20. 1496. DOI: 10.1186/s12889-020-09586-5.

4. Hatami Marbini M., Amiri F., Sajadi Hezaveh Z. Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, insulin load and risk of diabetes-related cancers: A systematic review of cohort studies. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021, Apr. 42. 22-31. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.02.008.

5. Golqbek K.D., Regul'ska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019, Nov. 28(11). 1577-1585. doi: 10.17219/acem/109976. PMID: 31756065.

6. Pustozarov E., Tkachuk A., Vasukova E., Dronova A., Shilova E., Anopova A., Piven F. et al. The Role of Glycemic Index and Glycemic Load in the Development of Real-Time Postprandial Glycemic Response Prediction Models for Patients With Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020, Jan. 23. 12(2). 302. doi: 10.3390/nu12020302.

7. Dreval' A.V., Batashova M.G. Mathematical methods to calculate the glycemic index of carbohydrate food load in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Probl. Endokrinol. (Mosk).* 1993, May-Jun. 39(3). 13-8 (in Russian). PMID: 8058671.

8. Holt S.H., Miller J.C., Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, Nov. 66(5). 1264-76. doi: 10.1093/ajcn/66.5.1264. PMID: 9356547.

9. Joslowski G., Goletzke J., Cheng G., Günther A.L., Bao J., Brand-Miller J.C., Buyken A.E. Prospective associations of dietary insulin demand, glycemic index, and glycemic load during puberty with body composition in young adulthood. *Int. J. Obes. (Lond).* 2012, Nov. 36(11). 1463-71. doi: 10.1038/ijo.2011.241.

10. Mirmiran P., Esfandiari S., Bahadoran Z., Tohidi M., Azizi F. Dietary insulin load and insulin index are associated with the risk of insulin resistance: a prospective approach in Tehran lipid and glucose study. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016, Jul. 20. 15. 23. doi: 10.1186/s40200-016-0247-5. PMID: 27446819; PMCID: PMC4955203.

11. Bell K.J., Gray R., Munns D., Petocz P., Howard G., Colagiuri S., Brand-Miller J.C. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014, Sep. 68(9). 1055-9. doi: 10.1038/ejcn.2014.126.

Таблица 1. Гликемический и инсулиновый индексы некоторых продуктов питания [1, 4, 8, 20, 21]

| Продукт                          | ГИ      | ИИ    |
|----------------------------------|---------|-------|
| Белый хлеб                       | 100     | 100   |
| Овсянка (геркулес)               | 60 (86) | 40    |
| Макаронные изделия белые (паста) | 46–64   | 40    |
| Зерновой хлеб                    | 60      | 56–71 |
| Белый рис                        | 110     | 79    |
| Картофель отварной               | 121–141 | 121   |
| Яйца                             | 42      | 31    |
| Сыр                              | 55      | 45    |
| Говядина                         | 21      | 51    |
| Рыба                             | 28      | 59    |
| Чечевица                         | 44–62   | 58    |
| Яблоки                           | 50–52   | 59    |
| Апельсины                        | 39–62   | 60    |
| Виноград                         | 74      | 82    |
| Бананы                           | 52–83   | 81    |
| Арахис                           | 12      | 20    |
| Йогурт                           | 62      | 115   |
| Мороженое                        | 70      | 89    |
| Молоко цельное                   | 15–37   | 33–98 |

12. Anjom-Shoae J., Keshteli A.H., Sadeghi O. et al. Association between dietary insulin index and load with obesity in adults. *Eur. J. Nutr.* 2020. 59. 1563-1575. DOI: 10.1007/s00394-019-02012-6.
13. Ghorbaninejad P., Imani H., Sheikhsossein F., Tijani Jibril A., Mohammadpour S., Shab-Bidar S. Higher dietary insulin load and index are not associated with the risk of metabolic syndrome and obesity in Iranian adults. *Int. J. Clin. Pract.* 2021, Jul. 75(7). e14229. doi: 10.1111/ijcp.14229.
14. Nimptsch K., Brand-Miller J.C., Franz M., Sampson L., Willett W.C., Giovannucci E. Dietary insulin index and insulin load in relation to biomarkers of glycemic control, plasma lipids, and inflammation markers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, Jul. 94(1). 182-90. doi: 10.3945/ajcn.110.009555.
15. Mozaffari H., Namazi N., Larijani B., Surkan P.J., Azadbakht L. Associations between dietary insulin load with cardiovascular risk factors and inflammatory parameters in elderly men: a cross-sectional study. *Br. J. Nutr.* 2019, Apr. 121(7). 773-781. doi: 10.1017/S0007114518003872.
16. Teymoori F., Farhadnejad H., Moslehi N., Mirmiran P., Mokhtari E., Azizi F. The association of dietary insulin and glycemic indices with the risk of type 2 diabetes. *Clin. Nutr.* 2021, Apr. 40(4). 2138-2144. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.038.
17. Dugan C.E., Fernandez M.L. Effects of dairy on metabolic syndrome parameters: a review. *Yale J. Biol. Med.* 2014, Jun. 6. 87(2). 135-47. PMID: 24910559; PMCID: PMC4031787.
18. Leary M., Tanaka H. Role of Fluid Milk in Attenuating Postprandial Hyperglycemia and Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2020, Dec. 11. 12(12). 3806. doi: 10.3390/nu12123806.
19. Yargin S.V. Some aspects of type 2 diabetes mellitus treatment in overweight persons. *Int. J. Endocrin. (Ukraine).* 2019. 15(5). 410-418. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.5.2019.180046>.
20. Brand-Miller J., Holt S.H., de Jong V., Petocz P. Cocoa powder increases postprandial insulinemia in lean young adults. *J. Nutr.* 2003, Oct. 133(10). 3149-52. doi: 10.1093/jn/133.10.3149. PMID: 14519800.
21. Ostman E.M., Liljeberg Elmståhl H.G., Björck I.M. Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, Jul. 74(1). 96-100. doi: 10.1093/ajcn/74.1.96.

Получено/Received 25.10.2021

Рецензовано/Revised 01.11.2021

Прийнято в печать/Accepted 08.11.2021 ■

#### Information about author

Sergei V. Yargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 (495) 951-67-88; <https://orcid.org/0000-0003-4731-1853>.



## У Києві з успіхом пройшла ювілейна 30-та Міжнародна виставка **Public Health 2021**

Із 6 по 8 жовтня в Міжнародному виставковому центрі в Києві відбулася ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health 2021. Цьогоріч виставка продемонструвала ринку ефективність прямих комунікацій для налагодження та зміцнення контактів між представниками усіх сегментів галузі охорони здоров'я. Це не просто майданчик для презентації нових продуктів та технологій, а дієвий інструмент для пошуку партнерів та укладання вигідних угод, це сприятливе середовище для проведення переговорів, що веде до нового рівня ділового та професійного розвитку.

Свою продукцію представили 268 учасників, серед яких відомі світові виробники й постачальники діагностичного, лікувального, реабілітаційного та іншого медичного обладнання, матеріалів та технологій. Гідне місце серед світових лідерів зайняли вітчизняні підприємства, продемонструвавши інноваційність та конкурентоспроможність продукції. Незважаючи на ситуацію у світі, до виставки змогли доєднатися прямі виробники з Чехії, Індії, Німеччини, Польщі, Румунії. Генеральний партнер виставки — Protech Solution.

Цього року традиційну експозицію медичної виставки Public Health було доповнено спеціалізованою виставкою LabExpo, у якій взяли участь понад 40 провідних виробників та постачальників лабораторного обладнання та витратних матеріалів. Одночасне представлення ключових складових лікувальних закладів надало можливість керівникам закладів охорони здоров'я ознайомитися з пропозиціями комплексного оснащення лікарні сучасним високоточним обладнанням.

Візитною картою медичної виставки Public Health є потужна ділова програма Public Health Congress&Events. Протягом трьох днів відбулися 84 науково-практичні заходи для медичних фахівців різних спеціалізацій. Заходи були організовані в партнерстві з Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України, Українською військово-медичною академією, Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця, Тернопільським національним медичним університетом ім. І.Я. Горбачевського, Київським медичним університетом, Українським центром трансплант-координації МОЗ та профільними професійними асоціаціями й організаціями.

Родзинкою виставки стала відзнака Public Health Awards, яку започаткували Premier Expo разом із ГО «Медичні лідери». Головною ідеєю відзнаки став вибір кращого медичного закладу країни в номінаціях шляхом оціню-



вання об'єктивних показників їх діяльності. Такий підхід створив прецедент застосування порівняльного бенчмаркінгу в державній системі охорони здоров'я, популяризації успішних практик та мотивації до розвитку закладів галузі. Заявки подали 212 медичних закладів, переможці отримали заслужену оцінку та визнання з боку медичної спільноти. Офіційну підтримку Public Health Awards надала Національна служба здоров'я України.

Переможцями в номінаціях стали:

- «Кращий заклад первинної медичної допомоги» — КП «КНП Вознесенський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»;
- «Кращий заклад спеціалізованої медичної допомоги» — КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»;
- «Краща приватна медична практика» — «Медична практика для родини «ФОП Татарникова О.Ю.».

Дотримуючись міжнародних стандартів проведення виставок в умовах COVID-19, організатор уперше в Україні провів безкоштовне експрес-тестування всіх учасників і відвідувачів Public Health для їх безпечного перебування та роботи на виставці.

### **Дані Міжнародної медичної виставки Public Health 2021**

Організатор: «Прем'єр Експо», Hyve Group.

Місце проведення: Київ, Міжнародний виставковий центр, Броварський пр-т, 15.

- 268 експонентів;
- 6 країн-учасниць: Україна, Індія, Німеччина, Польща, Чехія, Румунія;
- 10 000 кв.м;
- 7409 відвідувачів, медичних спеціалістів;
- 84 заходи Public Health Congress&Events;
- 27 партнерів — співорганізаторів заходів;
- 4840 відвідувачів заходів.

**До зустрічі 5–7 жовтня на Public Health 2022!** ■

## Вимоги до оформлення статей

### Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

#### 1. Рукопис

**1.1. Формат тексту.** Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** на чертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

**1.2. Обсяг тексту рукопису,** включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

**1.3. Мова публікації.** До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

**1.4. Відправка рукопису.** До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції [medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua) (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі \*JPG або \*TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути конт-растними і чіткими.

**Супровідна документація.** До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

#### 2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою**

(ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

**2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:**

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

**2.2. Резюме (Abstract)** оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу.

сягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PIHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

**2.3. Ключові слова (Keywords).** Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

**2.4. Текст статті.** Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

**Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).**

**2.5. Додаткова інформація** вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

**2.6. Вимоги до оформлення приставного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).** Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

**Загальні рекомендації.** Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні

роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

**Транслітерація.** Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транс-літерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

**Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.**

### 3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advengo plagiatius. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

**Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.**

**Матеріали для публікацій надсилати**  
на електронну адресу редакції: [medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua)

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора (Паньків Володимир Іванович):  
[endocr@i.ua](mailto:endocr@i.ua)

або через форму надсилання рукопису на сайті  
<http://http://iej.zaslavsky.com.ua>  
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■



**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.**

**Докладніше про книги на сайті [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**

| ЕНДОКРИНОЛОГІЯ |                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>301068</b>  | Акромегалия и гигантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскина. — 152 с.                                                                                                                                                                                                           | <b>162,00</b> |
| <b>301100</b>  | Акромегалия и гигантизм: монография / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк и др. — 132 с.                                                                                                                                                                                       | <b>100,00</b> |
| <b>T01282</b>  | Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г.                                                                                                                                                           | <b>160,00</b> |
| <b>301105</b>  | Арифметика диабетики или арифметика здоровья / С.А.Чумак. — 48 с.                                                                                                                                                                                                       | <b>50,00</b>  |
| <b>301144</b>  | Аутоиммунная тиреоидная патология / Гончарова О.А. — 212 с.                                                                                                                                                                                                             | <b>120,00</b> |
| <b>301081</b>  | Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.                                                                                                                                                                                           | <b>251,00</b> |
| <b>301143</b>  | Больовий попереково-крижовий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.                                                                                                                                   | <b>120,00</b> |
| <b>301097</b>  | Гирсутизм / Соболева Е.Л. — 52 с.                                                                                                                                                                                                                                       | <b>60,00</b>  |
| <b>301030</b>  | Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.                                                                                                                                                                                    | <b>105,00</b> |
| <b>301093</b>  | Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. — 440 с.                                                                                                                                                                 | <b>230,00</b> |
| <b>301003</b>  | Ендокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.             | <b>100,00</b> |
| <b>301094</b>  | Ендокринологія. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.                                                                                                                                                                                | <b>219,00</b> |
| <b>301070</b>  | Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.                                                                                                                    | <b>439,00</b> |
| <b>301130</b>  | Заболевания щитовидной железы / Мкртумян А. — 128 с.                                                                                                                                                                                                                    | <b>187,00</b> |
| <b>301019</b>  | Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — 496 с.                                                                                                                                                                                                              | <b>236,00</b> |
| <b>301124</b>  | Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2012. — 80 с.                                                 | <b>70,00</b>  |
| <b>301139</b>  | Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра / Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. — 192 с.                                                                                                                                                                | <b>80,00</b>  |
| <b>301058</b>  | Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.                                                                                                                             | <b>50,00</b>  |
| <b>301059</b>  | Конспект эндокринолога. Часть 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.                                                                                                           | <b>50,00</b>  |
| <b>301066</b>  | Конспект эндокринолога. Часть 3: Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с. | <b>50,00</b>  |
| <b>301077</b>  | Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.                                                                                             | <b>50,00</b>  |
| <b>301136</b>  | Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І.Нікберг. — 208 с.                                                                                                                                                                                       | <b>66,00</b>  |
| <b>301051</b>  | Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.                          | <b>50,00</b>  |
| <b>301111</b>  | Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом / Никберг И.И. — 544 с.                                                                                                                                                                               | <b>150,00</b> |
| <b>301020</b>  | Нарушение половой функции у мужчин при сахарном диабете / М.И. Коган. — 224 с.                                                                                                                                                                                          | <b>103,00</b> |

**ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**

|        |                                                                                                                                                             |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 301071 | Нейроэндокринология: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 472 с.                                                          | 743,00  |
| 301118 | Непальпируемые узловые образования щитовидной железы / Шулутко А.М. — 144 с.                                                                                | 151,00  |
| 301099 | Ожирение и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / Мишарина Е.В. — 68 с.                                                                       | 78,00   |
| 301116 | Ожирение: профилактика и лечение (2-е изд.) / З.А. Калмыков. — 108 с.                                                                                       | 50,00   |
| 301062 | Ожирение: профилактика и лечение / З.А. Калмыков. — 108 с.                                                                                                  | 50,00   |
| 301096 | Очерки клинической эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова и др. — 594 с.                                                                 | 200,00  |
| 301076 | Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — 224 с.                                                                                                            | 110,00  |
| 301121 | Превентивная диабетология. Руководство для врачей / Г.Ф.Генделека. — 608 с.                                                                                 | 350,00  |
| 301073 | Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство / Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. и др. — 160 с.                                                          | 90,00   |
| 301115 | Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1024 с.     | 1156,00 |
| 301063 | Сахара и сахарозаменители / В.В. Корпачев. — 320 с.                                                                                                         | 50,00   |
| 301107 | Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Аметов А.С. — 1032 с.                                                                                          | 1028,00 |
| 301060 | Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Монография / Н.А. Кравчун и др. — 256 с.                                                                  | 60,00   |
| 301022 | Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей / И.И. Дедов. — 344 с.                                                                   | 203,00  |
| 301109 | Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 448 с.                               | 737,00  |
| 301123 | Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / В.В. Потин. — 40 с.                                                                  | 60,00   |
| 301126 | Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. / Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. — 272 с.                          | 303,00  |
| 301040 | Сахарный диабет. Беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова. — 272 с.                                                                                       | 86,00   |
| 301038 | Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. — 796 с.                                                                               | 448,00  |
| 301007 | Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. — 260 с.    | 100,00  |
| 301010 | Сахарный диабет: практика и контроль (5-е изд., перераб.) / Мавродий В.М. — 82 с.                                                                           | 50,00   |
| 301074 | Сахарный диабет: физиотерапевтические и комPLEMENTАРНЫЕ методы лечения: научно-методическое пособие / С.Т. Зубкова, А.Д. Гавловский и др. — 232 с.          | 50,00   |
| 301110 | Система орексинсодержащих нейронов. Структура и функции / Перекрест С.В. — 80 с.                                                                            | 89,00   |
| 301006 | Словарь-справочник эндокринолога / А.В. Казаков, Н.А. Кравчун, И.М. Ильина, М.И. Зубко, О.А. Гончарова, И.В. Чернявская. — 382 с.                           | 100,00  |
| 301013 | Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей / Ю.И.Седлецкий. — 416 с.                                                                       | 80,00   |
| 301001 | Сучасна інтенсивна інсулінотерапія / Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова, О.В. Козаков, О.А. Сакало. — 68 с.                                                        | 50,00   |
| 301101 | Цукровий діабет та вагітність: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти / Караченцев Ю.І. та ін. — 146 с. | 80,00   |
| 301036 | Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Токмакова, Д.Е. Колода, Н.В. Лаврищева. — 128 с.                       | 161,00  |
| 301140 | Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение / Древаль А.В. — 415 с.                                                                                         | 552,00  |
| 301137 | Эндокринология. Руководство для врачей / В.В.Потемкин. — 776 с.                                                                                             | 809,00  |
| 301084 | Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1072 с.                                                                | 1114,00 |
| 301089 | Эндокринотерапия раннего рака молочной железы / Семиглазов В.Ф. — 96 с.                                                                                     | 149,00  |
| 301117 | Эндохирургия новообразований надпочечников. Клиническое руководство / Емельянов С.И. — 168 с.                                                               | 130,00  |
| 301135 | Эпонимические синдромы в эндокринологии / Мельниченко Г.А. — 172 с.                                                                                         | 462,00  |

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВAMEД» на сайті:**  
**[WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55





# Еутирокс

## Оригінальний левотироксин



Удосконалена формула<sup>1-3</sup>



Відповідність сучасним<sup>1-3</sup>  
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка  
з 6 дозувань<sup>4</sup>



Інноваційна система  
захисту від фальсифікації<sup>5</sup>



## ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

### Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію крохмалемелоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антипиретичної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антипиретичними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке) (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.п. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелска КГГА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Пона інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specific cation over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specific cation standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС, UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.

UA-EUTH-IMI-082021-032

UA-EUT-00008