

Л.А. Болотна<sup>1</sup>, О.І. Саріан<sup>1</sup>, Я.О. Ємченко<sup>2</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет<sup>2</sup>Полтавський державний медичний університет

# Інсулінорезистентність та хронічні запальні дерматози

Останнім часом усе більшу увагу науковців привертає вплив інсулінорезистентності (ІР) на підвищення ризику хвороб шкіри. Причини коморбідних станів остаточно не з'ясовані. Визначення ролі ІР у механізмі розвитку дерматозів може позначитися на діагностиці та ефективності лікування.

**Мета роботи** — проаналізувати літературні джерела, які висвітлюють дослідження взаємозв'язку ІР та деяких хвороб шкіри та її додатків, а також з'ясувати можливі механізми взаємодії.

**Матеріали та методи.** Пошук літератури здійснено за ключовими словами (ІР, псоріаз, акне, пізні акне, андрогенетична алопеція, патогенез), розглянуто джерела з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, Web of Science та Scopus. Перевагу надано джерелам, опублікованим за останніх 5 років.

**Результати та обговорення.** В огляді літератури на основі оновлених даних доведено конкретний і можливий зв'язок між розвитком псоріазу, вульгарними акне, пізніми акне, андрогенетичною алопецією та ІР. ІР розглядають як порушену біологічну відповідь периферичних тканин організму (м'язової, жирової та печінкової) на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну. Аналіз літератури довів, що пацієнти з хронічними дерматозами мають високий ризик розвитку ІР. Існують численні молекулярні фактори, відповідальні за тісний зв'язок ІР з метаболічним синдромом, при цьому адипокіни відіграють ключову роль у виникненні обох станів.

**Висновки.** ІР розглядають як важливий незалежний чинник розвитку багатьох запальних захворювань шкіри, що діють як самостійно, так і через пов'язані з нею метаболічні порушення. Встановлено, що надмірна маса тіла й ожиріння значною мірою пов'язані з ІР та несприятливим перебігом дерматозів, тому у хворих доцільно визначати НОМА-ІР. Тяжкість хронічних запальних дерматозів (псоріаз, акне дорослих та андрогенетична алопеція) вважають незалежним предиктором ІР.

## Ключові слова

Інсулінорезистентність, псоріаз, акне, андрогенетична алопеція, патогенез.

Останнім часом проблемі коморбідності в клінічній медицині, зокрема в дерматології, приділяють багато уваги. Відомо, що жоден орган, жодна система організму не функціонують ізольовано, їхню безперервну діяльність підтримує гомеостаз. Унаслідок дії патогенних чинників розвивається хвороба, при цьому запускаються адаптаційні процеси, спрямовані на усунення патологічних розладів, однак захисні сили можуть втрачати свій потенціал. Це зумовлює зміни багатьох механізмів та функцій, розвиток нових патологічних станів, що реалізуються одночасно або пізніше.

Останніми роками встановлено, що хронічні запальні дерматози (псоріаз, червоний вовчак,

склеродермія, червоний плаский лишай тощо) пов'язані з метаболічним синдромом (МС) [3, 28, 48]. Ризик розвитку МС у пацієнтів із псоріазом на 40 % вищий, ніж у загальній популяції. Зарубіжні та вітчизняні дослідники, експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я характеризують МС як пандемію XXI століття. МС — це комплекс взаємопов'язаних метаболічних, гормональних та клінічних порушень, що є чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1, 12]. У 1989 р. N. Kaplan дійшов висновку, що у більшості пацієнтів з МС наявне центральне ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини метаболічних порушень запропоновано термін «смертельний квартет». Особи з МС

мають підвищений ризик інфаркту міокарда, інсульту, цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2), жирової дистрофії печінки та деяких типів злоякісних новоутворень [5].

Спільними патогенетичними ланками МС і шкірних захворювань є хронічне запалення, окислювальний стрес, порушення рівноваги між реактивними формами кисню і антиоксидантами, наявність Toll-подібних рецепторів, що негайно реагують на антигени і спричиняють продукцію імунорегуляторних цитокинів [7, 45]. Активність та/або пошкодження ендотелію зумовлює розвиток імунних, сполучнотканинних реакцій, імунодепресія – інфекцій [12, 15, 28]. Основою формування МС є інсулінорезистентність (ІР), що запускає хибне коло симптомів і призводить до появи серцево-судинних ускладнень, розвитку захворювань шкіри чи обтяження їхнього перебігу [6, 24, 34]. Причини коморбідних станів остаточно не з'ясовані, однак що краще розуміння шкірних і супутніх захворювань, то ефективніші діагностика та лікування.

Мета роботи – проаналізувати літературні джерела, які висвітлюють дослідження взаємозв'язку ІР та деяких хвороб шкіри та її додатків, а також з'ясувати можливі механізми взаємодії.

## Матеріали та методи

З використанням ключових слів «insulin resistance», «psoriasis», «acne», «adult acne», «androgenetic alopecia», «pathogenesis» та їхніх аналогів українською мовою проаналізовано літературу з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, Web of Science та Scopus. Остаточний вибір джерел засновано на судженнях авторів про їхню повноту і значущість для вирішення поставленої мети.

## Результати та обговорення

Біологічна дія інсуліну, поліпептидного гормона, що виробляється бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, полягає у регуляції численних реакцій і мітогенних процесів [4, 34]. Крім того, інсулін відіграє важливу роль у гомеостазі і фізіології шкіри, однак точний механізм передачі сигналів гормона залишається суперечливим. За нормальних умов інсулін регулює рівновагу між проліферацією і диференціацією кератиноцитів, що необхідно для формування структур епідермісу.

ІР розглядають як порушену біологічну відповідь периферичних тканин організму (м'язової, жирової та печінкової) на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну [9, 42]. Сучасне поняття ІР не зводиться до параметрів, що характеризують не тільки зміни метаболізму вуглеводів,

а й обміну жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів та ін. Термін «інсулінорезистентність» не слід ототожнювати з «синдромом інсулінорезистентності» або «метаболічним синдромом», описаним G. Reaven, до якого входять порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, гіперкоагуляція, мікроальбумінурія і деякі системні порушення.

Унаслідок ІР підшлункова залоза продукує значно більше інсуліну, ніж зазвичай, але організм не використовує його ефективно. Цей стан (гіперінсулінемія) прискорює ліпогенез з посиленням синтезу вільних жирних кислот, знижує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), підвищує вміст лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів, призводячи до збільшення вироблення яєчникових андрогенів і відповідно гіперандрогенії. Найчастішим гіперандрогенним розладом, тісно пов'язаним з ІР, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Клінічні ознаки гіперандрогенії – гірсутизм, андрогенетична алопеція, себорея, акне, інші ознаки вірилізації (огрубіння голосу, збільшення м'язової маси, кліторомегалія, зменшення розміру грудей, аменорея) є значущими для дерматолога, який часто першим діагностує цей стан.

На чутливість тканин до інсуліну впливають різноманітні чинники. До ІР призводить багато фізіологічних станів (пубертатний період, вагітність, старіння, нічний сон, гіподинамія), однак частіше її спричиняють патологічні стани. Крім ЦД 2, який зазвичай виникає на тлі наявної ІР, існує низка інших ендокринних патологій, асоційованих з ІР: СПКЯ, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Іценка–Кушинга, акромегалія, феохромоцитомома [34]. Також певну роль у розвитку ІР відіграє дефіцит тиреоїдних гормонів [2].

Резистентність до інсуліну відіграє роль і у розвитку деяких неендокринних захворювань (хронічна хвороба нирок, цироз печінки, ревматоїдний артрит, подагра тощо) [2, 4, 8].

В основі ІР лежить порушення рецепторних і пострецепторних механізмів передачі інсулінового сигналу. Зв'язування інсуліну з інсуліновим рецептором (Ір) призводить до автофосфорилування рецепторів і рекрутування адаптерних молекул, таких як субстрати рецептора інсуліну (ІрС 1–6) або Shc, що є пов'язуючими сайтами для ініціювання активації різних сигнальних каскадів – мітоген-активованої протеїнкінази (МАПК) і фосфатидилінозитол-3-кінази (ФІЗК) [9]. Ці шляхи не тільки регулюють метаболізм глюкози, ліпідів і білків, а також контролюють мітогенну відповідь через проліферацію, диференціювання та апоптоз.

Проведення інсулінового сигналу і відповідні реакції на нього є складним багатоетапним комплексом біохімічних реакцій, на кожному рівні може статися збій: мутація та зниження тирозинкіназної активності Ір, зниження та порушення регуляції активності ФІЗК, порушення вбудовування внутрішньоклітинного переносника глюкози (GLUT4) у мембрани клітин інсулінчутливих тканин [42]. Передача сигналів інсуліну знижується через посилене фосфорилування ІрС1, що зумовлює стійкість клітин до інсуліну. Відомо, що медіатори запалення, наприклад, цитокіни, можуть індукувати Ір через активацію ІрС-кіназ. За наявності хронічного запалення (наприклад, при акне або псоріазі) високі рівні прозапальних цитокінів активують р38 МАПК, що індукує Ір шляхом серинового фосфорилування ІрС, і водночас призводять до посиленої проліферації базальних кератиноцитів. У різних тканинах можуть бути різні механізми Ір. Зменшення кількості Ір виявляють на адипоцитах і значно меншою мірою — на міоцитах. Майже однакове зниження активності тирозинкінази Ір визначено у м'язових і жирових клітинах. Порушення транслокації GLUT-4 на плазматичну мембрану найбільш виражене в адипоцитах.

Найбільше клінічне значення має порушення чутливості до інсуліну м'язової, жирової та печінкової тканин. Ір м'язової тканини пов'язана зі збільшенням кількості тригліцеридів і порушенням метаболізму вільних жирних кислот, унаслідок чого у клітинах відбуваються розлади надходження та утилізації глюкози. Вільні жирні кислоти є також субстратом для синтезу тригліцеридів, чим зумовлюють розвиток гіпертригліцеридемії і посилення Ір. Крім того, відбувається зміна функції та зменшення кількості глюкозних транспортерів GLUT4 [9, 34].

Печінкова Ір зумовлена тим, що інсулін не справляє інгібуючої дії на глюконеогенез, унаслідок чого продукція глюкози клітинами печінки підвищується. Через надлишкове надходження вільних жирних кислот відбувається інгібування процесів транспорту та фосфорилування глюкози, а також активації глюконеогенезу, що призводить до зниження чутливості до інсуліну [5]. За Ір відбувається зміна активності ліпопротеїніпази та печінкової тригліцеридліпази, що призводить до збільшення синтезу, секреції та порушення елімінації ліпопротеїнів дуже низької щільності, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності та зниження ліпопротеїнів високої щільності.

Важливу роль у розвитку Ір відіграє запалення жирової тканини. Кількість людей із надмірною масою тіла у світі збільшується на 10 % кожних 10 років. Це дало підстави визначити

ожиріння як неінфекційну епідемію. Внаслідок ожиріння відбувається гіпертрофія адипоцитів, розвиваються клітинна інфільтрація, фіброз, зміни мікроциркуляції, секреції адипокінів, підвищення в крові неспецифічних маркерів запалення — С-реактивного білка, фібриногену, лейкоцитів. Адипоцити продукують адипоцитокіни (адипонектин, лептин, ліпокалін-2, ретинолзв'язуючий протеїн, резистин), фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-8, інгібітор активатора плазміногену 1-го типу, ангіотензин ІІ, трансформуючий фактор росту, які можуть запускати процес запалення [8, 47]. Описано взаємозв'язок плазмового вмісту адипонектину з різними клінічними та метаболічними показниками — негативна кореляція з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії, рівнями глюкози та інсуліну плазми крові натще, індексом Ір НОМА-ІР [4]. У формуванні Ір також може брати участь і гіперлептинемія [5].

Найбільш точним методом, визнаним «золотим стандартом» оцінки Ір, є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп. Однак цей метод достатньо трудомісткий і дороговартісний, у широкій клінічній практиці його зазвичай не використовують [10, 24]. У нашій країні найчастіше застосовують індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment), запропонований у 1985 р.: рівень інсуліну натще (мкОд/л)  $\times$  рівень глюкози плазми натще (ммоль/л)/22,5. Значення індексу Ір НОМА-ІР більше 2,7 свідчить про наявність Ір. Чітких критеріїв інтерпретації НОМА-ІР немає, але завжди слід враховувати — чим вище індекс Ір, тим більше виражена Ір [10].

Ір має широкий спектр клінічних виявів — *acanthosis nigricans*, акрохордони, гірсутизм та ін. Біологічна правдоподібність цієї асоціації спирається на те, що гіперінсулінемія активує прямо чи опосередковано рецептори інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), розташовані на фібробластах і кератиноцитах, стимулюючи їхню проліферацію [9]. Крім того, інсулін та IGF-1 збільшують синтез андрогенів яєчниками через підвищення локальної активності 17-гидроксилази та інгібування печінкового синтезу ГЗСГ, тим самим підвищує рівень вільного тестостерону.

Ір часто визначають у хворих як на звичайний псоріаз, так і псоріатичний артрит [6, 13, 16, 24]. Навіть у 27 % дітей препубертатного віку з псоріазом виявлена резистентність до інсуліну [18]. Інсулін відіграє важливу роль у регуляції кератиноцитів при псоріазі. У тканинній рідині псоріатичних бляшок встановлено підвищений рівень ІЛ-1 $\beta$ . Останній активує р38 МАПК, що призводить до Ір, порушує інсулінозалежну диференціацію кератиноцитів та індукує їхню

проліферацію. Крім того, IP, спричинена прозапальними цитокінами (ФНП- $\alpha$ , IL-17, IL-23 та IL-6), збільшує експресію молекул адгезії, що спричиняє подальше прогресування процесу. Гіперінсулінемія є причиною дисфункції ендотелію при псоріазі та зумовлює атеросклеротичне ураження судин і підтверджується наявністю дисліпопротеїнемії з підвищенням у плазмі крові вмісту ліпопротеїнів низької щільності та зниженням — ліпопротеїнів високої щільності [16, 36].

Хронічне системне запалення також призводить до вироблення адипокінів вісцеральним жиром [21]. На даний час адипоцити розглядають не тільки як величезне сховище надлишкової енергії у формі жиру, а також як важливе джерело багатьох гормонів і цитокінів. Метааналіз досліджень адипокінів при псоріазі показав, що рівні лептину та резистину у хворих на псоріаз вищі, ніж у загальній популяції, тоді як вміст адипонектину — нижчий [31]. Адипонектин і лептин є сенсibiliзаторами інсуліну, що відіграють важливу роль у регуляції функції печінки, підшлункової залози, метаболізму глюкози, жирів та відновленні чутливості тканин до інсуліну. Зниження рівня адипонектину у пацієнтів із псоріазом і, як наслідок, IP пов'язують з високим вмістом ФНП- $\alpha$  [13]. ФНП- $\alpha$  здатний індукувати дефекти інсулінового сигнального каскаду шляхом дії на адипоцити і м'язові клітини, погіршує передачу сигналів інсуліну через інгібування активності тирозинкінази Ip та пригнічує виділення з адипоцитів адипонектину. Визначено, що вміст сироваткового адипонектину (проти запальна молекула) негативно корелює з IL-6 і ФНП- $\alpha$ . Крім того, у пацієнтів з MC визначено збільшений ІМТ, високий індекс площі та тяжкості псоріазу (PASI) і суттєве зниження рівня адипонектину [27].

У хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від пацієнтів без надмірної маси тіла, на тлі системного цитокинового запального стану (підвищення вмісту в 1,7 разу ФНП- $\alpha$ , в 1,3 разу IL-1 $\beta$ ) зафіксовано підвищення більше ніж удвічі вмісту лептину [29]. Індукція лептину у хворих на псоріаз головним чином керується шляхом IL-23/Th17. Ліпоцитокіни, такі як лептин і адипонектин, дерегулюються подібним чином як при псоріазі, так і при ожирінні, висвітлюючи механізми можливої спільної асоціації з IP, що спостерігають у пацієнтів. Крім того, ці адипокіни регулюють величезну різноманітність імунних функцій, відіграють активну роль у патофізіології псоріазу, тим самим підкреслюють тісний зв'язок імунологічних і метаболічних змін, зв'язування механізмів розвитку псоріазу та IP. Аналіз зв'язку/асоціації між псоріазом та IP за

НОМА-IR на підставі обстеження 21 789 жінок у постменопаузі визначив, що резистентність до інсуліну може передувати підвищеному ризику псоріазу та пов'язана з ним [19].

Вважають, що тяжкість псоріазу є незалежним чинником ризику IP, найсильніший зв'язок визначено у хворих без MC, у яких збережена функція бета-клітин підшлункової залози [43]. Одне з можливих пояснень цього факту полягає в тому, що в осіб без ожиріння високий рівень прозапальних цитокінів при тяжкому перебігу псоріазу відповідає за розвиток резистентності до інсуліну через модифікацію сигнального шляху інсуліну. Результати численних досліджень підкреслюють патогенетичний зв'язок між псоріазом, який вважають переддіабетичним станом, і цукровим діабетом. Імовірно, що IP є провідним фактором захворювань, що супроводжують псоріаз [16, 25].

Асоціацію між IP та псоріазом підтверджено і результатом нещодавнього дослідження про більш високу поширеність СПКЯ у хворих на псоріаз, ніж у жінок без псоріазу (47 % проти 11 %), наголошуючи, що у жінок з СПКЯ і дерматозом була висока ймовірність IP, гіперінсулінемії та дисліпідемії, а також більш тяжкий стан шкіри, ніж у хворих тільки на псоріаз [33].

IP позначено як важливий механізм, що спричиняє розвиток не тільки псоріазу, а й безпосередньо впливає на фенотипічні зміни епідермісу (гіперпроліферація та аномальна диференціація кератиноцитів) [17, 28]. Сигнальний шлях ФІЗК/Akt/mTOR визнано важливим у контролі епідермального гомеостазу. Механістична мішень рапаміцину (mTOR — mammalian target of rapamycin) зустрічається у двох різних мультібілкових комплексах, обидва з яких мають кіназу — mTORC1 і mTORC2. Доведено, що центральний посередник передачі сигналу ФІЗК/Akt гіперактивований в ураженій та неушкодженій шкірі пацієнтів із псоріазом, а сигнальні молекули (S6K-1, рибосомний білок S6 і 4E-BP1) активуються лише в супрабазальних шарах пошкодженої шкіри. Гіперактивація mTORC1 у базальному шарі може свідчити про участь у посиленій проліферації псоріатичних кератиноцитів, тоді як надбазальна гіперактивація комплексу — в аберрантній диференціації. Визначено, що IL-1 $\beta$ , IL-17A, ФНП- $\alpha$  призводять до активації сигнального каскаду mTORC1.

Останнім часом зростає інтерес до встановлення можливого зв'язку між акне та резистентністю до інсуліну [12, 24]. Акне — одне з найбільш поширених захворювань шкіри, однак воно може бути компонентом системних захворювань або синдромів, що зазвичай пов'язані з IP [39, 46, 49].

Це стосується SAHA-синдрому (симптомокомплекс себорея, акне, гірсутизм, алопеція), СПКЯ, синдрому HAIR-AN (поєднання гіперандрогенії, IP і чорного акантозу). Гіперандрогенія, гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 відіграють важливу роль у розвитку акне. Багато факторів транскрипції, наприклад, FoxO1, 1,25-дигідроксивітамін D, кальцій, пов'язані із синтезом шкірного сала [12, 21, 28].

Оскільки рецептори інсуліну/IGF-1 експресуються в епідермальних кератиноцитах, гіперінсулінемія може призвести до збільшення проліферації акроїнфундибулярних кератиноцитів у протоці сально-волосяного фолікула, недостатності кінцевого диференціювання корнеоцитів, тим самим зумовлює фолікулярний гіперкератоз. Інсулін також стимулює синтез андрогенів, призводить до збільшення продукції шкірного сала і корелює з тяжкістю акне [41]. IGF-1 здатний стимулювати 5 $\alpha$ -редуктазу, посилювати андроген-рецепторну трансдукцію сигналу і синтез андрогенів наднирковими і статевими залозами, проліферацію і ліпогенез себоцитів шляхом активації ФІЗК [21, 46].

Найбільш поширеним і відомим захворюванням, що пов'язує IP та акне, є СПКЯ [38, 49]. У 70 % випадків діагностують акне, причому у 19–37 % жінок захворювання має помірний або тяжкий перебіг. Акне, що виникають або зберігаються у дорослому віці (пізні акне) і резистентні до традиційної терапії, часто зумовлені СПКЯ. У жінок встановлено порушення метаболізму андрогенів та естрогенів, а також контролю синтезу андрогенів. Крім того, СПКЯ асоціюється з периферичною IP та гіперінсулінемією.

Західна дієта та спосіб життя є точками дотику між акне, IP та МС [14, 35]. Ключовим молекулярним зв'язком цих процесів є сигнальний шлях mTORC1, активну участь беруть сигнальні шляхи ФІЗК, FoxO1, рецептори андрогенів, інсулін та IGF-1. Тісний зв'язок між акне та IP підтверджено в дослідженнях, результати яких показали, що прості вуглеводи та інсулінотропне молоко/молочні продукти пов'язані з ЦД і можуть спричинити акне за рахунок посилення передачі сигналів інсулін/IGF-1 та збільшення ІМТ. У пацієнтів з акне виявлено підвищення рівня сироваткової глюкози та інсуліну, надлишкову масу тіла, а також IP [35, 49].

Дійсно, акне відсутні у популяціях, які споживають менше інсулінотропних продуктів, включають зернові, молоко та молочні продукти (палеолітична дієта) і демонструють набагато слабшу передачу сигналів інсуліну/IGF-1. І навпаки, західна дієта характеризується високим глікемічним навантаженням та підвищеним

рівнем молочного білка, що містить велику кількість амінокислот з розгалуженими ланцюгами (лейцин, ізолейцин, валін). Ці дієтичні подразники здатні надмірно стимулювати mTORC1 [35, 39]. Активація передачі сигналів бере участь у патогенезі вульгарних та пізніх акне шляхом зміни гомеостазу сальних залоз зі стимулюванням клітинного росту і проліферації та IP через активацію кінази S6K1, що негативно контролює передачу сигналів інсуліну і рівень фосфорилювання IpC-1 [22]. Є докази того, що дієта з низьким глікемічним навантаженням може зменшити розмір сальних залоз, запалення та експресію прозапального IL-8, демонструючи позитивний вплив на клінічний перебіг та інтенсивність вироблення шкірного сала при акне [14]. Враховуючи метаболічні та ендокринні розлади при акне, дерматологи мають запроваджувати дієтичні обмеження, нові стратегії лікування, щоб запобігти більш серйозним захворюванням, зумовленим дерегуляцією сигналів mTORC1, таким як ожиріння, ЦД і рак передміхурової залози.

Андрогенетична алопеція (АГА) чи випадіння волосся за чоловічим і жіночим типами є найпоширенішою формою алопеції, що уражає 85 % чоловіків і 50 % жінок. АГА зумовлена кількома чинниками — генетичними, гормональними, судинними, однак точна причина залишається невизначеною [20, 23, 26]. Деякі дослідники зазначають, що АГА пов'язана із системними захворюваннями, такими як МС, ендокринні захворювання та психічні розлади. Метааналіз показав зв'язок між АГА, ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та серцево-судинними факторами ризику у чоловіків і жінок [20, 22, 50]. АГА вважають незалежним предиктором смертності від ЦД 2 та серцево-судинних захворювань [50].

Механізми, що лежать в основі зв'язку між АГА і МС, є складними і остаточно не вивченими. Збільшення вироблення тестостерону, посилене перетворення тестостерону в дигідротестостерон і підвищена транскрипційна активність андрогенного рецептора призводять до скорочення фази анагену. Андрогени впливають на метаболізм, ініціюють збільшення кількості вісцерального жиру, підвищують рівень холестерину низької щільності і глюкози натще, замикаючи коло проблем. Своєю чергою резистентність до інсуліну та зниження вироблення печінкою ГЗСГ підвищують рівень вільних андрогенів, що призводить до мініатюризації фолікулів та алопеції.

МС у пацієнтів з АГА зустрічається в 4,6 рази частіше порівняно з показником у контрольній групі, у хворих змінені метаболічні профілі — ІМТ, окружність талії, рівень глюкози натще, ліпідів крові та артеріальний тиск [44]. У паці-

ентів з тяжкою АГА у 6 разів частіше виникають порушення рівня глюкози натще, значно вищі значення сироваткового інсуліну натще порівняно з показниками у хворих з легкою або помірною алопецією [24, 39]. Інсулін відіграє певну роль у регуляції шкірного метаболізму андрогенів і циклу росту волосся. Виявлено статистично значущий зв'язок між тяжкістю АГА та рівнем інсуліну натще [11].

Із усіх цитокінів або факторів росту, які відіграють роль у функціонуванні сально-волосяного фолікула, відомо, що IGF-1 регулюється андрогенами. IGF-1 є одним із найпотужніших природних активаторів сигнального шляху протеїнкінази В, стимулятором клітинного росту, проліферації та потужним інгібітором запрограмованої клітинної смерті. IGF1 регулює перехід від анагену до катагену під час циклу росту волосяного фолікула. Виявлено, що клітини дермального сосочка фолікула шкіри голови у жінок, що втрачають волосся, експресують значно менше IGF-1 та рецепторів IGF1, IGFBP-2 та IGFBP-4, ніж їхні аналоги з ділянок шкіри, які не лисіють. Зниження регуляції IGF-1 може бути одним із важливих механізмів, що призводять до облісіння у чоловіків та жінок [26].

ІР також може впливати на кровообіг шкіри голови, спричиняючи вазоконстрикцію кровеносних капілярів зі зниженим кровотоком і, отже, прогресування АГА. Підшкірний кровотік зменшується при ранньому чоловічому облісінні порівняно зі шкірою голови з волоссям. Мікросудинна недостатність з локальною тканинною гіпоксією на безволосистій ділянці шкіри голови призводить до дефіциту нутрієнтів волоссяних фолікулів скальпа, що посилює ефект ДГТ на мініатюризацію фолікулів [22].

Існують публікації про значне підвищення ризику гіперінсулінемії та розлади, пов'язані з ІР, такі як ожиріння, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія у чоловіків із раннім початком АГА (молодше 35 років), порівняно з показником в контрольній групі пацієнтів відповідного віку, що підтверджує гіпотезу, що рання алопеція може бути клінічним маркером ІР. У чоловіків віком до 35 років з АГА значно гірший гліколіпідний профіль, вищі значення ІМТ і гормональ-

на картина, яка схожа на таку у жінок з СПКЯ [31, 50]. Високий рівень дигідроепіандростерону сульфату може мати біохімічну особливість чоловічого еквівалента СПКЯ. Крім того, АГА у чоловіків з раннім початком характеризується більш високим рівнем андрогенів і високочутливого С-реактивного білка і нижчим рівнем 25-гідроксिवітаміну D [31], у жінок з утратою волосся — дисліпідемією і гіперінсулінемією [37]. Із андрогенами, IGF-1 та інсуліном позитивно пов'язані не тільки випадіння волосся у чоловіків до 45 років, а також колоректальна неоплазія [30].

Питання щодо АГА в дитячій популяції рідко обговорюють у літературі. За останнє століття початок адренархе і статеве дозрівання змістилися в бік молодшого віку, найімовірніше, внаслідок гіперінсулінемічної дієти та збільшення гормонального впливу. Визначено, що у підлітків 14–17 років найпоширенішим чинником ризику випадіння волосся є ожиріння або надмірна маса тіла (47,8 %), ІР (21,7 %), високий рівень глюкози в крові натщесерце (13 %), високий артеріальний тиск (4,4 %) і порушення ліпідного спектра (4,4 %) [40].

Зниження чутливості до інсуліну у пацієнтів будь-якого віку бере участь у регуляції метаболізму андрогенів і циклу росту волосся, сприяє мініатюризації волоссяних фолікулів. АГА є маркером ІР [24]. У хворих з АГА, особливо із раннім початком, рекомендовано визначати ІР та інші компоненти МС для раннього виявлення та контролю серцево-судинних факторів ризику.

## Висновки

ІР розглядають як важливий незалежний чинник розвитку багатьох запальних захворювань шкіри, що чинить дію як самостійно, так і через пов'язані з нею метаболічні порушення. Встановлено, що надмірна маса тіла й ожиріння значною мірою пов'язані з ІР та несприятливим перебігом дерматозів, тому у хворих доцільно визначати НОМА-ІР. Численні молекулярні фактори відповідальні за тісний зв'язок ІР з МС, при цьому адипокіни відіграють ключову роль. Тяжкість хронічних запальних дерматозів (псоріаз, акне дорослих та АГА) вважають незалежним предиктором ІР.

## Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, редагування статті — Л.А. Болотна; пошук матеріалу, написання тексту — О.І. Саріан; аналіз даних літератури, формулювання висновків — Я.О. Ємченко.

## Список літератури

1. Бондаренко ОО, Сорочка МІ. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. Здоб клінік і експеримент. 2018;3:13-19.
2. Вацеба ТС, Скрипник НВ, Дідушко ОМ. Значення цитокінового дисбалансу у формуванні інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз. *Art of medicine*. 2017;3(3):48-53.
3. Ємченко ЯО, Шейкін КО, Кайдашев ПП, Гайдучок ПГ. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/UJDVK2021-1-73.
4. Левчук НІ. Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини. *Ендокринологія*. 2020;25(3):243-250. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25.3.243.
5. Ляшук РП, Ляшук ПМ. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(7):499-502. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115748.
6. Паньків ІВ. Інсулінорезистентність у хворих на псоріаз. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021;17(7):570-574. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973.
7. Порошина АА, Юрковський АМ, Бакалець НФ. Коморбідна патологія серцево-судинної системи у пацієнтів, страждаючих обмеженою склеродермією. *Проблеми здоров'я і екології*. 2020;2(64):57-63.
8. Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Татарчук ОМ, та ін. Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в опіюванні неалкогольної жирової хвороби печінки. *Патологія*. 2022;19(1):5-11.
9. Тронько НД, Ковзун ЕІ, Пушкарев ВВ, та др. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 1). *Ендокринологія*. 2018;23(3):269-280.
10. Урбанович АМ, Максимець ТА, Скларова ОЄ. Діагностична цінність опосередкованих індексів інсулінорезистентності у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі ожиріння з нормальним рівнем глюкози натще. *Пробл ендокрин патол.* 2019;68(2):66-72. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.10.
11. Abdelmawla MY, Esawya AM, et al. Insulin resistance in androgenetic alopecia and acne vulgaris. *Egypt J Dermatol Venereol*. 2019;39:83-88. doi: 10.4103/ejdv.ejdv\_28\_18.
12. Ambalal SM. Metabolic syndrome and skin: Interactions and implications. *Ind J Dermatol*. 2022;67(2):138-145. PMID: 36092223 PMID: PMC9455100.
13. Bai F, Zheng W, Dong Y, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9:1266-1278. doi: 10.18632/oncotarget.22260.
14. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on acne and its response to treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:55-65. doi: 10.1007/s40257-020-00542-y.
15. Begüm Ünlü, Ümit Türsen. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clinics Dermatol*. 2017. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.012.
16. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, et al. Psoriasis and diabetes, a dangerous association: evaluation of insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk biomarkers. *Front Med*. 2021;23. doi: 10.3389/fmed.2021.605691.
17. Buerger C. Epidermal mTORC1 signaling contributes to the pathogenesis of psoriasis and could serve as a therapeutic target. *Front Immunol*. 2018;9:2786. doi: 10.3389/fimmu.2018.02786.
18. Caroppo F, Galderisi A, Ventura L, Fortina AB. 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.
19. Chan AA, Li H, Li W, et al. Association between baseline insulin resistance and psoriasis incidence: the women's health initiative. *Arch Dermatol Res*. 2022;314:869-880. doi: 10.1007/s00403-021-02298-9.
20. Chen S, Xie X, Zhang G, Zhang Y. Comorbidities in androgenetic alopecia: a comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:2233-2247. doi: 10.1007/s13555-022-00799-7.
21. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Brit J Dermatol*. 2019;181:677-690. doi: 10.1111/bjd.17981.
22. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, et al. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Women's Dermatol*. 2018;4:203-211. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001.
23. Frommei M, Schneider CV, Schlapbach C, et al. Comorbidities in lichen planus by phenome-wide association study in two biobank population cohorts. *Brit J Dermatol*. 2022;187(5):722-729. doi: 10.1111/bjd.21762.
24. Gonzalez-Saldivar G, Rodriguez-Gutierrez R, Ocampo-Candiani G, et al. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:37-51. doi: 10.1007/s13555-016-0160-3.
25. Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ, et al. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:599-60. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.004.
26. Hamam MA, Yasien HA, Mahmoud SE, Elsharif SA. Role of insulin-like growth factor-1 receptor in female androgenetic alopecia. *Menoufia Med J*. 2020;33:253-256. <http://www.mmj.eg.net/text.asp?2020/33/1/253/281267>.
27. Hao Y, Zhu Y-J, Zou S, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: mechanisms and future directions. *Front Immunol*. 2021;12:711060. doi: 10.3389/fimmu.2021.711060.
28. Hu Y, Zhu Y, Lian N, et al. Metabolic Syndrome and skin diseases. *Front Endocrinol*. 2019;10:788. doi: 10.3389/fendo.2019.00788.
29. Hwang J, Yoo JA, Yoon H, et al. The role of leptin in the association between obesity and psoriasis. *Biomol Ther*. 2021;29(1):11-21. doi: 10.4062/biomolther.2020.054.
30. Keum N, Cao Y, Lee DH, et al. Male pattern baldness and risk of colorectal neoplasia. *Brit J Cancer*. 2016;114:110-117. doi: 10.1038/bjc.2015.438.
31. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Impaired metabolic effects of metformin in men with early-onset androgenic alopecia. *Pharmacol Rep*. 2022;74:216-228. doi: 10.1007/s43440-021-00347-8.
32. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum leptin, resistin, and adiponectin concentrations in psoriasis: a meta-analysis of observational studies. *Dermatol*. 2017;233:378-389. doi: 10.1159/000481882.
33. Lee T-H, Wu Ch-H, Chen M-L, et al. Risk of psoriasis in patients with polycystic ovary syndrome: a national population-based cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(6):1947. doi: 10.3390/jcm9061947.
34. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.
35. Melnik BC. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018;36:29-40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.006.
36. Merzel Šabovic EK, Starbek Zorko M, Janic M. Killing two birds with one stone: potential therapies targeting psoriasis and atherosclerosis at the same time. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6648. doi: 10.3390/ijms23126648.
37. Mohamad NE, Ebid RO, Mahmoud WA, El-Rahem SA. Role of insulin resistance in males with early androgenetic alopecia. *Clin Dermatol Open Access J*. 2017;2(1). doi: 10.23880/cdoaj16000112.
38. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):17-21. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.17.
39. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin Resistance and Skin Diseases. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:479354. doi: 10.1155/2015/479354.
40. Özcan D. Pediatric androgenetic alopecia: a retrospective review of clinical characteristics, hormonal assays and meta-

- bolic syndrome risk factors in 23 patients. *An Bras Dermatol.* 2022;97(2):166-172. doi: 10.1016/j.abd.2021.06.006.
41. Pektas SD, Cinar N, Duman DD, et al. The relationship among androgens, insulin resistance and ghrelin polymorphisms in post-adolescent male patients with severe acne vulgaris. *Postępy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):800-809. doi: 10.5114/ada.2020.100492.
  42. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
  43. Polic MV, Miskulin M, Smolic M, et al. Psoriasis Severity – a risk factor of insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Int J Envir Res Pub Health.* 2018;15:1486. doi: 10.3390/ijerph15071486.
  44. Qiu Y, Zhou X, Fu S, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between metabolic syndrome and androgenetic alopecia. *Acta Dermatol Venereol.* 2022;102:adv00645. doi: 10.2340/actadv.v101.1012.
  45. Qureshi A, Friedman A. Comorbidities in dermatology: what's real and what's not. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):65-71. doi: 10.1016/j.det.2018.07.007.
  46. Sadowska-Przytocka A, Gruszczyńska M, Ostalowska A, et al. Insulin resistance in the course of acne – literature review. *Postępy Dermatol Alergol.* 2022;39(2):231-238. doi: 10.5114/ada.2021.107101.
  47. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538-1550. doi: 10.1172/JCI96139.
  48. Stefanadi ES, Dimitrakakis G, Antoniou C-K, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:9-13. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
  49. Stewart TJ, Bazergy C. Hormonal and dietary factors in acne vulgaris versus controls. *Dermatoendocrinol.* 2018;10(1):e1442160. doi: 10.1080/19381980.2018.1442160.
  50. Tilwani MR, Naina K, Dogra NK, et al. Severe androgenetic alopecia as a marker of metabolic syndrome in male patients of androgenetic alopecia: a hospital based case control study. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(2):601-606. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20170159.

L.A. Bolotna<sup>1</sup>, O.I. Sarian<sup>1</sup>, Ya.O. Yemchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup>Poltava Medical State University

## Insulin resistance and chronic inflammatory dermatoses

Recently, the impact of insulin resistance (IR) on the possibility of increasing the risk of skin diseases has attracted increasing attention of scientists. The causes of comorbid conditions have not been finally clarified. Determining the role of IR in the mechanism of development of dermatoses can affect the diagnosis and effectiveness of treatment.

**Objective** – to analyze literary sources that highlight research on the relationship between IR and some diseases of the skin and its appendages, as well as to find out possible mechanisms of interaction.

**Materials and methods.** The literature search was carried out using key words (IR, psoriasis, acne, adult acne, androgenetic alopecia, pathogenesis), sources from the databases of V.I. Vernadskyi National Library of Ukraine, PubMed, Web of Science and Scopus. Preference was given to sources published in the last 5 years.

**Results and discussion.** The literature review presents a specific and possible relationship between the development of psoriasis, acne vulgaris, acne tarda, androgenetic alopecia and IR based on updated data. IR is considered as a disturbed biological response of the body's peripheral tissues (muscle, fat, and liver) to the influence of endogenous or exogenous insulin. Analysis of the literature proved that patients with chronic dermatoses have a high risk of developing IR. There are multiple molecular factors responsible for the close association of IR with the metabolic syndrome. Adipokines play a key role in both conditions.

**Conclusions.** IR is an important independent factor in the development of many inflammatory skin diseases, acting both independently and through associated metabolic disorders. It has been established that excess body weight and obesity are significantly associated with IR and the adverse course of dermatoses, so it is advisable for patients to determine HOMAIR. The severity of chronic inflammatory dermatoses (psoriasis, adult acne, and AGA) is considered an independent predictor of IR.

**Keywords:** insulin resistance, psoriasis, acne, androgenetic alopecia, pathogenesis.

Стаття надійшла до редакції / Received 08.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 01.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:61-68. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-61.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:61-68. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-61>.

### Дані про авторів / Author's informations

**Болотна Людмила Анатоліївна**, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0002-7357-5652>

61022, Харків, просп. Науки, 4

E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

**Саріан Олена Ігорівна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0001-7582-1813>

E-mail: elensarian@gmail.com

**Ємченко Яна Олександрівна**, д. мед. н., доц., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб

<https://orcid.org/0000-0003-1207-6777>

E-mail: ya.yemchenko@pdmu.edu.ua