

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

L-ТИРОКСИН Левотироксину натрію 50/75/100/125/150 мкг БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

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 дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмаллінколат (тип А), гідроксид довголанцинової парцільної.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

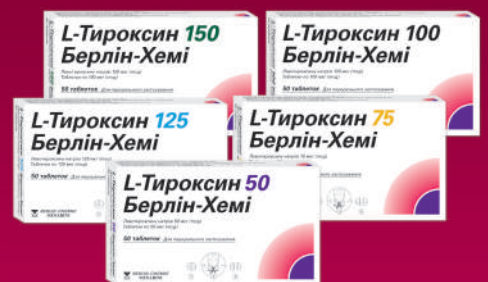
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповнений гіпертиреоз будь-якого походження. Неповнена недостатність кори надниркових залоз. Неповнена гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.
Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не змінює, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при загоді швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі 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. З окремих повідомлень про розвиток анафілактичного шоку та ін. У зв'язку з застосуванням препарату треба вважати. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво - БЕРЛІН-ХЕМІ А. МЕНАРІН УКРАЇНА ТОВ

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



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

Обов'язково уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів 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, 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, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкерб Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

- Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- Patei H, Salsap A, Danarsoo R, Sisk A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003 Oct 2;284(1-2):35-43. doi: 10.1016/S0378-5173(03)00837-9. PMID: 12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,
№ 6,
2023

ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 6, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 6, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Курпіненко 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:

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 26.10.2023 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами

Свідоцтво 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. 8,14
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-ієґ-134.

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, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

- | | |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Большова О.В. (Київ, Україна) | Сергієнко О.О. (Львів, Україна) |
| Бондаренко В.О. (Харків, Україна) | Сіренко Ю.М. (Київ, Україна) |
| Вернигородський В.С. (Вінниця, Україна) | Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна) |
| Власенко М.В. (Вінниця, Україна) | Соколова Л.К. (Київ, Україна) |
| Генделека Г.Ф. (Одеса, Україна) | Товкай О.А. (Київ, Україна) |
| Гончарова О.А. (Харків, Україна) | Тронько М.Д. (Київ, Україна) |
| Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна) | Урбанович А.М. (Львів, Україна) |
| Караченцев Ю.І. (Харків, Україна) | Хижняк О.О. (Харків, Україна) |
| Кирилюк М.Л. (Київ, Україна) | Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва) |
| Кобиляк Н.М. (Київ, Україна) | Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран) |
| Козаков О.В. (Харків, Україна) | Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща) |
| Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна) | Prof. Holick M. (Бостон, США) |
| Кравченко В.І. (Київ, Україна) | Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія) |
| Кравчун Н.О. (Харків, Україна) | Prof. Mota M. (Крайова, Румунія) |
| Луцицький Є.В. (Київ, Україна) | Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція) |
| Маньковський Б.М. (Київ, Україна) | As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва) |
| Місюра К.В. (Харків, Україна) | Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина) |
| Мітченко О.І. (Київ, Україна) | Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США) |
| Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна) | Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія) |
| Перцева Н.О. (Дніпро, Україна) | Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія) |
| Резніков О.Г. (Київ, Україна) | |

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 19, № 6, 2023

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

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» (26.10.2023, Protocol № 3)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,14
Circulation 3000. Order 2023-iej-134.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

- | | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine) | Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine) |
| Bondarenko V.O.
(Kharkiv, Ukraine) | Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine) |
| Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia, Ukraine) | Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine) |
| Vlasenko M.V.
(Vinnytsia, Ukraine) | Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine) |
| Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine) | Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine) |
| Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine) | Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine) |
| Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine) | Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine) |
| Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine) | Khyzhniak O.O.
(Kharkiv, Ukraine) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) |
| Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine) | Dr. Atashi H. (Tehran, Iran) |
| Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) |
| Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine) | Prof. Holick M. (Boston, USA) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal) |
| Kravchun N.O.
(Kharkiv, Ukraine) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine) | As. Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Tkáč I.
(Minneapolis, USA) |
| Pasiechko N.V.
(Ternopil, Ukraine) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine) | Prof. P. Zimmet
(Melbourne, Australia) |
| Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine) | |

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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, 2023
© Zaslavsky O. Yu., 2023

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Черняєва А.О.</i> Інсулінорезистентність та гіперурикемія у хворих на цукровий діабет 1-го типу: клініко- біохімічні кореляти 6	<i>A.O. Cherniaieva</i> Insulin resistance and hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and biochemical correlates 6
<i>Мартиненко Р.В., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Рудь М.В., Вільхова О.В., Москаленко Р.А., Мартиненко В.Б.</i> Експресія клітин Ki67 та CD68+ моноцитарного паростка червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в системі регуляції «гіпоталамус — гіпофіз — яєчко»: експериментальне дослідження 13	<i>R.V. Martynenko, V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, N.V. Boruta, M.V. Rud, O.V. Vilkhova, R.A. Moskalenko, V.B. Martynenko</i> Expression of Ki67 and CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study 13
<i>Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О.</i> Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки 20	<i>O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko, K.A. Moskva, M.O. Borovets</i> Changes in gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease 20
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю.</i> Взаємозв'язки між показниками глікованого гемоглобіну та діабетичним дистресом у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів 25	<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko</i> The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus 25
<i>Хоперія В., Мостюк О., Дінець А., Шептуха С., Губар О., Горобейко М.</i> Нове уявлення про гістопатологічні особливості Warthin-подібної папілярної карциноми щитоподібної залози 29	<i>V. Hoperia, O. Mostiuk, A. Dinets, S. Sheptukha, O. Hubar, M. Gorobeiko</i> New insights into histopathological features of Warthin-like papillary thyroid carcinoma 29
<i>Кирилюк М.Л., Сук С.А.</i> Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані) 34	<i>M.L. Kyryliuk, S.A. Suk</i> Pathogenesis of diabetic macular edema: role of the glial factor (literature review and own data) 34
<i>Мірошніченко О.С.</i> Роль лептинорезистентності в розвитку неоплазій щитоподібної залози 39	<i>O.S. Miroshnichenko</i> The role of leptin resistance in the development of thyroid neoplasia 39

Огляд літератури**Literature Review**

<i>Чернявська І.В., Дубовик В.М., Гончарова О.А., Ашуров Е.М.</i>	<i>I.V. Chernyavska, V.M. Dubovik, O.A. Goncharova, E.M. Ashurov</i>
Вплив стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (огляд літератури) 43	The effect of stress on the thyroid morphofunctional status (literature review) 43
<i>Муравльова О.В., Шаєнко З.О., Дворник І.Л., Сізова Л.М., Ільченко В.І., Пурденко Т.І., Шпетний О.А.</i>	<i>O.V. Muravlova, Z.O. Shaienko, I.L. Dvornyk, L.M. Sizova, V.I. Ilchenko, T.I. Purdenko, O.A. Shpetnyi</i>
Цукровий діабет і COVID-19: життя з подвійним ризиком 49	Diabetes mellitus and COVID-19: living with double risk 49
<i>Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Чернявська І.В., Олейнікова С.П., Кривошапка О.В.</i>	<i>P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, I.V. Chernyavska, S.P. Oleynikova, O.V. Kryvoshapka</i>
Нові можливості корекції автоімунних порушень у хворих на цукровий діабет 1-го типу та розсіяний склероз 56	Emerging strategies for treating autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes and multiple sclerosis 56

Клінічний випадок**Clinical Case**

<i>Ліщук О.З., Суслик Г.І., Урбанович А.М.</i>	<i>O.Z. Lishchuk, H.I. Suslyk, A.M. Urbanovych</i>
Рідкісний випадок медулярної карциноми 62	A rare case of medullary carcinoma 62
<i>Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Кітура Є.М., Іваницький І.В.</i>	<i>V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, Ye.M. Kitura, I.V. Ivanitsky</i>
Проблема своєчасного діагнозу первинного гіперальдостеронізму. Клінічний випадок 65	The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case 65

Рецензії**Reviews**

Рецензія на монографію «Їжа, харчування та хвороби людини. Еволюційний та історичний аспекти» (автор — Г.Ф. Генделека, доктор медичних наук, професор; Одеса: Поліграф, 2023. 496 с.) 70	Review of the monograph “Food, nutrition, and human diseases. Evolutionary and historical aspects” (author — H.F. Hendeleka, MD, PhD, Professor; Odesa: Polygraph, 2023. 496 p.) 70
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Черняєва А.О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна
Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

Інсулінорезистентність та гіперурикемія у хворих на цукровий діабет 1-го типу: клініко-біохімічні кореляти

Резюме. Актуальність. У деяких хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу відзначається клінічна симптоматика, притаманна ЦД 2-го типу, а саме ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), артеріальна гіпертензія, гіперурикемія (ГУ), дисліпідемія. Таким чином, спостерігається метаболічний синдром, що отримав назву «подвійний діабет». Він асоційований з підвищеною частотою мікро- і макросудинних хронічних ускладнень (нефропатія, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок та ішемічна хвороба серця). **Мета дослідження:** кількісна оцінка вираженості інсулінорезистентності за допомогою непрямих (неінсулінових) методів та визначення її зв'язку із сироватковим рівнем сечової кислоти (СК) у хворих на ЦД 1-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 181 хворого на ЦД 1-го типу, середній вік $42,5 \pm 12,1$ року. Проведено антропометричне дослідження. Використовували непрямі методи кількісної оцінки ІР. Аналіз проводили методами непараметричної і параметричної статистики. **Результати.** У хворих з ГУ значення антропометричних індексів були значуще вищими, ніж у хворих з нормоурикемією, що вказувало на абдомінальний тип відкладення жиру. У хворих з ГУ спостерігалася більш виражена ІР порівняно з хворими з нормоурикемією. Встановлено, що у хворих на ЦД 1-го типу сироватковий рівень СК позитивно корелює з індексом маси тіла, обводом талії (ОТ), індексами ОТ/ОС, тригліцериди/холестерин ліпопротеїнів високої щільності та негативно — з розрахунковими: швидкістю утилізації глюкози, чутливістю до інсуліну і натуральним логарифмом швидкості утилізації глюкози. Покроковим мультифакторним регресійним аналізом моделей з досліджуваних предикатів відібрано групу змінних з найбільшим внеском у варіацію сироваткового рівня СК. **Висновки.** Показано, що у хворих на ЦД 1-го типу з ГУ спостерігається значуще більш виражена ІР. Встановлено наявність кореляційного зв'язку антропометричних і розрахункових індексів, що відображають вираженість ІР, з сироватковим рівнем СК. Відібрано групу предикатів з найбільшим внеском у дисперсію сироваткового рівня СК у хворих на ЦД 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; інсулінорезистентність; гіперурикемія; сечова кислота; кореляційний зв'язок

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу — автоімунне захворювання, що виникає внаслідок руйнування панкреатичних β -клітин з розвитком абсолютного дефіциту інсуліну [1]. За даними дослідження DDCT, кількість хворих на ЦД 1-го типу з надмірною масою тіла у 1980–1990 рр. зростає втричі [2]. Показано, що

у деяких хворих на ЦД 1-го типу трапляється клінічна симптоматика, притаманна ЦД 2-го типу, а саме ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), артеріальна гіпертензія (АГ), гіперурикемія (ГУ), дисліпідемія або метаболічний синдром [3]. Цей клінічний феномен отримав назву «подвійний діабет» (double diabetes) [3, 4]. Доведено, що подвійний діабет асоційова-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Черняєва Анна Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету, завідувачка поліклінікою, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; факс: +380 (57) 705-21-79; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; tel. +38 (095) 451-19-48

For correspondence: Anna Cherniaeva, PhD, associate Professor, associate Professor of endocrinology and pediatric endocrinology of Kharkiv National Medical University, Head of the polyclinic, State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine", Alchevskyykh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; tel. +38 (095) 451-19-48

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

ний з підвищеною частотою мікро- і макросудинних хронічних ускладнень, як-от нефропатія, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок та ішемічна хвороба серця [5].

Тривалий час наявність ІР у хворих на ЦД 1-го типу ставили під сумнів. Механізми розвитку ІР у хворих на ЦД 1-го типу досі залишаються недостатньо вивченими. Найбільш ваговою причиною «занедбаності» цієї проблеми є складність адекватної кількісної оцінки ІР у хворих на ЦД 1-го типу.

Золотим стандартом кількісної оцінки вираженості ІР є швидкість утилізації глюкози (ШУГ), яка розраховується за результатами гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту [6]. Клемп-тест — інвазивне, трудомістке і дороге дослідження, яке виконується зазвичай з дослідницькою метою. У рутинній клінічній практиці у хворих на ЦД 2-го типу для кількісної оцінки вираженості ІР використовують гомеостатичну модель НОМА [7, 8]. Використання гомеостатичної моделі можливе за умов збереженої секреції інсуліну, що обмежує її застосування у хворих на ЦД 1-го типу.

Найбільш уживаним методом кількісної оцінки вираженості ІР у хворих на ЦД 1-го типу є розрахована ШУГ (рШУГ) [9]. З'ясовано, що низькі значення рШУГ у хворих на ЦД 1-го типу корелюють з вираженістю ІР [10]. Серед інших непрямих (неінсулінових) методів кількісної оцінки вираженості ІР у хворих на ЦД 1-го типу, що базуються на широко доступних клінічних параметрах і яким притаманна висока чутливість і специфічність порівняно з клемп-тестом, є розрахована чутливість до інсуліну (рЧІ) [11]; натуральний логарифм ШУГ (lnШУГ) [6]; відношення рівня тригліцеридів (ТГ) до рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (ТГ/ХС-ЛПВЩ) та індекс вісцерального ожиріння (ІВО) [12].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що у хворих на ЦД 1-го типу в структурі порушень пуринового метаболізму на ГУ припадає 13,8 % [13]. Показано, що висока інтенсивність пуринового метаболізму у хворих на ЦД 1-го типу реалізується шляхом зниженого анаболізму, підвищеного окиснення та пригнічення реутилізації пуринових основ і залежить від стану глікемічного контролю.

Мета дослідження: дати кількісну оцінку вираженості ІР за допомогою непрямих (неінсулінових) методів та визначити її зв'язок з сироватковим рівнем сечової кислоти (СК) у хворих на ЦД 1-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини. Дизайн дослідження, інформація для хворого і форма інформованої згоди на участь у дослідженні були розглянуті та ухвалені комісією з питань етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Обстежено 181 хворого на ЦД 1-го типу (94 жінки і 87 чоловіків) старше 18 років, середній вік $42,5 \pm 12,1$ року. За тривалістю захворювання обстежені розподілялися таким чином: до одного року — 15,5 %, від одного до п'яти років — 25,9 %, від п'яти до десяти років — 21,0 %, понад 10 років — 37,6 %. Середній вік на момент маніфестації захворювання становив $25,2 \pm 12,1$ року. До дослідження були залучені пацієнти із стабільним болюсно-базальним режимом інсулінотерапії протягом року. Медіана добової дози інсуліну в досліджуваній когорті становила 45 [36–68] ОД/добу або 0,72 [0,56–0,98] ОД/кг/добу.

Антропометричні дослідження: вимірювання зросту (м) пацієнтів проводили за допомогою медичного механічного ростоміра Харпендена, маси тіла (кг) — на електронних вагах Beurer GS 20 Summer Sky. Індекс маси тіла (ІМТ) (кг/м²) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (м²). Обвід талії (ОТ) і стегон (ОС) (см) вимірювали сантиметровою стрічкою у вертикальному положенні. Індекс ОТ/ОС (ІОТ/ОС) визначали як частку ОТ і ОС.

Рівень артеріального тиску (АТ) вимірювали на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою автоматичного сфігмоманометра (OMRON Corporation, Japan) з манжеткою відповідного розміру. Вимірювання АТ проводили після 5–10 хв перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ розраховували як середнє двох послідовних вимірювань. АГ діагностували за рівня АТ > 140/90 мм рт.ст. [14].

Аналіз біохімічних показників венозної крові включав визначення рівня глікемії натще (ГКН, ммоль/л) глюкозооксидазним методом, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %) колориметричним методом, концентрації креатиніну (Кр, мкмоль/л) методом Поппера за кольоровою реакцією Леффе (референтні значення для жінок — 44–97; для чоловіків — 44–115) [15], СК (мкмоль/л) колориметричним методом (референтні значення: для чоловіків < 420, для жінок < 350), загального холестерину (ЗХС, ммоль/л) (референтні значення 3,62–6,21), ТГ (ммоль/л) (референтні значення 0,45–1,86) колориметричним методом, ХС-ЛПВЩ (ммоль/л) (референтні значення: для чоловіків > 1,45 ммоль/л, для жінок > 1,68) методом осадження в сироватці. Для перерахунку вмісту ТГ з ммоль/л в мг/дл використовували коефіцієнт 0,056 ммоль/л.

Швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) оцінювали за рівнянням СКД-ЕРІ [16].

Використовували непрямі методи кількісної оцінки ІР:

1. рШУГ, мг/кг/хв: $24,31 - (12,22 \times \text{ІОТ/ОС, ум.од.}) - (3,29 \times \text{АГ [0 — немає; 1 — є]}) - (0,57 \times \text{HbA}_{1c}, \%)$ [17].
2. рЧІ, ум.од.: $\text{exp. } 4,1075 - 0,1299 \times \text{ОТ, см} - 1,05819 (\text{добова доза інсуліну, ОД/кг}) - 0,00354 (\text{ТГ, мг/дл}) - 0,00802 (\text{ДАТ, мм рт.ст.})$ [11].
3. lnШУГ, мг/кг/хв = $4,964 - 0,121 \times \text{HbA}_{1c}, \% - 0,012 \times \text{ДАТ(мм рт.ст.)} - 1,409 \times \text{ІОТ/ОС, ум.од.}$ [6].
4. ТГ/ХС-ЛПВЩ, ум.од. [12].

5. ІВО (ум.од.) розраховували за формулою М.С. Amato et al. [18]:

$$\begin{aligned}
 IBO(\text{чол.}) &= \left(\frac{OT, \text{ см}}{39,68 + (1,88 \times IMT, \text{ кг/м}^2)} \right) \times \\
 &\times \left(\frac{TГ, \text{ ммоль/л}}{1,03} \right) \times \left(\frac{1,31}{ХС - ЛПВЩ, \text{ ммоль/л}} \right); \\
 IBO(\text{жін.}) &= \left(\frac{OT, \text{ см}}{36,58 + (1,89 \times IMT, \text{ кг/м}^2)} \right) \times \\
 &\times \left(\frac{TГ, \text{ ммоль/л}}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{ХС - ЛПВЩ, \text{ ммоль/л}} \right).
 \end{aligned}$$

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за програмним комплексом Statgraphics Centurion 18.0. Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних застосовували критерій Манна — Уїтні (U), з нормальним розподілом змінних — непарний критерій Стьюдента (t). Для виявлення зв'язку між клінічними і біохімічними показниками з нормальним розподілом змінних використовували покроковий мультифакторний регресійний аналіз. Зв'язок між кількісними змінними встановлювали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом (r_s). Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $p \leq 0,05$. Отримані результати подано у вигляді $\bar{X} \pm s$; Me , де \bar{X} — середнє арифметичне, s — стандартне відхилення, Me — медіана.

Результати

На першому етапі дослідження в групах хворих на ЦД 1-го типу з урахуванням сироваткового рівня СК проводили аналіз досліджуваних клініко-біохімічних параметрів та давали кількісну оцінку вираженості ІР за допомогою непрямих (неінсулінових) методів (табл. 1).

Серед досліджуваного загалу хворих на ЦД 1-го типу надлишкову масу тіла ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$) діагностовано у 33,4 %. У хворих з ГУ антропометричні індекси ІР, якот ОТ і ІОТ/ОС, виявилися значуще вищими порівняно з хворими з нормоурикемією (НУ), що вказувало на абдомінальний тип відкладення жиру.

Визначено, що середня тривалість захворювання у пацієнтів з ЦД 1-го типу з ГУ значуще більша, ніж у хворих з НУ — $8,9 \pm 4,4$ і $18,0 \pm 10,3$ року відповідно ($P < 0,001$). Тривалість захворювання позначилася й на тому, що середні концентрації Кр у крові у хворих на ЦД 1-го типу з ГУ були значуще вищими, ніж у хворих з НУ, а середня рШКФ_{СКД-ЕРІ} вказувала на розвиток хронічної хвороби нирок (табл. 1).

У хворих з ГУ значуще більш низькі рівні рШУГ, lnШУГ, рЧІ і високі ТГ/ХС-ЛПВЩ і ІВО вказували на наявність більш вираженої ІР порівняно з хворими з НУ (табл. 1). Добові дози інсуліну у хворих з ГУ і НУ суттєво не відрізнялися — 44 [33–56] і 55 [36–68] ОД/добу відповідно або 0,70 [0,55–0,98] і 0,75 [0,56–1,0] відповідно.

На наступному етапі дослідження у хворих на ЦД 1-го типу за допомогою кореляційно-регресійного аналізу встановлювали наявність зв'язку між ІР, вираженість якої оцінювали за антропометричними і роз-

рахунковими (неінсуліновими) індексами, і сироватковим рівнем СК. Встановлено, що у хворих на ЦД 1-го типу сироватковий рівень СК позитивно корелює з ІМТ ($r_s = 0,49$, $p = 0,004$), ОТ ($r_s = 0,56$, $p = 0,01$), ІОТ/ОС ($r_s = 0,44$, $p = 0,02$), рівнем ТГ/ХС-ЛПВЩ ($r_s = 0,74$, $p = 0,0001$), ІВО ($r_s = 0,67$, $p = 0,0007$) та негативно — з рівнем рШУГ ($r_s = -0,67$, $p = 0,001$), рЧІ ($r_s = -0,58$, $p = 0,002$), lnШУГ ($r_s = -0,55$, $p = 0,0006$).

Для оцінки внеску ІР у дисперсію сироваткового рівня СК у досліджуваних проводили покроковий мультифакторний регресійний аналіз, у якому залежною змінною виступав сироватковий рівень СК, незалежними — ОТ, ІОТ/ОС, рШУГ, рЧІ, lnШУГ, ТГ/ХС-ЛПВЩ та ІВО. Аналіз проводили в загальній групі хворих на ЦД 1-го типу (модель 1), у групі хворих на ЦД 1-го типу з НУ (модель 2) і в групі хворих на ЦД 1-го типу з ГУ (модель 3) (табл. 2).

Встановлено, що в когорті хворих на ЦД 1-го типу 89,8 % дисперсії сироваткового рівня СК визначають ОТ, рШУГ і рЧІ ($p = 0,00001$), у групі хворих з НУ — ІОТ/ОС, рШУГ і рЧІ ($R^2 = 93,5 \%$; $p = 0,00001$). У хворих на ЦД 1-го типу з ГУ 94,2 % дисперсії сироваткового рівня СК визначають ОТ і значення всіх досліджуваних непрямих індексів ІР ($p = 0,00001$). У цій моделі найбільше значення мали рЧІ ($t = -4,44$), ІВО ($t = 4,78$) і ТГ/ХС-ЛПВЩ ($t = 5,40$). Таким чином, з досліджуваних предикатів було відібрано групу змінних з найбільшим внеском у варіацію сироваткового рівня СК, до якої залежно від моделі належать: ОТ, рШУГ, рЧІ, ТГ/ХС-ЛПВЩ та ІВО.

Обговорення

Що стосується використання розрахункових (неінсулінових) методів кількісної оцінки ІР, то вони мають деякі обмеження, які, на нашу думку, потрібно враховувати. Для прикладу, методика розрахунку ШУГ передбачає наявність інформації про АГ. Існує ймовірність неадекватної оцінки статусу за АГ через прийом деякими хворими з ЦД 1-го типу антигіпертензивних лікарських засобів для профілактики серцевої або ниркової недостатності за відсутності АГ.

Існують також обмеження і у використанні відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ для оцінки ІР, оскільки залежно від рівня глікемічного контролю може спостерігатися значна дисперсія рівня ТГ у крові. Що стосується нашого дослідження, для подолання цих обмежень аналізували тільки ті випадки, коли терапія антигіпертензивними засобами призначалася виключно для корекції АГ. Ми відкидаємо також вплив стану глікемічного контролю захворювання на отримані результати, оскільки між досліджуваними групами не було встановлено значущих відмінностей у рівнях ГК_н та НbA_{1с}.

Встановлено, що залежно від досліджуваної популяції у 12–61 % хворих на ЦД 1-го типу спостерігається зниження чутливості скелетних м'язів до інсуліну, що може бути пов'язано з порушенням синтезу аденозинтрифосфату в скелетних м'язах і посиленням оксидативного стресу внаслідок гіперглікемії [19]. Деякі автори пов'язують формування ІР у хворих на ЦД 1-го типу з особливостями генетичного успадкування,

Таблиця 1. Порівняльний аналіз клініко-біохімічних параметрів та кількісна оцінка ІР у хворих на ЦД 1-го типу з/без ГУ

Параметр	Хворі на ЦД 1-го типу з НУ (n = 156)	Хворі на ЦД 1-го типу з ГУ (n = 25)	P
Вік, роки	43,1 ± 11,8	39,4 ± 13,5	< 0,33
ТЗ, роки	8,9 ± 4,4	18,0 ± 10,3	< 0,001
САТ, мм рт.ст.	118,2 ± 3,9	136,7 ± 4,4	< 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	78,2 ± 1,7	88,4 ± 2,30	< 0,05
ІМТ, кг/м ²	24,4 ± 2,60	28,7 ± 3,36	< 0,001
ОТ, см	78 (73–88)	88 (82–98)	< 0,001
— чоловіки	82 (76–88)	96 (91–100)	< 0,001
— жінки	76 (74–85)	84 (81–93)	< 0,004
ІОТ/ОС, ум.од.	0,84 ± 0,06	0,89 ± 0,07	< 0,001
— чоловіки	0,87 ± 0,05	0,96 ± 0,06	< 0,001
— жінки	0,82 ± 0,06	0,86 ± 0,05	< 0,028
СК у крові, мкмоль/л	217,5 ± 52,3	386,1 ± 72,8	< 0,01
ГК _н , ммоль/л	7,89 ± 1,88	7,64 ± 1,31	NS
НbA _{1c} , %	7,23 ± 1,27	7,19 ± 1,72	NS
ЗХС, ммоль/л	5,14 ± 0,9	5,31 ± 1,14	NS
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,80 ± 0,23	1,02 ± 0,21	< 0,05
— чоловіки	1,20 ± 0,21	0,98 ± 0,19	< 0,001
— жінки	1,21 ± 0,20	1,10 ± 0,21	< 0,05
ТГ, ммоль/л	1,34 ± 0,28	2,4 ± 0,70	< 0,01
Кр, мкмоль/л	85,3 ± 5,2	126,1 ± 7,3	< 0,01
рШКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/хв/1,73 м ²	88,4 ± 7,1	62,8 ± 8,3	< 0,05
рШУГ, мг/кг/хв	8,68 [7,78–9,69]	5,66 [4,60–7,03]	< 0,001
— чоловіки	8,44 [7,12–8,95]	4,64 [4,14–6,78]	< 0,001
— жінки	9,43 [8,10–9,90]	6,46 [5,40–7,22]	< 0,001
рЧІ, ум.од.	3,22 [2,63–4,65]	2,87 [1,52–3,52]	< 0,002
— чоловіки	3,35 [2,23–5,22]	2,83 [1,76–4,70]	NS
— жінки	3,63 [2,68–4,28]	2,93 [1,25–3,52]	< 0,01
ІпШУГ, мг/кг/хв	1,92 ± 0,19	1,67 ± 0,23	< 0,001
— чоловіки	1,91 ± 0,20	1,65 ± 0,25	< 0,01
— жінки	1,94 ± 0,19	1,69 ± 0,21	< 0,01
ТГ/ХС-ЛПВЩ, ум.од.	1,31 [0,65–1,51]	3,38 [2,23–5,33]	< 0,001
— чоловіки	1,08 [0,63–1,48]	3,38 [2,13–4,82]	< 0,001
— жінки	1,35 [0,68–1,54]	3,50 [2,36–5,48]	< 0,001
ІВО, ум.од.	1,66 [1,23–2,19]	3,65 [2,17–5,96]	< 0,001
— чоловіки	1,68 [1,19–2,15]	3,48 [2,11–5,35]	< 0,001
— жінки	1,71 [1,24–2,26]	3,72 [2,23–6,02]	< 0,001

Примітки: ТЗ — тривалість захворювання; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ; ІМТ — індекс маси тіла; ОТ — обвід талії; ІОТ/ОС — відношення ОТ до ОС; СК — сечова кислота; ГК_н — глюкоза крові натще; НbA_{1c} — глікований гемоглобін; ЗХС — загальний холестерин; ХС-ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ — тригліцериди; Кр — креатинін; рШКФ_{СКД-ЕРІ} — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ; рШУГ — розрахована швидкість утилізації глюкози; рЧІ — розрахована чутливість до інсуліну; ІпШУГ — натуральний логарифм швидкості утилізації глюкози; ТГ/ХС-ЛПВЩ — відношення ТГ до ХС-ЛПВЩ; ІВО — індекс вісцерального ожиріння.

Таблиця 2. Результати покрокового мультифакторного регресійного аналізу

Змінна		Статистичний показник				R ² , %	
Залежна	Незалежна	B	β	t	P		
Сироватковий рівень СК, мкмоль/л	Модель 1 — хворі на ЦД 1-го типу						
		ОТ, см	2,07	0,89	2,27	0,03	89,8
		pШУГ, ум.од.	-79,69	20,08	-3,92	0,0003	
		pЧІ, ум.од.	-15,61	4,12	-3,79	0,0004	
	Модель 2 — хворі на ЦД 1-го типу з НУ						
		ІОТ/ОС, ум.од.	2,32	0,94	2,48	0,01	93,5
		pШУГ, ум.од.	-9,73	2,61	-3,72	0,0003	
		pЧІ, ум.од.	-80,08	14,84	-5,40	0,00001	
	Модель 3 — хворі на ЦД 1-го типу з ГУ						
		ОТ, см	381,59	89,26	4,27	0,0001	94,2
		pШУГ, ум.од.	-12,06	3,97	-3,04	0,004	
		lnШУГ, ум.од.	-7,34	3,38	-2,17	0,03	
		pЧІ, ум.од.	-77,93	17,54	-4,44	0,00001	
		ТГ/ХС-ЛПВЩ, ум.од.	80,08	14,84	5,40	0,00001	
		ІВО, ум.од.	4,03	0,84	4,78	0,00001	

розвитком ожиріння (особливо при лібералізованій дієті з високим вмістом вуглеводів) і надмірною інсулінізацією [20]. Причому ожиріння і надмірна інсулінізація дуже тісно пов'язані між собою: прогресуюче збільшення маси тіла призводить до зростання потреби в інсуліні внаслідок посилення ІР, водночас інсулін, як анаболічний гормон, сприяє синтезу жирів. Доведено, що ІР може спостерігатися у хворих на ЦД 1-го типу і без ожиріння [21].

Встановлено, що порушення чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 1-го типу виникає внаслідок зниження пригнічення ендогенної інсулінстимульованої продукції глюкози в печінці, інсулінопосередкованого пригнічення ліполізу в жировій тканині та низької утилізації глюкози в скелетних м'язах порівняно зі здоровими [6, 12]. На думку інших авторів, ІР у хворих на ЦД 1-го типу може бути асоційована з тривалістю захворювання (понад 10 років), рівнем глікемічного контролю та етнічною приналежністю [22, 23].

В експерименті продемонстровано антиурікозурічну властивість ендогенного інсуліну, при цьому екзогенний інсулін призводив до зниження ниркової екскреції уратів як у здорових, так і у хворих на АГ [24, 25]. Показано, що інсулін підвищує каналцевоу реабсорбцію уратів у нирках шляхом стимуляції глюкозного транспортера GLUT9 та інших ниркових транспортерів, залучених до реабсорбції уратів [26]. Таким чином, надмірна інсулінізація може сприяти підвищенню сироваткового рівня СК шляхом підвищення каналцевої реабсорбції уратів та зниження їх екскреції нирками.

Результати оцінки причинно-наслідкових зв'язків між ІР та ГУ за допомогою двоспрямованої менделівської рандомізації надають надійні докази того, що ІР

має позитивний причинно-наслідковий вплив на сироватковий рівень СК, причому цей зв'язок діє лише в одному напрямку [27]. Тобто заходи, спрямовані на корекцію ІР, можуть сприяти зниженню сироваткового рівня СК та ризику подагри у хворих на ЦД 1-го типу, надаючи додаткові метаболічні переваги.

Таким чином, проблема діагностики ІР у хворих на ЦД 1-го типу залишається досить актуальною. Тим більше що популяція хворих на ЦД 1-го типу з надлишковою масою тіла й ожирінням продовжує невпинно зростати, що відповідає сучасним тенденціям у загальній популяції. Встановлені дані щодо позитивного причинно-наслідкового зв'язку між ІР і сироватковим рівнем СК у хворих на ЦД 1-го типу можуть бути використані для розробки програм з модифікації способу корекції ІР і ГУ та підбору адекватних режимів інсулінотерапії.

Висновки

Кількісна оцінка інсулінорезистентності за допомогою розрахункових (неінсулінових) індексів показала, що у хворих на цукровий діабет 1-го типу з гіперурикемією спостерігається значуще більш виражена інсулінорезистентність, ніж у хворих з нормоурикемією.

Встановлено наявність кореляційного зв'язку між інсулінорезистентністю, оціненою за антропометричними і розрахунковими (неінсуліновими) індексами, і сироватковим рівнем сечової кислоти.

Відібрано групу антропометричних і розрахункових (неінсулінових) індексів інсулінорезистентності з найбільшим внеском у дисперсію сироваткового рівня сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1-го типу: за нормоурикемії — розраховані швидкість утилізації глюкози і чутливість до інсуліну, за гіперурикемії — обвід

талії, розрахункова чутливість до інсуліну, відношення тригліцериди/холестерин ліпопротеїнів високої щільності та індекс вісцерального ожиріння.

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Список літератури

1. Warshauer J.T., Bluestone J.A., Anderson M.S. *New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes*. *Cell Metab.* 2020. 31(1). 46-61. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
2. Nathan D.M. *Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study*. *Diabetologia.* 2021. 64(5). 1049-1058. doi: 10.1007/s00125-021-05397-4.
3. Cleland S.J. *Cardiovascular risk in double diabetes mellitus — when two worlds collide*. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. 8(8). 476-85. doi: 10.1038/nrendo.2012.47.
4. Karamanakos G., Kokkinos A., Dalamaga M., Liatis S. *Highlighting the Role of Obesity and Insulin Resistance in Type 1 Diabetes and Its Associated Cardiometabolic Complications*. *Curr. Obes. Rep.* 2022. 11(3). 180-202. doi: 10.1007/s13679-022-00477-x.
5. Nyström T., Holzmann M.J., Eliasson B., et al. *Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes*. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. 20(3). 556-563. doi: 10.1111/dom.13110.
6. Zheng X., Huang B., Luo S., et al. *A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes*. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. 33(4). doi: 10.1002/dmrr.2880.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia.* 1985. 28(7). 412-9. doi: 10.1007/BF00280883.
8. Borai A., Livingstone C., Kaddam I., Ferns G. *Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance*. *BMC Med. Res. Methodol.* 2011. 11. 158. doi: 10.1186/1471-2288-11-158.
9. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., et al. *Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes?* *Diabetes.* 2000. 49(4). 626-32. doi: 10.2337/diabetes.49.4.626.
10. Helliwell R., Warnes H., Kietsiriroje N., et al. *Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: Beyond glycated haemoglobin*. *Diabet. Med.* 2021. 38(5). e14529. doi: 10.1111/dme.14529.
11. Duca L.M., Maahs D.M., Schauer I.E., et al. *Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(2). 686-95. doi: 10.1210/jc.2015-3272.
12. Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Niedzwiecki P., et al. *TG/HDL-C ratio and visceral adiposity index may be useful in assessment of insulin resistance in adults with type 1 diabetes in clinical practice*. *J. Clin. Lipidol.* 2018. 12(3). 734-740. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.005.
13. Chernyaeva A.O., Mykytyuk M.R., Karachentsev Yu.I. et al. *The state of purine metabolism in patients with type 1 diabetes*. *Zaporizhia Medical Journal.* 2023. 25(2). 109-114. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.2.273721> (in Ukrainian).
14. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2019. 72(2). 160. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004.
15. Wheeler S.E., Block D.R., Bunch D.R., et al. *Clinical Laboratory Informatics and Analytics: Challenges and Opportunities*. *Clin. Chem.* 2022. 68(11). 1361-1367. doi: 10.1093/clinchem/hvac157.
16. Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H., et al. *CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367(1). 20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
17. Šimonienė D., Platūkiene A., Prakapienė E., et al. *Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data*. *Diabetes Ther.* 2020. 11(1). 161-174. doi: 10.1007/s13300-019-00729-5.
18. Amato M.C., Giordano C., Galia M., et al. *AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk*. *Diabetes Care.* 2010. 33(4). 920-2. doi: 10.2337/dc09-1825.
19. Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. *Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus*. *Metabolism.* 2015. 64(12). 1629-39. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.002.
20. Miller R.G., McGurnaghan S.J., Onengut-Gumuscu S. et al. *Insulin resistance-associated genetic variants in type 1 diabetes*. *J. Diabetes Complications.* 2021. 35(4). 107842. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2020.107842.
21. Donga E., Dekkers O.M., Corssmit E.P., Romijn J.A. *Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis*. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173(1). 101-9. doi: 10.1530/EJE-14-0911.
22. Teixeira M.M., Diniz Mde F., Reis J.S., et al. *Insulin resistance and associated factors in patients with Type 1 Diabetes*. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. 6. 131. doi: 10.1186/1758-5996-6-131.
23. Epstein E.J., Osman J.L., Cohen H.W., Rajpathak S.N., Lewis O., Crandall J.P. *Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes*. *Diabetes Care.* 2013 Aug. 36(8). 2280-5. doi: 10.2337/dc12-1693.
24. Garcia-Nieto V.M., Claverie-Martin F., Moraleda-Mesa T., et al. *Gout associated with reduced renal excretion of uric acid. Renal tubular disorder that nephrologists do not treat*. *Nefrologia (Engl. Ed.)*. 2021. S0211-6995(21)00142-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2021.03.013.
25. Bai R., Ying X., Shen J., et al. *The visceral and liver fat are significantly associated with the prevalence of hyperuricemia among middle age and elderly people: A cross-sectional study in Chongqing, China*. *Front. Nutr.* 2022. 9. 961792. doi: 10.3389/fnut.2022.961792.
26. Mount D.B., Merriman T.R., Mandal A. *Insulin: Genetic and Physiological Influences on Human Uric Acid Homeostasis [abstract]*. *Arthritis Rheumatol.* 2018. 70 (suppl. 9). <https://acrabstracts.org/abstract/insulin-genetic-and-physiological-influences-on-human-uric-acid-homeostasis/>. Accessed September 20, 2023.
27. McCormick N., O'Connor M.J., Yokose C., et al. *Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization*. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73(11). 2096-2104. doi: 10.1002/art.41779.
28. Gromnatska N., Sklyarova O., Kulya O. *Insulin resistance: metabolic and somatic changes in children*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(4). 219-225. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1175>.

Отримано/Received 25.07.2023

Рецензовано/Revised 22.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.09.2023 ■

Information about author

Anna Cherniaieva, PhD, associate Professor, associate Professor of endocrinology and pediatric endocrinology of Kharkiv National Medical University, Head of the polyclinic, State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; tel. +38 (095) 451-19-48; <https://orcid.org/0000-0002-2812-3323>

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

Information about funding. There are no sources of support.

A.O. Cherniaieva

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Insulin resistance and hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and biochemical correlates

Abstract. Background. Some patients with type 1 diabetes mellitus (DM) have clinical symptoms that are characteristic of the type 2 DM: obesity, insulin resistance, hypertension, hyperuricemia (HU), dyslipidemia, or the metabolic syndrome, which has been called double diabetes. It is associated with an increased frequency of chronic micro- and macrovascular complications (nephropathy, arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease). The purpose of the study is quantitative assessment of insulin resistance severity using indirect (non-insulin) methods and determination of its correlation with serum uric acid (UA) levels in patients with type 1 DM. **Materials and methods.** One hundred and eighty-one patients with type 1 DM were examined, their average age was 42.5 ± 12.1 years. Anthropometric research was conducted. Indirect methods for quantitative assessment of insulin resistance were used. The analysis was conducted using non-parametric and parametric statistical methods. **Results.** In patients with HU, anthropometric indices were significantly higher than in those with normouricemia, which indicated an abdominal type of fat deposition.

In HU, a more pronounced insulin resistance was observed compared to that in normouricemia. It was found that in type 1 DM, the serum UA level positively correlated with body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol and negatively with the estimated rate of glucose utilization, sensitivity to insulin and the natural logarithm of the rate of glucose utilization. A group of variables with the greatest contribution to the variation of the serum UA level was selected by stepwise multifactorial regression analysis of models from the studied predicates. **Conclusions.** It has been shown that patients with type 1 DM and HU have a significantly more severe insulin resistance. There was a correlation between anthropometric and calculated indices, reflecting the severity of insulin resistance, with the serum level of UA. The group of predicates with the greatest contribution to the variance of the serum UA level in patients with type 1 DM was selected.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; insulin resistance; hyperuricemia; uric acid; correlation