

iEJ[®]

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

International journal of endocrinology



**МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

Том 17, № 3, 2021

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 17, № 3, 2021

**СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**



Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Зменшує продукцію глюкози печінкою²

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²

Покращує утилізацію глюкози
тканинами²

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг, або 850 мг, або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не сприяє гіпоглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме: його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для застосування Сіофору® 500 та 850. Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтої та фізичного навантаження. Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для застосування Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтої та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла: - як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або сумісно з інсуліном для лікування дорослих;

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтої та фізичного навантаження.

Спосіб застосування та дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ > 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами.** Початкова доза становить 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу), можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3 г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном.** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Діти. Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2 г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад декомпенсована серцева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, порушення смаку. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000, затвердженими Наказом МОЗ України № 853 від 14.12.15, зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України від 11.05.2018 № 907. Р.П. № UA/3734/01/03, UA/3734/01/02, UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2019, Diabetes Care, January 2019, Volume 42, Supplement 1, S90-S102.

2. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000 зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_05_2021_V1_Print.
Затверджено до друку: 13.04.2021.

ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг, або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1-2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекоменується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добу дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Вагітність.** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усєї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія.

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

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно з Наказом МОЗ України № 971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України. Р.П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонилмочевини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 3, 2021

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



mif.ua.com



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 3, 2021

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
rave189karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 27.05.2021 р., протокол № 9

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. 10,23
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-iej-115.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

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

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

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

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці)

Заступники головного редактора

Тронько Микола Дмитрович (Київ)

Маньковський Борис Микитович (Київ)

Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)

Большова О.В. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Вернигородський В.С. (Вінниця)

Власенко М.В. (Вінниця)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Гончарова О.А. (Харків)

Дідушко О.М.

(Івано-Франківськ)

Івашук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилук М.Л. (Київ)

Козаков О.В. (Харків)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Корпачов В.В. (Київ)

Кравченко В.І. (Київ)

Кравчун Н.О. (Харків)

Лучицький Є.В. (Київ)

Мітченко О.І. (Київ)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Поворознюк В.В. (Київ)

Полторацький В.В. (Харків)

Резніков О.Г. (Київ)

Сергієнко О.О. (Львів)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Скрипник Н.В.

(Івано-Франківськ)

Соколова Л.К. (Київ)

Товкай О.А. (Київ)

Урбанович А.М. (Львів)

Хижняк О.О. (Харків)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Алімов А.В. (Ташкент,
Республіка Узбекистан)

Дєдов І.І. (Москва,
Російська Федерація)

Мельниченко Г.А. (Москва,
Російська Федерація)

Мохоорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)

Свириденко Н.Ю. (Москва,
Російська Федерація)

Шестакова М.В. (Москва,
Російська Федерація)

Prof. Alekna V.
(Вільнюс, Литва)

Prof. Czupryniak L.
(Варшава, Польща)

Prof. Holick M.
(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas R.
(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota M.
(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas N.
(Александрополіс, Греція)

Prof. Radzevičienė L.
(Каунас, Литва)

Prof. Standl E.
(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč I.
(Кошице, Словаччина)

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

Відповідальні секретарі

*Павлуник Іван Іванович (Чернівці),
Паньків Іван Володимирович (Чернівці)*

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

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



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 17, № 3, 2021

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor

Kuprirenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (27.05.2021, Protocol № 9)

In Ukrainian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,23
Circulation 3000. Order 2021-iej-115.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

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

Publisher Zaslavsky O. Yu.

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

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi)

Deputy Editor-in-Chief

Mykola Tronko (Kyiv)

Boris Mankovsky (Kyiv)

Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bobyriova L.Ye. (Poltava)

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.

(Ivano-Frankivsk)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pertseva N.O. (Dnipro)

Povorozniuk V.V. (Kyiv)

Poltorak V.V. (Kharkiv)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Alimov A.V.

(Tashkent, Uzbekistan)

Dedov I.I.

(Moscow, Russia)

Melnichenko G.A.

(Moscow, Russia)

Mokhort T.V. (Minsk, Belarus)

Sviridenko N.Yu.

(Moscow, Russia)

Shestakova M.V.

(Moscow, Russia)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Executive secretaries

Ivan Pavlunyk (Chernivtsi),

Ivan Pankiv (Chernivtsi)

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

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

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

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

Практикуючому ендокринологу

To Practicing Endocrinologists

<i>Чистик Т.</i> Школа ендокринології для сімейних лікарів	13	<i>T. Chistyuk</i> School of endocrinology for family doctors	13
--	----	---	----

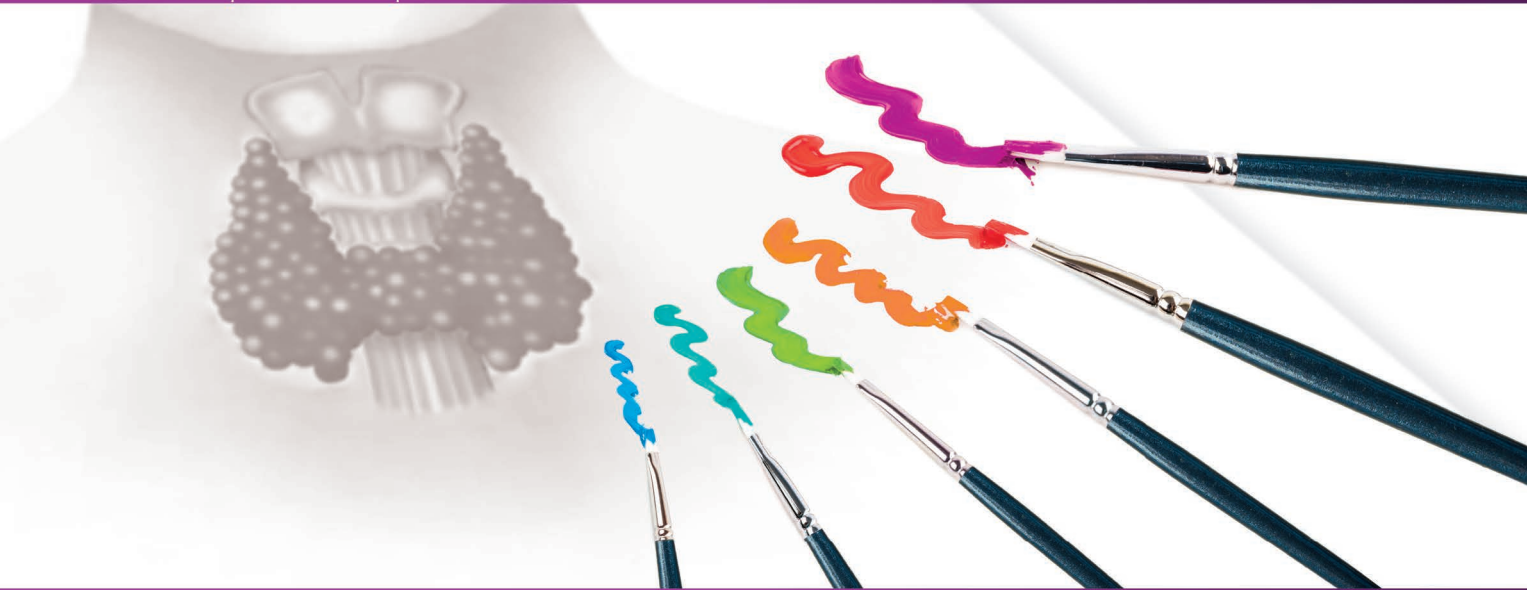
Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Ayten Guner Atayoglu, Ali Timucin Atayoglu, Rahime Ozgur, Hammad Khan</i> Глікемічний контроль та ефективність спостереження при синдромі діабетичної стопи	16	<i>Ayten Guner Atayoglu, Ali Timucin Atayoglu, Rahime Ozgur, Hammad Khan</i> Glycemic control and awareness of foot care in diabetic foot syndrome	16
<i>Кирилюк М.Л.</i> Оцінка прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину в розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу	25	<i>M.L. Kyryliuk</i> Evaluation of the prognostic significance of leptin, adiponectin and resistin in the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients	25
<i>Emine Duygu Boz, Refik Demirtunç, Mehmet Sözen</i> Чи належать метаболічний синдром і його компоненти до факторів ризику виникнення поліпів жовчного міхура?	30	<i>Emine Duygu Boz, Refik Demirtunç, Mehmet Sözen</i> Are metabolic syndrome and its components a risk factor for gallbladder polyps?	30
<i>Пасечко Н.В., Чукур О.О., Боб А.О., Сверстюк А.С.</i> Прогнозування ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з гіпотиреозом	35	<i>N.V. Pasechko, O.O. Chukur, A.O. Bob, A.S. Sverstiuk</i> Predicting the risk of severe menopausal syndrome in perimenopausal women with hypothyroidism	35

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Сприятливий профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання.** **Еутирокс® 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Противпоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор

мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/>. 2. Р.П. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®. Р. п. МОЗ України: № UA/8388/01/01, № UA/8388/01/02, № UA/8388/01/03, № UA/8388/01/04, № UA/8388/01/05, № UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

<i>Gulhan Duman, Baris Sariakcali</i>	<i>Gulhan Duman, Baris Sariakcali</i>
Сироватковий рівень WNT-індукованого протеїну 1 як потенційний біомаркер тиреоїдних вузлів 42	Serum WNT-induced secreted protein 1 level as a potential biomarker for thyroid nodules 42
<i>Сорокман Т.В., Гінгуляк М.Г., Макарова О.В.</i>	<i>T.V. Sorokman, M.G. Gingulyak, O.V. Makarova</i>
Антитиреоїдні антитіла при екстратиреоїдних автоімунних захворюваннях 50	Antithyroid autoantibodies in extrathyroid autoimmune diseases 50
Огляд літератури	Literature Review
<i>Рыбаков С.И.</i>	<i>S. Rybakov</i>
Інсиденталомы надпочечных желез: что с ними робити? Повідомлення 2 57	Adrenal adenomas: what to do with them? Review 2 57
<i>Генделека Г.Ф., Генделека А.М.</i>	<i>G.F. Gendeleka, A.N. Gendeleka</i>
Цукровий діабет, функція тромбоцитів і ацетилсаліцилова кислота 66	Diabetes mellitus, platelet function and acetylsalicylic acid 66
<i>Кравчун Н.О., Дунаєва І.П., Кравчун П.П.</i>	<i>N.A. Kravchun, I.P. Dunaieva, P.P. Kravchun</i>
R-енантіомер α-ліпоєвої кислоти. Можливості та перспективи клінічного використання 74	R-enantiomer of α-lipoic acid. Opportunities and prospects for clinical use 74
Вимоги до оформлення статей 87	Article submission guidelines 87

Шановні читачі!



Щороку 25 травня в усіх країнах відзначається Всесвітній день щитоподібної залози (World Thyroid Day). Дата увійшла до календаря в 2009 році, коли Європейська тиреоїдна асоціація запропонувала відзначати день, присвячений цій темі, на міжнародному рівні.

Нешодавно минуло століття від публікації класичного дослідження американських лікарів D. Marine і O. Kimball про ефективність профілактики ендемічного зоба в дітей у штаті Огайо. Попри значний світовий прогрес у питаннях подолання йодного дефіциту, населення України продовжує жити за умов ризику розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Для подолання проблеми на популяційному рівні критично

необхідним є прийняття законодавчих актів, які б регламентували універсальне йодування харчової солі в країні. Як загальну мету слід розглядати Україну без йодного дефіциту, де кожна людина отримує відповідну до її потреб кількість йоду, а дітям забезпечується можливість адекватного інтелектуального розвитку.

Хоча зоб відомий з незапам'ятних часів, донині існує проблема визначення нормальних розмірів щитоподібної залози, без розв'язання якої діагностика зоба залишається вкрай суб'єктивною. Наприклад, в Швеції за останні 20 років не було зареєстровано жодного випадку ендемічного зоба, що не дивно: країна вже десятиліття тому усунула цю патологію, а медіана

вмісту йоду в сечі вказує на оптимальну забезпеченість населення йодом. За даними Всесвітньої мережі з йоду (Iodine Global Network), Україна належить до регіонів з дефіцитом йоду, медіанна концентрація йоду в сечі її жителів не перевищує 90 мкг/л. Однак ці дані були отримані в результаті досліджень, проведених ще в 2002 році.

Разом із тим дефіцит йоду, за даними світової статистики, є однією з найбільш поширених причин ураження головного мозку і порушення психічного розвитку. Дефіцит йоду, як одна з небагатьох причин розумової відсталості, є важливою проблемою охорони здоров'я. Повідомляється про інший сценарій когнітивних наслідків йодного дефіциту, коли ситуація обтяжується розвитком поведінкових розладів, таких як аутизм і синдром порушення активності та уваги. Так, продемонстроване підвищення ризику цього синдрому в матерів із ненормальним вмістом гормонів щитоподібної залози у ранніх термінах вагітності. Результати лабораторних досліджень допомогли встановити, що дефіцит йоду призводить до необоротних змін у клітинах кори головного мозку. З іншого боку, спостерігається патологічна міграція нейронів. Ці механізми зумовлюють порушення ключових когнітивних функцій.

Оцінка йодної забезпеченості пов'язана з певними проблемами, одна з яких полягає в відсутності загальноприйнятих методів для визначення в популяції частки осіб з дефіцитом йоду. Зараз в усьому світі двома основними статистичними показниками, необхідними для оцінки статусу йодного забезпечення, є величина медіанної концентрації йоду в сечі і частка зразків сечі з рівнем йоду нижче за 50 мкг/л. Репрезентативною групою прийнято вважати дітей молодшого шкільного віку (6–12 років), причому сам збір матеріалу проводиться безпосередньо у школах, що забезпечує необхідну випадковість відбору.

Згідно з даними Всесвітньої мережі з йоду, число країн, які мають дефіцит йоду, з 1990 по 2017 р. значно зменшилось — із 113 до 20. Поряд з Україною в цей список входять також Гаїті, Фінляндія, Росія, Італія, КНДР, Ліван, В'єтнам, Мадагаскар, Малі, Буркіна-Фасо, Судан, Південний Судан, Бурунді, Ангола, Мозамбік, Вануату, Ізраїль, Ліхтенштейн, Самоа. Отже, проблема дефіциту йоду залишається невирешеною в Україні, оскільки заходи масової йодної профілактики недостатньо ефективні. Універсальне йодування солі в Україні так і не запроваджене, а географічне розташування та статки населення не залишають надії на регулярне вживання морепродуктів більшістю родин.

Пандемія COVID-19 загострила проблеми, пов'язані з дефіцитом мікронутрієнтів, особливо в країнах із низьким соціально-економічним рівнем. Генеральний секретар ООН попередив, що COVID-19 може порушити функціонування системи харчування, що спричинить наслідки для здоров'я та харчування, тяжкості і масштабу яких людство не бачило вже більше ніж пів століття. Ще до пандемії експерти вказували, що майже третина населення світу потерпає від хво-

роб, асоційованих із дефіцитом харчування. Пандемія COVID-19 у багатьох країнах світу знизилла доступність свіжих продуктів і продуктів тваринного походження. Локдаун і світовий економічний спад зумовили значне скорочення споживання фруктів, овочів, м'яса і молочних продуктів і при цьому призвели до збільшення вживання борошна, круп і субпродуктів, що зазвичай не містять достатньої кількості основних нутрієнтів. У Керівництві ВООЗ щодо дієти в контексті поточної пандемії вказується, що правильне харчування має вирішальне значення для здоров'я, особливо в часи небувалої інфекційної загрози. І йдеться не тільки про недоїдання та втрату маси тіла, які, безумовно, впливають на тривалість життя, розумову і фізичну активність, але й про так званий прихований голод. Адже, як відомо, саме мікронутрієнти (мінерали та вітаміни) мають основне значення для адекватного функціонування імунної системи та забезпечення опірності інфекційним захворюванням протягом життя.

Універсальним засобом масової йодної профілактики є йодована сіль, але такий метод ефективний за умови прийняття відповідних законодавчих актів. Спорадичне використання йодованої солі в окремих домогосподарствах не дає значущого профілактичного ефекту в масштабах популяції. Причини обмеженої ефективності індивідуального використання йодованої солі в окремих домогосподарствах для профілактики ЙДЗ полягають у сучасних тенденціях широкого вживання таких продуктів харчування, як ковбаси, напівфабрикати, кондитерські продукти тощо, що зазвичай виготовляються в Україні з використанням звичайної, нейодованої кухонної солі. Україна залишається однією з лише двох країн Східної Європи та Центральної Азії, які не мають програми універсального йодування солі.

Оскільки ліквідувати йодний дефіцит як природний феномен на певній території неможливо, профілактика ЙДЗ має проводитися на постійній основі. Неприпустимо використовувати для йодної профілактики біологічно активні добавки, які не мають чітко визначеної контрольованої кількості йоду у своєму складі. В такому разі їх надходження в організм, особливо дитячий, може призвести до надходження або недостатньої, або надмірної дози йоду, що в обох випадках є нефізіологічним. У 2002 р. Науковий комітет із харчування Європейської комісії здоров'я та захисту споживача опублікував висновок, згідно з яким «вживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне надходження йоду» з ризиком виникнення порушення функції щитоподібної залози.

Як бачимо, йодний дефіцит лишається однією з найважливіших проблем громадського здоров'я в Україні. Останні опитування демонструють зменшення частки населення, яка споживає виключно йодовану сіль, — менше за 18 %. При цьому, відповідно до критеріїв ВООЗ, оптимальний йодний статус популяції забезпечується при споживанні такої солі понад 90 %



населення. В нашій країні надзвичайно актуальним є питання масової профілактики ІДЗ через прийняття відповідного закону України. Сподіваємось, що політики, від яких залежить це рішення, нарешті виконують свої зобов'язання щодо інтелекту вже наступної генерації українців. Тридцять років для цього виявилось замало...

Традиційне вітання читачам ще з одного куточка України — витоку ріки Західний Буг

Кожна з річок Землі — чудесний світлий дар природи. Немов у живу істоту, вдихнула природа в річки вічний рух. Струмочки води, ледь зародившись, поступово ростимуть і мужнітимуть, а невеличкий потік перетворюється на річкового богатиря. На Подільській височині, в селі Верхобуж на Золочівщині розпочинає свій шлях Західний Буг. Про цю ріку складено багато пісень і легенд, не лише українських, але й польських та білоруських, бо річка Західний Буг об'єднує народи України, Республіки Польща та Республіки Білорусь. На відміну від багатьох інших річок України, що починаються маленькими струмочками, Західний Буг бере свій початок повноводним потоком. У минулому відразу при витоку річки працював водяний млин, а це означає, що води було досить, щоб крутити тяжкі млинові жорна.

Транскордонна річка Західний Буг належить до басейну Балтійського моря. Частина річки є природним кордоном між Польщею, Україною та Білоруссю. На території Польщі після злиття з річкою Нерев Західний Буг впадає у Віслу. Його звивисте річище дуже мальовниче та різноманітне. Приємно милуватися його красою — обривами і вирами, стрімщинами й тихими за-

водями. Береги Західного Бугу стали ідеальним місцем для організації природних заповідників і заказників, в яких зберігається первозданна краса цих місць.

Цікаво, що, крім Всесвітнього дня щитоподібної залози, в Україні відзначається й День Західного Бугу. Святкування Дня Західного Бугу вперше започатковано у 2019 році. Цей день об'єднує ідейних захисників річки. Такі екологічні заходи покликані підвищувати екологічну свідомість громадськості, виховувати розуміння своєї персональної відповідальності за чистоту водойм. Ріки слід берегти, про них треба турбуватися, бо без цих живих джерел дорогоцінної вологи, які вічно оновлюються, взагалі немислиме життя на нашій планеті. Заболочування, засолювання, ерозія ґрунтів, оповзні й обвали, повені, забруднення і псування води, збіднення і зникнення корисної фауни і флори — так помщається водна стихія, якщо вступати з нею в конфлікт. Саме тому ми повинні спільними зусиллями як влади, так і громадськості зберегти Західний Буг для майбутніх поколінь.

Із вдячністю до всіх людей, які підтримують «Міжнародний ендокринологічний журнал» і співпрацюють з ним, доносять до читача найактуальнішу та найтрендовішу інформацію. Бажаю усім миру, добра, непереборної жаги до життя, палаючого творчого вогника, любові, натхнення думок, бадьорості духу, активності та позитивного драйву, а найголовніше — здоров'я, щоб реалізувати все задумане!

*Головний редактор професор,
експерт МОЗ України з ендокринології,
член Національної спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків* ■

Школа ендокринології для сімейних лікарів

Щорічно у світі реєструють близько 7 млн випадків цукрового діабету (ЦД), поширеність цього захворювання продовжує підвищуватися в усіх країнах на всіх континентах. За даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation), із ЦД пов'язана кожна дев'ята кардіоваскулярна смерть у Європі. Ризик виникнення інфаркту міокарда й інсульту в таких хворих у 2–3 рази вище порівняно із загальною популяцією. ЦД залишається провідною причиною сліпоти, ниркової недостатності й нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок у всьому світі. Згідно з даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у країні налічується близько 1,3 млн хворих на ЦД, інсулін отримують 180 тис. осіб, щорічно реєструють близько 100 тис. нових випадків захворювання.

У Києві 30 березня в режимі онлайн відбулася школа ендокринології для сімейних лікарів, у рамках якої були розглянуті найважливіші питання діагностики й лікування цукрового діабету 2-го типу, стандарти медичної допомоги при ЦД, рекомендовані Американською діабетичною асоціацією (АДА), а також інтенсифікація лікування ЦД.

Керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова на початку виступу повідомила про зміни в класифікації і діагностиці ЦД, критерії предіабету й глікемічні мішені (цілі), регламентовані АДА 2021 року.

Далі доповідач розповіла про вибір терапії ЦД 2-го типу, підкресливши, що він насамперед ґрунтується на наявності/відсутності серцево-судинних захворювань у пацієнта. Препаратом першої лінії при ЦД 2-го типу є метформін. Саме зі зміни способу життя й призначення метформіну починається лікування пацієнта з уперше виявленим ЦД 2-го типу. Ефективність метформіну при ЦД 2-го типу була продемонстрована в проспективному довгостроковому дослідженні UKPDS. Встановлено, що на тлі прийому метформіну обумовлена ЦД летальність знизилася на 42 %, загальна смерт-

ність — на 36 %, частота розвитку ускладнень — на 32 % порівняно з групою пацієнтів, які перебували тільки на дієтотерапії. Проведені в останнє десятиліття численні дослідження метформіну також дозволили оцінити терапевтичну значимість і підтвердили його позитивний вплив щодо запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД.

Крім того, до безперечних переваг метформіну належить відсутність гіпоглікемій, зниження маси тіла, добра переносимість, доступна ціна й можливість прийому 1 раз на добу. До недоліків препарату — порушення з боку шлунково-кишкового тракту, дефіцит вітаміну В₁₂, ризик розвитку лактоацидозу (рідко).

Метформін відмінюють при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше за 30 мл/хв на 1,73 м² і печінкової недостатності. Зменшення дози розглядають при ШКФ 30–45 мл/хв. Курс прийому метформіну переривають перед введенням йодовмісного контрасту.

Для зниження постпрандіальної глікемії можна знизити загальну калорійність (добову й прандіальну), зменшити вміст вуглеводів у добовій калорійності, приймати їжу/пиття повільніше, уповільнити спороження шлунка, збільшити кількість клітковини й пригнічувати ензиматичне перетворення полісахаридів у моносахариди. Останнє досягається застосуванням інгібіторів α -глюкозидази, унаслідок чого знижується постпрандіальна глікемія та інсулінемія.

Воксид[®] (воглібоз) — пероральний гіпоглікемізуючий засіб, конкурентний інгібітор інтестинальних альфа-глюкозидаз (ферментів класу гідролаз), що беруть участь у розщепленні ди-, оліго- і полісахаридів. Пригнічення активності α -глюкозидаз призводить до уповільнення розщеплення складних вуглеводів і всмоктування глюкози, наслідком чого є зниження постпрандіального рівня глюкози в крові.

У рандомізованому контрольованому дослідженні J.T. Oh et al. (2019) взяли участь 187 пацієнтів віком від 20 до 70 років із ЦД 2-го типу та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) від 7,0 до 11,0 %, рандомізовані на лікування комбінацією метформін + воглібоз і лише метформіном. Через 24 тижні лікування було встанов-

лено, що застосування комбінованої терапії спричиняє краще зниження HbA1c порівняно з метформіном ($-1,62$ і $-1,31$ % відповідно). Частка досягнення цільового рівня HbA1c $< 6,5$ % становила 50 % для пацієнтів із групи метформін + воглібоз і 26,2 % — у групі метформіну; HbA1c $< 7,0$ % — 79,6 і 64,3 % відповідно.

Першим препаратом з групи альфа-глюкозидаз, що застосовувався в комплексному лікуванні ЦД 2-го типу, була акарбоза, яка через виражені побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту не отримала належного поширення. Воксид краще переноситься пацієнтами, про що свідчать результати порівняльного дослідження, проведеного A. Vschayanrat (2002).

Воксид призначається для лікування ЦД 2-го типу як у монотерапії, так і в складі комбінованої терапії в поєднанні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами або інсуліном; лікування ЦД 1-го типу в складі комбінованої терапії в поєднанні з інсуліном; профілактики ЦД 2-го типу в пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози.

Препарати альфа-глюкозидаз (Воксид) поряд з інсуліном, метформіном, тiazолідиндіонами, інгібіторами дипептидилпептидази-4, антагоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 входять у рекомендації для лікування неінфікованих пацієнтів із ЦД 2-го типу в спільноті з високою поширеністю COVID-19. Також вони з обережністю можуть призначатися в пацієнтів з COVID-19 легкого ступеня, які госпіталізовані або перебувають на амбулаторному лікуванні. Крім того, їх призначення може розглядатися й у госпіталізованих пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.

З доповіддю «Інтенсифікація цукрознижуючої терапії» виступила голова ГО «Асоціація профілактики та лікування неінфекційних епідемічних захворювань», кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця Ірина Миколаївна Кондрацька.

Інтенсивний контроль рівня глікемії та артеріального тиску дозволяє запобігти мікро- і макросудинним ускладненням у пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2-го типу. Про це свідчать результати двадцятирічного дослідження UKPDS, у якому було показано, що підвищення рівня HbA1c до 7–9 % збільшує ризик інфаркту міокарда, а вище 9,5 % — ризик мікросудинних ускладнень. Навпаки, зниження рівня HbA1c на 1 % знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу на 37 %, ризик інфаркту міокарда — на 16 %.

При призначенні медикаментозної терапії пацієнтам із ЦД 2-го типу необхідно визначити, чи має пацієнт серцево-судинні захворювання, чи кардіо-васкулярна патологія відсутня. Якщо вартість має значення, препаратами вибору є похідні сульфонілсечовини (ПСС) і тiazолідиндіони.

ПСС додаються до терапії першої лінії в тому випадку, коли контроль рівня глюкози недостатній. При цьому пріоритет віддається препаратам ПСС останнього покоління, серед яких важливе місце посідає гліме-

пїрид. У подвійному сліпому проспективному багаточентровому дослідженні M. Gonzalez-Ortiz et al. (2009) порівнювалася ефективність фіксованих комбінацій глімепїрид + метформін і глібенкламід + метформін у 152 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не досягли компенсації на монотерапії метформіном (2000 мг) або глібенкламідом (20 мг). Пацієнти першої групи отримували глімепїрид (1 мг)/метформін (500 мг) по дві таблетки 1 раз на добу, пацієнти другої групи — глібенкламід (5 мг)/метформін (500 мг) також по дві таблетки 1 раз на добу. Рівень HbA1c через 12 місяців був нижчим на терапії глімепїридом/метформіном. При цьому частка пацієнтів, які досягли цільових значень, була в 1,7 раза вище також у першій групі порівняно з другою (44,6 і 26,8 % відповідно), а частка гіпоглікемічних епізодів легкої і середньої тяжкості була більше ніж удвічі меншою (17,1 і 28,9 % відповідно).

Безпека глімепїриду добре вивчена. Найбільш серйозним небажаним явищем є гіпоглікемія, проте ризик її виникнення набагато менше, ніж у «старих» ПСС. При порівнянні з глібенкламідом цукрознижувальній ефективності глімепїрид продемонстрував менший ризик гіпоглікемії (5,0 vs 1,7 % відповідно). A. Holstein et al. (2001) повідомили про меншу в 6,5 раза частоту тяжких гіпоглікемії у групі глімепїриду порівняно з глібенкламідом.

Показники річної смертності хворих на ЦД 2-го типу, які приймають різні комбінації, були вивчені в дослідженні M. Monarni et al. (2006). Доведено, що найбільш сприятливою комбінацією є глімепїрид + метформін порівняно з комбінаціями гліклазид + метформін і глібенкламід + метформін, показники смертності при їх прийомі становили 0,4, 2,1 і 8,7 % відповідно.

Позитивні ефекти й безпека глімепїриду багато в чому пов'язані з відсутністю його шкідливого впливу на захисний феномен ішемічного прекодиціонування. Ішемічне прекодиціонування — це адаптивний феномен, що виникає після першого або декількох епізодів ішемії, він полягає в тому, що підвищується стійкість міокарда до пошкоджуючої дії довготривалого періоду ішемії. Глімепїрид забезпечує зниження розміру інфаркту, покращання скорочувальної функції міокарда й зниження частоти шлункової аритмії на тлі ішемії.

Глімепїрид має додаткові плейотропні ефекти. Він вибірково інгібує циклооксигенази й знижує утворення тромбоксану A_2 з арахідонової кислоти, що сприяє агрегації тромбоцитів, тим самим реалізує антитромботичну дію. Зменшуючи перекисне окиснення ліпідів, глімепїрид забезпечує антиатерогенну дію. Це, у свою чергу, знижує ризик і прогресування судинних ускладнень ЦД.

Клінічний випадок 1. Пацієнт 48 років, ЦД 2-го типу діагностований 6 місяців тому. Індекс маси тіла (ІМТ) — 26 кг/м², не палить, фізичну активність підтримує їздою на велосипеді. Приймає метамін 1000 мг 2 рази/день. Глікемія натще — 5,0–8,0 ммоль/л, через 2 години після їжі — до 9,0–10,5 ммоль/л, HbA1c — 7,3 %.

Артеріальний тиск — 130–135/70–80 мм рт.ст. Очне дно без патології, огляд подолога — змін немає. Рівень альбуміну сечі — норма, ШКФ — 102 мл/хв/1,73 м². Інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі не було.

Чи потрібно інтенсифікувати терапію? На перший погляд, причин для інтенсифікації немає, оскільки пацієнт молодого віку, з невеликою тривалістю захворювання, фізично активний, без шкідливих звичок, перебуває на монотерапії метформіном, не має серцево-судинних захворювань. Однак у пацієнта з такими характеристиками рівень HbA1c повинен бути меншим за 6,5 %, глікемія натще — 4,0–7,0 ммоль/л, через 2 години після їжі — до < 8,5–9,0 ммоль/л. Тому даному пацієнту на доповнення до метформіну був призначений Глимакс (глімепірид) 2 мг зранку й рекомендований контроль HbA1c через 3 місяці.

Клінічний випадок 2. Пацієнт 56 років, ЦД 2-го типу діагностований 2 роки тому. Приймає метформін 850 мг двічі на день. Глікемія натще — 8,5–10,0 ммоль/л, через 2 години після їжі — 9,0–12,5 ммоль/л, HbA1c — 8,9 %, артеріальний тиск — 130/80 мм рт.ст. (на антигіпертензивній терапії). При огляді очного дна — гіпертонічна ангіопатія, при огляді подолога — змін немає. Рівень альбуміну сечі — норма, ШКФ — 96 мл/хв/1,73 м².

У цьому випадку потрібна інтенсифікація терапії. Необхідно прагнути до глікемії натще 4,5–7,0 ммоль/л, через дві години після їжі — < 10,0 ммоль/л, HbA1c — < 7 %. Однак титрації дози метформіну буде недостатньо. Необхідне включення фіксованих комбінованих препаратів, наприклад Дуглимаксу, що містить ПСС глімепірид і метформін повільного вивільнення. Дуглимакс випускається у двох дозуваннях: 1 мг глімепіриду/500 мг метформіну і 2 мг глімепіриду/1000 мг метформіну.

Для корекції терапії пацієнту був призначений Дуглимакс 2 мг/500 мг 2 таблетки зранку, увечері — метамін SR 500 мг 2 таблетки. Через 3 місяці був проведений контроль, що показав позитивну динаміку: HbA1c — 7,6 %, глікемія натще — від 5,0 до 8,5 ммоль/л, через 2 години після їжі — до 11 ммоль/л. Однак для подальшого покращання контролю глікемії необхідно продовжити інтенсифікацію лікування. Із цієї метою був призначений Дуглимакс 2 мг/1000 мг 2 таблетки зран-

ку, метамін SR 500 мг 2 таблетки ввечері. Через 3 місяці: HbA1c — 6,8 %, глікемія натще — до 7,0 ммоль/л, через 2 години після їжі — до 9 ммоль/л. Був рекомендований контроль HbA1c через 6 місяців.

Клінічний випадок 3. Пацієнт 50 років, ЦД 2-го типу діагностований 1 рік тому. ІМТ — 36 кг/м², ШКФ — 54 мл/хв/1,73 м², індекс НОМА — 24, гіпертонічна ангіопатія ОУ, артеріальний тиск — 140/90 мм рт.ст. (на антигіпертензивній монотерапії), розувастатин 10 мг на день. HbA1c — 6,9 %. Приймає метформін SR 500 мг 2 рази на день, відзначає непереносимість метформіну.

У зв'язку з непереносимістю метформіну пацієнту слід відмінити препарат і розглянути призначення тіазолідиндіонів, наприклад глютазон (піоглітазон) 15 мг 1 раз на добу. Глютазон знижує інсулінорезистентність у периферичних тканинах і печінці. У хворих з порушенням ліпідного обміну при застосуванні піоглітазону завдяки стимуляції γ -PPAR активується катаболізм медіаторів запалення, зменшується товщина внутрішньої стінки артерій за рахунок усунення запальних і проліферативних процесів. Також знижується рівень фібриногену в плазмі крові, рівень тригліцеридів і підвищується рівень ліпопротеїнів високої щільності. При цьому рівень ліпопротеїнів низької щільності й загального холестерину не змінюється. До того ж фармакокінетичні параметри в пацієнтів віком 65 років і старше і молодих пацієнтів подібні.

При ініціюванні інсулінотерапії необхідно продовжувати терапію метформіном, прийом ПСС припиняють. У пацієнтів із субоптимальним контролем глікемії, особливо тих, які потребують великих доз інсуліну, додатково застосовують тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2. Для підбору медикаментозного лікування застосовується пацієнт-орієнтований підхід. Необхідно враховувати чимало факторів: ефективність, ризик гіпоглікемії, наявність у пацієнта атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи, вплив препарату на масу тіла, можливість побічну дію, вплив на нирки, метод введення, вартість і побажання пацієнта.

Підготувала Тетяна Чистик ■

UDC 616-089+616.37-002+616-053.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232647>Ayten Guner Atayoglu¹, Ali Timucin Atayoglu², Rahime Ozgur³, Hammad Khan⁴¹ Ataturk Family Health Center, Istanbul Provincial Directorate of Health Administration, Istanbul, Turkiye² Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkiye³ Gaziosmanpasa Taksim Training & Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkiye⁴ University of California Davis School of Medicine, Department of Psychiatry & Behavioral Science, Sacramento, California, USA

Glycemic control and awareness of foot care in diabetic foot syndrome

Abstract. Background. The chronic complications of diabetes mellitus (DM) result from a wide variety of effects of disease. The correlation between blood sugar level and chronic complications has been demonstrated in various studies. Patient education, risk factor management, and other preventative measures are critical elements in reducing the incidence of diabetes complications such as Diabetic Foot Syndrome (DFS). **We purposed** to evaluate knowledge and attitudes towards foot care amongst patients with diabetes mellitus; in addition, we investigated the correlation between glycemic control and DFS. **Materials and methods.** This was a descriptive cross-sectional evaluation of patients who were diagnosed with diabetes mellitus seeking outpatient medical care with data being collected through patient surveys, clinical evaluation, specialty consultation, and biochemical analysis of glycated haemoglobin (HbA1c) serum levels. The population of the study was composed of 90 patients diagnosed with DM. **Results.** A total of 90 patients, 42 (46.7 %) females and 48 (53.3 %) males were included in the study. The rate of participants who reported completing daily self-evaluations for wounds, cracks, and discoloration on the feet was significantly higher (68.9 %) than those who reported not evaluating on a daily basis (31.1 %). Almost half of the participants were diagnosed with DFS (n = 43; 47.7 %) with the HbA1c levels of patients with DFS being significantly higher compared to the HbA1c levels of patients without DFS (p < 0.05). **Conclusions.** As a high incidence of DFS was found with a positive and statistically significant correlation between the HbA1c level and DFS presence, our study highlights the importance of close monitoring, education, and treatment given the risk of serious complications of DM such as DFS in setting of poorly controlled DM.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; blood glucose control

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a syndrome which can be characterized by chronic hyperglycemia; dysregulation of protein, lipid, and carbohydrate metabolism pathways; and alterations in the capillary membrane and accelerated atherosclerosis, which can occur due to absolute or relative deficiency or peripheral ineffectiveness of endogenous insulin [1]. DM is one of the most prevalent diseases in the world and can be characterized as a pandemic due to its global distribution with notably severe complications; the Inter-

national Diabetes Federation (IDF) projects that by 2045 trends suggest over 700 million individuals will have active diagnoses of DM [2].

With the discovery of insulin and oral antidiabetic (OAD) drugs, the life span of diabetic patients has extended significantly [3]. Therefore, the incidence of chronic complications developing due to increased life expectancy in patients with diabetes has also increased. These complications are important causes of mortality and morbidity in patients with diabetes [1, 3].

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

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

For correspondence: Asst. Prof. Ali Timucin Atayoglu is currently the head of the Department of Traditional & Complementary Medicine in Istanbul Medipol University. Address: Istanbul Medipol University, Kavacik Campus, Kavacik Mahallesi, Ekinciler Caddesi, No: 19, Kavacik Kavşağı, 34810 Beykoz/Istanbul, Turkey; e-mail: atayatoglu@medipol.edu.tr; mobile phone: +90 (532) 464 95 76; telephone: +90 (216) 681 51 00; fax: +90 (212) 531 75 55.

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

The chronic complications of diabetes result from a wide variety of effects of disease. The correlation between blood sugar level and chronic complications has been demonstrated in various studies. Chronic complications of diabetes are classified into micro and macrovascular complications: Microvascular complications of diabetes include nephropathy, neuropathy and retinopathy; macrovascular complications include cerebrovascular diseases, ischemic heart diseases, and peripheral artery disease [4].

Of note, foot ulcers are especially common in patients with DM. Diabetic foot syndrome (DFS) is an ulceration of the foot that appears due to a combination of diabetic neuropathy and vascular insufficiency, and is frequently associated with wound infection [5, 6]. From among risk factors, diabetic neuropathy has been noted to be particularly notable in the development of DFS [6]. Vascular insufficiency or vascular occlusion impact the vessels, arteries and capillaries, resulting in diffuse arteriovenous shunts at the precapillary level and causing a decrease in the tissue oxygenation in risky areas [7]. Neuropathy is mainly sensory and causes a decrease in the sensation of pain, as well as the sense of vibration and position [6, 8]. In addition, callus formation occurs due to the abnormal distribution of standing pressure caused by diabetic neuropathy, leading to ischemia and microthrombi, as well as the formation of ulcer or gangrene [6, 7, 9].

The care and treatment of DFS involves the recognition of the major risk factors leading to amputation, frequent routine follow-up and evaluation, and preventive measures. Unfortunately, DFS is one of the most common causes of extremity amputations [8–10]. Therefore, training patients in foot hygiene, nail care, and appropriate footwear significantly reduces the risk of the wounds that lead to the formation of ulcer [10].

Glycated Hb measurements are performed with HbA1c measurements are very valuable in the routine follow-up of DM [11, 12]. The American Diabetes Association (ADA), the European Association for the Study of Diabetes, and the IDF, concluded that a cut-point of HbA1c ≥ 6.5 % can be used to diagnose DM [13]. Studies established the importance of maintaining well-controlled glycemia as evidenced by HbA1c to prevent diabetic complications [14]. In a recent systemic review, there was an increased risk of all-cause and cardiovascular mortality when HbA1c levels are above 9.0 % in diabetics [15].

In this study, we aimed to evaluate the depth of knowledge of diabetic foot and the attitudes towards foot care in patients with DM. In addition, we investigated the correlation between the level of glycaemic control (HbA1c) and DFS presence.

Materials and Methods

Design and Setting

This study was designed as a descriptive cross-sectional evaluation of patients who were diagnosed with DM according to the ADA criteria. The population of the study was composed of 90 patients diagnosed with DM who applied to the Diabetes outpatient clinics of Taksim Training and Research Hospital and the Hospital of Turkish Diabetes Association between 1st August and 30th December 2004.

The inclusion criteria of the study were as follows: being 18 years old and older, being diagnosed with DM for at least 1 year, being an outpatient clinic patient, having cognitive competence, patients without cognitive impairment or severe mental illness, and participating in the study voluntarily.

Patients were informed about this study, and verbal and written consent was obtained from each participant patient. Data was collected through a questionnaire prepared during mutual interviews with the patients, physical examination to determine incidence of DFS, orthopaedic consultation when necessary, and by collecting blood samples from the patient to determine the HbA1c value for glycaemic control. In the clinical examination of patients' feet, DFS was verified the presence or absence of corns, keratosis, cracks, mycosis, claw toes, hollow foot, flat foot and ulcers [16].

To carry out this study, written permission was obtained from the institutions where this study was conducted, ethical approval was obtained from the Ethics Committee of the Taksim Education and Research Hospital for the thesis of specialization in medicine which was registered at the archive of the Databases of National Thesis Center of the Council of Higher Education (No: 643629/2005).

Statistical Analyses

The statistical analyses were performed using the SPSS 24.0 (IBM, Statistical Package for Social Sciences). The data of the study were evaluated using the descriptive statistical methods (mean, standard deviation), as well as the student t-test for comparing quantitative data. The chi-square test was used to compare qualitative data. Pearson's correlation test was used to examine the correlation between parameters. The results were evaluated at a confidence interval of 95 %, and at a significance level of $p < 0.05$.

Results

The study was conducted on a total of 90 patients, 42 female (46.7 %) and 48 males (53.3 %) in the age range of 21 and 81 years, with a mean age and standard deviation (SD) of 54.91 ± 11.61 years. The mean HbA1c level was $8.72 \pm SD 2.43$ (Table 1). Regarding the professions of the patients, 38.9 % were housewives, 27.8 % were retired and 18.9 % were self-employed (Table 1). About a third of the participants ($n = 28$; 31.1 %) did not attend regular follow-up visits, while 72 (68.9 %) of them continued their regular follow-ups. The number of patients who attended regular follow-up once a month, once every 2 months, once every 3 months or once every 6 months were 14 (15.6 %), 11 (12.2 %) 13 (14.4 %), and 24 (26.7 %), respectively (Table 2).

When evaluating the foot hygiene and self-evaluation, 53 participants (58.9 %) reported that they cut their toenails straight and not too short and 69 (76.7 %) participants cut their toenails without any noted bleeding. The number of patients who checked and did not check for cracks, wounds, and discoloration on the feet every day were 62 (68.9 %) and 28 (31.1 %), respectively.

Approximately one third of the participants ($n = 30$; 33.3 %) reported that they had previously experienced wounds in their feet. Almost half ($n = 40$; 44.4 %) of the pa-

tients reported treating any noted wounds in their feet themselves, 38 (42.0 %) consulted the healthcare professionals, 2 (2.2 %) preferred to consult people other than healthcare professionals, and 10 (11.1 %) reported that they did not care about the ulcers in their feet.

Twenty-nine (32.2 %) were treated in the outpatient clinic due to the wound in their feet, 8 (8.9 %) were hospitalized once for treatment, and 5 (5.6 %) were hospitalized multiple times for treatment. It was found that 12 (13.3 %) of them had been operated due to the wound in their feet.

As part of their typical routine, 76 (84.4 %) patients reported warming their feet by wearing socks, while 1 (1.1 %) preferred to use hot iron, 2 (2.2 %) preferred hot water pack, and 11 (12.2 %) preferred methods such as using a heater.

Per clinical evaluation, examination by a physician revealed that 47.8 % of the patients had diabetic foot disease, while 52.2 % did not have the diabetic foot disease (Table 3). Among the participants, the number of patients with DFS and without DFS were 43 (47.7 %) and 47 (52.2 %), respectively. The mean HbA1c levels of patients with DFS and without DFS were 9.38 ± 2.60 and 8.11 ± 2.12 , respectively; and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). The correlation between mean HbA1c and the diabetic foot disease was found to be positive and statistically significant in terms of the DFS presence and the mean HbA1c level in patients with DFS ($r = 0.306$, $p = 0.046$; $p < 0.05$) (Table 5).

Although there was no statistically significant correlation between the duration of DM and being treated at the outpatient clinic for foot ulcers, it was noteworthy that the rates of outpatient treatment for foot ulcers in patients with DM for more than 6 years were higher compared to the patients with DM for less than 6 years. There was also no statistically significant correlation between the duration of DM and presence of diabetic foot disease ($p > 0.05$) (Table 4).

Discussion

In the present study, we investigated the knowledge and attitudes of the patients diagnosed with DM regarding diabetic foot syndrome and diabetic foot care, along with the

correlation between HbA1c level, which was an indicator for glucose regulation, and presence of DFS.

The majority of participants were males, with a mean age of approximately 55 years. In another study conducted to evaluate the knowledge levels concerning diabetic foot care and self-care activities in diabetic patients in Turkey, it was determined that Diabetes Self-Care Scale score averages were significantly different between the patients in the age group of 56 to 65 years [17].

Age has been shown as an important factor for complications [18]. In a cross-sectional trial, that evaluated 187 elderly diagnosed with Type 2 DM, female gender, older age, presence of calluses and claw toes were found to be determinants of DFS development [16]. A lack of proper foot hygiene and care coupled with poor glycaemic control can be associated with the risk of diabetic foot development; a cohort trial in Costa Rica found that men who needed insulin due to insufficient glycaemic control had more incidence of lower limb amputations [19]. Irregular monitoring of HbA1c and use of inappropriate shoes have also been shown to increase the predisposition to the development of foot complications in women with DM2 [20].

The care with feet is an effective measure that can prevent not only DM complications such as DFS but also additional poor outcomes such as the increased risk for falls amongst elderly populations with diagnoses of DFS which can also be associated with a lower quality of life index [21]. According to some researchers, gender may also play a role with past studies showing women reporting increased attention to foot hygiene and monitoring when compared to male counterparts [22]. A trial conducted in southern Brazil with 1,515 people with DM, found that foot care among men is significantly lower than women [22]. It is important to weigh the factors that act as potential barriers to self-care in DM for men and women.

In a previous study conducted by V. Viswanathan et al., in India on 250 patients with DM, with the aim of evaluating their knowledge about diabetic foot disease, the authors found that 67.2 % of the participants had little knowledge

Table 1. Demographic characteristics

		n	Mean \pm SD
Age		90	54.91 \pm 11.61
		n	%
Gender	Female	42	46.7
	Male	48	53.3
Educational Level	Illiterate	16	17.8
	Literate	14	15.6
	Primary school	39	43.3
	High school	13	14.4
	University	8	8.9
Profession	Housewife	35	38.9
	Retired	25	27.8
	Officer	4	4.4
	Skilled worker	9	10.0
	Other	17	18.9

about the principles of foot protection and diabetic foot complications [23].

In the present study, 68.9 % of the cases were performing foot checks daily. The rate of foot checks on a daily basis among the patients, who participated in a training program, was found to be higher compared to the patients who did not participate in a training program; however, the difference was not statistically significant. This result is consistent with the literature, supporting the importance of education in diabetic foot care [18].

The key to preventing the formation of DFS is patient education. Patients should be educated regarding the necessity of the quality foot care through checking their feet regularly using a mirror when needed, monitoring for the formation of callus or cracks in the skin, cleaning and protecting the small wounds appropriately, paying attention to overall foot hygiene, caring for and cutting the nails regularly, and selecting suitable, comfortable socks and shoes carefully [24].

In our study, the majority of patients who performed daily foot checks paid attention to calluses, hardness, cracks and discoloration of the skin on their feet; 2.2 % of them made the sole examination with a mirror and 27.8 % used moisturizer or talcum powder. These results indicate that the patients usually attach importance to the changes in their foot skin. In a study examining the attitudes of the patients with Type 2 DM towards foot and foot ulcer care in Thailand, it was found that patients with foot ulcers had less

understanding of foot care compared to those without foot ulcers suggesting that one means to prevent foot ulceration and its complications is to educate diabetic patients about appropriate foot care [25]. In studies conducted in Finland, the knowledge and attitudes of the patients, who were followed up by the podiatrist group for a year, were found to be significantly higher compared to the group performing their own foot care this highlighting the importance of longitudinal follow-up.

In a study conducted on patients with Type 2 DM in Spain, 36 % were found to have poor foot care, 73 % did not go to a podiatrist regularly, 76 % cut their nails with scissors, 75 % did not check the inside of their shoes, 38 % had symptoms of neuropathy, and 17 % had symptoms of vasculopathy; thus, for about a quarter of participants, the risk of developing a diabetic foot had significantly elevated due these risk factors [26].

Among the participants of our study, 81.1 % selected special and appropriate shoes, 30% checked their shoes before putting them on, 65.6 % walked barefoot at home or outside, and 65.6 % wore their shoes or slippers without socks. In a study conducted in Italy on the epidemiology of the diabetic foot, it was found that 15 % of the patients with DM and 6–20 % of the hospitalized patients with DM developed foot ulceration [27]. Diabetic patients are recommended to wear shoes that are made of soft materials fitting their feet perfectly. Before wearing, the inside and outside of shoes should be checked every time [28].

Table 2. Situation related to DM

		n	%
Time since the diagnosis of DM	Less than 1 year	10	11.1
	1–5 years	19	21.1
	6–10 years	20	22.2
	11–20 years	31	34.4
	More than 20 years	10	11.1
Frequency of consultation for DM	Once a month	14	15.6
	1 time in 2 months	11	12.2
	1 time in 3 months	13	14.4
	1 time in 6 months	24	26.7
	No regular check	28	31.1
Type of medical center for the DM follow-up	University Hospital	4	4.4
	State Hospital	54	60.0
	State Health Center	5	5.6
	Private Medical Center	9	10.0
	Diabetes Center	9	10.0
	Diet only	9	10.0
Type of treatment for DM	Oral antidiabetic	4	4.4
	Insulin	45	50.0
	Oral antidiabetic + insulin	30	33.3
	Yes	11	12.2
Training about DM	No	11	12.2
	Less than 1 year	79	87.8

Table 3. Situation related to foot care

		n	%
1	2	3	4
Knowing that there are special foot exercises for people with DM	Yes	15	16.7
	No	22	24.4
	I do not know	53	58.9
Frequency of leg and foot exercises	No exercise	75	83.3
	Sometimes	8	8.9
	Everyday	7	7.8
Pre-checking the temperature of the water for washing feet	Yes	38	42.2
	No	52	57.8
Checking for cracks, wounds, and discoloration on the feet every day	Yes	62	68.9
	No	28	31.1
Use of cream or talcum powder for the feet	Yes	25	27.8
	No	65	72.2
Warming a cold foot	Wearing socks	76	84.4
	With a hot iron	1	1.1
	Hot heat bag	2	2.2
	Heater	11	12.2
Toenail care	No	3	3.3
	Once a week	6	6.7
	Every 15 days	37	41.1
	Once in a month	44	48.9
Toenail cut	Straight, not too short	53	58.9
	With the sinking places	8	8.9
	Round, short	29	32.2
Bleeding when cutting a toenail	Yes	21	23.3
	No	69	76.7
The frequency of taking walks	No	33	36.7
	Everyday	35	38.9
	Every 3-4 days	9	10.0
	Once a week	6	6.7
	Once in a month	7	7.8
Walking barefoot at home or outside	Yes	59	65.6
	No	31	34.4
Wearing slippers without socks or open toe cups	Yes	48	53.3
	No	42	46.7
Checking the inside of the shoe every time before wearing it	Yes	27	30.0
	No	30	33.3
	Sometimes	33	36.7
Considerations when choosing socks	Wool, not tightening the wrists	1	1.1
	Cotton, not tightening the wrists	31	34.4
	Mercerized, does not tighten the wrists	12	13.3
	Synthetic, easy to tighten	19	21.1
	None	27	30.0

The end of the table 3

1	2	3	4
Considerations when choosing shoes	A little big	2	2.2
	Just fit	11	12.2
	Pointed toe	1	1.1
	Fits + round toe	62	68.9
	Big + round toe	9	10.0
	Fits right + pointed toe	3	3.3
	Perfect fit + high heels	2	2.2
What to do in a minor wound situation	Self treatment	40	44.4
	Consulting the neighbor	2	2.2
	Consulting the doctor	38	42.2
	Disregard	10	11.1
Knowing that people with DM have more frequent foot wounds	Yes	83	92.2
	No	7	7.8
Knowing that people with DM have more frequent foot wounds	Yes	68	75.6
	No	22	24.4
Foot wounds experience	Yes	30	33.3
	No	60	66.7
Being treated in the outpatient clinic for a wound in the foot	Yes	29	32.2
	No	61	67.8
Hospitalization for a wound in the foot	No	77	85.6
	Once	8	8.9
	More than once	5	5.6
Surgery for a wound in the foot	Yes	12	13.3
	No	78	86.7
Knowledge of the need for regular foot care in patients with diabetes	Yes	88	97.8
	No	2	2.2
Checking the soles of the feet	Using a mirror	2	2.2
	Trying to look himself	65	72.2
	By having someone in the family look	11	12.2
	Only when visiting a doctor	12	13.3
To know the difficulty of treating foot wounds in patients with diabetes	Yes	88	97.8
	No	2	2.2
Knowing that small wounds on the feet can grow and deepen in a short time in diabetics	Yes	82	91.1
	No	8	8.9
Knowing that foot sores in patients with diabetes can be larger than they actually appear	Yes	81	90.0
	No	9	10.0
Knowing that diabetic patients' feet can be cut due to injuries	Yes	86	95.6
	No	4	4.4
Whether there is currently DFS disease	Yes	43	47.8
	No	47	52.2
Want to get information about diabetic foot	Yes	87	96.7
	No	3	3.3
Suggestions	Let the course open	6	6.7
	Send a brochure home	32	35.6
	TV, radio show	37	41.1
	Various activities	11	12.2
	No suggestions	4	4.4

The aim of the training program about DM is to improve metabolic control, prevent acute and chronic complications, and improve the quality of life. Previous studies have found that the rate of complications is 4 times higher in patients, who did not receive any training about DM, compared to those who receive training about DM [29].

In a case-control study conducted by A. Nicolucci et al. on 2772 patients in Italy, it was observed that irreversible risk factors such as advanced age, male gender, presence of Type 1 DM, and prolonged duration of DM as well as reversible risk factors such as the presence of uncontrolled hypertension, the absence of regular doctor visits and the lack of training on DM increased the development of complications [29].

Their findings suggested that the impact of limited training or education surrounding DM could be as negatively impactful on complication rate as uncontrolled hypertension and other reversible risk factors. Ensuring that the individuals attain self-caring abilities through providing them with training on DM has been shown to be an efficient and cost-effective intervention; researchers have calculated that providing regular training about DM and enabling the patients with DM to attain self-care skills can result in a decrease in the complication rate by over 30 % [29].

In our study, the mean HbA1c levels of patients with diabetic foot disease were significantly higher when compared to the mean HbA1c levels of patients without diabetic foot

disease. The correlation between HbA1c and the diabetic foot disease was found to be positive and significant in terms of the diabetic foot presence and the HbA1c level in patients with diabetic foot disease. In various studies, intensive glycaemic control has been observed to affect the occurrence and progression of DM complications dramatically. Each increase in HbA1c above 8 % by 1 % leads to an increase in the development of microvascular complications by 40–50 % [30]. Long-term HbA1c levels of less than 7.1 % reduces microvascular complications by 70 % [14]. It has been proven that a 1 % decrease in HbA1c reduces all DM-related complications by 21 %, all DM-related deaths by 27 %, myocardial infarction by 14 %, and microvascular complications by 37 % [14]. E. Ozer et al. found a significant difference between the HbA1c levels of the groups of patients with and without DM. In the study including 126 patients with DM in the group receiving training and 129 patients with DM in the group not receiving training, the quality of life was found to be lower in patients, who were female, were on insulin therapy, had no training on DM, and who had an HbA1c level of more than 8 % [31].

Training is the cornerstone in the treatment of patients with DM. The training of patients with DM yields significant benefits such as making the patients with DM feel better, avoiding side effects that may occur with better control of the disease, reducing treatment costs, and increasing compliance with the treatment [32, 33].

Table 4. Correlation between the foot condition and the duration of being diabetic

		Duration of being diabetic												p
		< 1 year		1–5 years		6–10 years		11–20 years		> 20 year		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Do you check for foot wounds every day?	Yes	8	80.0	12	63.2	17	85.0	18	58.1	7	70.0	62	68.9	0.288
	No	2	20.0	7	36.8	3	15.0	13	41.9	3	30.0	28	31.1	
What would you do in case of a minor foot wound?	Self treatment	6	60.0	13	68.4	6	30.0	13	41.9	2	20.0	40	44.4	0.296
	Consulting to friends	–	–	–	–	1	5.0	1	3.2	–	–	2	2.2	
	Consulting to doctors	2	20.0	4	21.1	11	55.0	15	48.4	6	60.0	38	42.2	
	Ignoring	2	20.0	2	10.5	2	10.0	2	6.5	2	20.0	10	11.1	
Have you been treated for a foot wound?	Yes	1	10.0	3	15.8	6	30.0	14	42.5	5	50.0	29	32.2	0.076
	No	9	90.0	16	84.2	14	70.0	17	54.8	5	50.0	61	67.8	
Do you currently have DFS?	Yes	4	40.0	5	26.3	9	45.0	19	61.3	6	60.0	43	47.8	0.154
	No	6	60.0	14	73.7	11	55.0	12	38.7	4	40.0	47	52.2	

Table 5. Correlation between DFS and HbA1c level

Currently having DFS?	HbA1c		p
	n	Mean ± SD	
Yes	43	9.38 ± 2.60	0.012*
No	47	8.11 ± 2.12	

Notes: * — $p < 0.05$ indicates significance; DFS — Diabetic Foot Syndrome.

Conclusions

A positive correlation was found between the HbA1c level and DFS grade. Good glycaemic control, regular foot assessment, appropriate footwear, patient education, and early diagnosis of foot lesions are important prevention methods for DFS. Therefore, DM centres should be established and developed for an optimized access to care for treatment and regulation of blood sugar amongst this high-risk patient population. In particular, patients and their families would likely benefit from detailed education and training on a longitudinal basis relating to DM management as well as foot hygiene and self-evaluation skills.

Data availability. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgement. The authors would like to thank all the participants.

References

1. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021. 44(Suppl 1). S1-S2. doi: 10.2337/dc21-Sint.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 9th ed.* Brussels, Belgium, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Leroith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S. et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. 104(5). 1520-1574. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00198>
4. Brannick B., Wynn A., Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Experimental Biology and Medicine*. 2016 [cited 2020 Dec 13]. 241(12). 1323-31. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1535370216654227>
5. Hasan R., Firwana B., Elraiyah T. et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2016. 63(2 Suppl.). 22S-28S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.005.
6. Hazari A., Maiya G.A., Hazari A., Maiya G.A. Pathomechanics of Diabetic Foot Syndrome. In: *Clinical Biomechanics and its Implications on Diabetic Foot* [Internet]. Springer Singapore. 2020 [cited 2020 Dec 13]. 23-31. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-3681-6_3
7. Megallaa M.H., Ismail A.A., Zeitoun M.H., Khalifa M.S. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019. 13(2). 1287-1292. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.048.
8. Kudlová P., Kočvarová I. Quality of life in patients with diabetic foot ulcers. *Cent. Eur. J. Nurs. Midw.* 2020. 11(1). 34-42. DOI: 10.15452/cejnm.2020.11.0006.
9. Lavery L.A., Oz O.K., Bhavan K., Wukich D.K. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2019. 36(3). 355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002.
10. Bahador R.S., Afrazandeh S.S., Ghanbarzahi N., Ebrahimi M. The Impact of Three-month Training Programme on Foot Care and Self-efficacy of Patients with Diabetic Foot Ulcers. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. 11(7). IC01-IC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/29025.10261.
11. Zhang L., Zhang Q. Glycated Plasma Proteins as More Sensitive Markers for Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *PROTEOMICS Clinical Applications*. 2020 [cited 2020 Dec 13]. 14(2). 1900104. <https://doi.org/10.1002/prca.201900104>
12. Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M., Hosseinpanah F., Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther.* 2019. 10(3). 853-863. doi: 10.1007/s13300-019-0619-1.
13. Nathan D.M., Balkau B., Bonora E., Borch-Johnsen K., Buse J.B., Colagiuri S. et al. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009. 32(7). 1327-1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
14. Syed Soffian S.S., Ahmad S.B., Chan H.K., Soelar S.A., Abu Hassan M.R., Ismail N. Management and glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus at primary care level in Kedah, Malaysia: A statewide evaluation. *PLoS One*. 2019. 14(10). e0223383. doi: 10.1371/journal.pone.0223383.
15. Caverro-Redondo I., Peleteiro B., Álvarez-Bueno C., Rodriguez-Artalejo F., Martínez-Vizcaino V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. 7. e015949. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015949.
16. Navarro-Peternella F.M., Lopes A.P.A.T., de Arruda G.O., Teston E.F., Marcon S.S. Differences between genders in relation to factors associated with risk of diabetic foot in elderly persons: A cross-sectional trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016. 6. 30-36. doi: 10.1016/j.jcte.2016.10.001.
17. Gökdeniz D., Akgün Şahin Z. Evaluation of Knowledge Levels About Diabetes Foot Care and Self-Care Activities in Diabetic Individuals. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2020 [cited 2020 Dec 14]. <https://doi.org/10.1177/1534734620926266>
18. Alonso-Morán E., Orueta J.F., Fraile Esteban J.I. et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014. 14. 1059. doi: 10.1186/1471-2458-14-1059.
19. Laclé A., Valero-Juan L.F. Diabetes-related lower-extremity amputation incidence and risk factors: a prospective seven-year study in Costa Rica. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2012. 32(3). 192-8. doi: 10.1590/s1020-49892012000900004. PMID: 23183559.
20. Kogani M., Mansournia M.A., Doosti-Irani A., Holakouie-Naieni K. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot ulcer in southwest Iran: a matched case-control study. *Epidemiol. Health*. 2015. 37. e2015044. doi: 10.4178/epih/e2015044.
21. Chiba Y., Kimbara Y., Kodera R. et al. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2015. 29(7). 898-902. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.016.
22. Yu M.K., Lyles C.R., Bent-Shaw L.A., Young B.A. Sex disparities in diabetes process of care measures and self-care in high-risk patients. *J. Diabetes Res.* 2013. 2013. 575814. doi: 10.1155/2013/575814.
23. Viswanathan V., Shobhana R., Snehalatha C., Seena R., Ramachandran A. Need for education on footcare in diabetic patients in India. *J. Assoc. Physicians India*. 1999. 47(11). 1083-5. PMID: 10862318.
24. Singh S., Jajoo S., Shukla S., Acharya S. Educating patients of diabetes mellitus for diabetic foot care. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020. 9(1). 367-373. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_861_19.

25. Mishra S.C., Chhatbar K.C., Kashikar A., Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ*. 2017. 359. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5064>.
26. Moreno Hernández M.I., Trilla Soler M., Espluga Capdevila A., Mengual Miralles N., Bundó Vidiella M., Juanola Costa J., Aubà Llambrich J. Self care and risk factors of diabetic foot in patients with type II diabetes mellitus. *Aten. Primaria*. 1997. 20(4). 185-90. (in Spanish). PMID: 9410141.
27. Mancini L., Ruotolo V. The diabetic foot: epidemiology. *Rays*. 1997. 22(4). 511-23. PMID: 9550892.
28. van Netten J.J., Lazzarini P.A., Armstrong D.G., Bus S.A., Fitrige R., Harding K. et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *J. Foot Ankle Res*. 2018. 11. 2. <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0244-z>
29. Nicolucci A., Cavaliere D., Scorpiglione N., Carinci F., Capani F., Tognoni G., Benedetti M.M. A comprehensive assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes. A case-control study. SID-AMD Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. *Diabetes Care*. 1996. 19(9). 927-33. doi: 10.2337/diacare.19.9.927.
30. Haghghatpanah M., Nejad A.S.M., Haghghatpanah M., Thunga G., Mallayasamy S. Factors that correlate with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with complications. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2018. 9(4). 167-174. DOI: 10.24171/j.phrp.2018.9.4.05.
31. Özer E., Şengül A.M., Gedik S., Salman S., Salman F., Sargin M. et al. Diabetes education: A chance to improve well-being of Turkish people with type 2 diabetes. *Patient Education and Counseling [Internet]*. 2003. 51(1). 39-44. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(02\)00246-X](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(02)00246-X)
32. LaManna J., Litchman M.L., Dickinson J.K., Todd A., Julius M.M., Whitehouse C.R., Hyer S., Kavookjian J. Diabetes Education Impact on Hypoglycemia Outcomes: A Systematic Review of Evidence and Gaps in the Literature. *Diabetes Educ*. 2019. 45(4). 349-369. doi: 10.1177/0145721719855931.
33. Lee S.K., Shin D.H., Kim Y.H., Lee K.S. Effect of diabetes education through pattern management on self-care and self-efficacy in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Environ Res Public Health*. 2019. 16(18). 3323. doi: 10.3390/ijerph16183323.

Received 06.04.2021

Revised 20.04.2021

Accepted 27.04.2021 ■

Information about authorsAyten Guner Atayoglu, MD, Ataturk Family Health Center, Istanbul Provincial Directorate of Health Administration, Istanbul, Turkiye; <https://orcid.org/0000-0002-1759-7339>Ali Timucin Atayoglu, MD, As. Prof., the head of the Department of Traditional & Complementary Medicine, Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkiye; <https://orcid.org/0000-0003-4568-4234>Rahime Ozgur, MD, Gaziosmanpasa Taksim Training & Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkiye; <https://orcid.org/0000-0003-0031-1821>Hammad Khan, MD, University of California Davis School of Medicine, Department of Psychiatry & Behavioral Science, Sacramento, California, USA; <https://orcid.org/0000-0002-3240-0135>**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.**Funding Statement.** None declared.**Authors' contributions.** Concept — A.G.; design — R.O.; supervision — R.O.; materials — A.T.A.; data collection &/or processing — A.G.; analysis and/or interpretation — A.G., A.T.A.; literature search — A.T.A.; writing — A.G., A.T.A., H.K.; critical review — A.T.A., R.O., H.K.Ayten Guner Atayoglu¹, Ali Timucin Atayoglu², Rahime Ozgur³, Hammad Khan⁴¹ Ataturk Family Health Center, Istanbul Provincial Directorate of Health Administration, Istanbul, Turkiye² Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkiye³ Gaziosmanpasa Taksim Training & Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkiye⁴ University of California Davis School of Medicine, Department of Psychiatry & Behavioral Science, Sacramento, California, USA**Глікемічний контроль та ефективність спостереження при синдромі діабетичної стопи**

Резюме. Актуальність. Хронічні ускладнення цукрового діабету (ЦД) є наслідком широкого спектра патогенезу захворювання. Кореляція між рівнем цукру в крові та хронічними ускладненнями була продемонстрована в різних дослідженнях. Навчання пацієнтів, управління факторами ризику та інші профілактичні заходи є найважливішими елементами зменшення частоти ускладнень ЦД, зокрема синдрому діабетичної стопи (СДС). **Мета дослідження** — оцінити рівень знань та ставлення до догляду за ногами серед хворих на цукровий діабет, а також встановити кореляцію між глікемічним контролем та розвитком СДС. **Матеріали та методи.** Проведене описове перехресне дослідження хворих на цукровий діабет, які зверталися за амбулаторною медичною допомогою. Проведений аналіз даних, зібраних за допомогою опитувань пацієнтів, клінічної оцінки, консультацій суміжних спеціалістів та визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у сироватці крові. У дослідження включені 90 пацієнтів із діагнозом ЦД. **Результати.** Із 90 хворих на ЦД, включених у до-

слідження, під спостереженням перебували 42 (46,7 %) жінки та 48 (53,3 %) чоловіків. Серед учасників дослідження число осіб, які повідомили про щоденне самооцінювання стану ніг (наявність ран, тріщин та зміни кольору шкіри), було вірогідно вищим (68,9 %), ніж тих, хто повідомив, що не проводив оцінку щодня (31,1 %). Майже в половині учасників діагностований СДС (n = 43; 47,7 %), при цьому рівні HbA1c у пацієнтів із СДС були вірогідно вищими порівняно з показниками HbA1c у пацієнтів без СДС (p < 0,05). **Висновки.** У дослідженні був виявлений високий рівень захворюваності на СДС із позитивною та статистично значущою кореляцією між рівнем HbA1c та наявністю СДС. Проведене дослідження підкреслює важливість ретельного моніторингу, навчання та дотримання рекомендацій лікарів з огляду на ризик серйозних ускладнень ЦД, зокрема СДС, при незадовільно контрольованому ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет; синдром діабетичної стопи; глікемічний контроль; навчання

УДК 616.379-008.64-082-056.76:617.741-004.1-001.6-089-048.34 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232649>

Кирилюк М.Л.

Академічний медичний центр, м. Київ, Україна

Оцінка прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину в розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Встановлені докази участі гормонів жирової тканини лептину, адипонектину і резистину в розвитку метаболічних порушень у сітківці ока, ретинальної неоваскуляризації, діабетичної мікроангіопатії. Розробка методів математичної оцінки прогнозу розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) за участю адипокінів залишається актуальною проблемою сучасної діабетології. **Мета:** розробка математичної моделі оцінки прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину сироватки крові для вивчення ймовірності розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркоче дослідження у хворих на ЦД 2-го типу з ДР. У сироватці крові пацієнтів визначали концентрацію лептину, адипонектину і резистину, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), показники ліпідного обміну, аналізували результати інструментального обстеження очного дна. Використовували дискримінантний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Була розроблена модель з лінійними комбінаціями досліджуваних показників, і згодом були отримані відповідні формули функцій класифікацій (ФК). **Результати.** Дослідження проведено у 59 пацієнтів (107 очей) (чоловіки і жінки) з ЦД 2-го типу та ДР: 27 чоловіків (45,76 %) і 32 жінки (54,24 %), середній вік — $58,20 \pm 0,18$ року, середня тривалість ЦД — $9,19 \pm 0,46$ року, середній рівень HbA_{1c} — $9,10 \pm 0,17$ %. У хворих за даними об'єктивного, інструментального та лабораторного обстеження і подальшої оцінки клінічних ознак ЦД 2-го типу (HbA_{1c}), ДР (стадія), даних ліпідограми (тригліцериди), концентрації лептину, адипонектину і резистину сироватки крові і з урахуванням особливостей цукрознижувальної терапії методом дискримінантного аналізу були розраховані формули ФК, на основі яких визначають можливість прогресування або стабілізації ДР. **Висновки.** Інформативність створеної математичної моделі оцінки прогностичної значущості гормонів жирової тканини в розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу становить 71,4 %.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; лептин; адипонектин; резистин

Вступ

У патогенезі неоваскуляризації при діабетичній ретинопатії (ДР) велике значення мають гіпоксія та неадекватний енергетичний метаболізм глюкози в клітинах судинної оболонки очей [1]. Опубліковані повідомлення припускають участь найбільш поширених циркулюючих адипокінів, що відіграють активну роль у метаболічній модуляції, зокрема лептину [2], адипонектину [3] і резистину [4], у формуванні та розвитку ДР і діабетичної неоваскуляризації очей [5].

Згідно з актуальними даними літератури, виникнення непроліферативної стадії ДР відбувається на тлі стійкої гіперлептинемії (лептинорезистентності). Перехід до препроліферативної стадії ДР характеризується статистично значущим підвищенням концентрації лептину в плазмі крові порівняно з першою стадією ДР. Розвиток проліферативної стадії ДР асоціюється зі статистично значущим збільшенням лептинорезистентності при переході хворих у старшу групу за віком і тривалості ЦД 2-го типу [2].

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

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

Для кореспонденції: Кирилюк Михайло Лазарович, доктор медичних наук, професор, Академічний медичний центр, м. Київ, Україна; e-mail: info@amcenter.com.ua

For correspondence: Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, Professor, Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua

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

Встановлено, що знижений рівень адипонектину у хворих на ЦД 2-го типу з ДР може сприяти переходу мінімальної та легкої непроліферативної ДР на наступні стадії [6]. Також виявлено помірне підвищення рівня резистину в сироватці крові хворих із ЦД 2-го типу та ожирінням у всіх групах ризику з найвищими значеннями в пацієнтів із тривалістю ЦД понад 10 років саме на проліферативній стадії ДР [4]. Тому вважається актуальним вивчення прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину крові в розвитку і прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2-го типу.

Мета дослідження: розробити математичну модель оцінки прогностичної значущості лептину, адипонектину й резистину сироватки крові для вивчення ймовірності розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи Дизайн дослідження

Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркове дослідження.

Критерії включення: добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, вік понад 40 років, наявність ЦД 2-го типу, верифікована ДР.

Критерії виключення: гіпотрофія (дефіцит маси тіла — ІМТ менше за $18,5 \text{ кг/м}^2$), гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (в тому числі в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків і антидепресантів; наявність ендокринної та соматичної патології, що призводить до ожиріння (синдром Кушинга, гіпотиреоз, гіпогонадізм, дисфункція гіпоталамуса, синдром полікістозних яєчників, церебральне ожиріння), ЦД 1-го типу, наявність претеїнурії, клінічно значущої макулопатії, глаукоми та катаракти.

У хворих на ЦД 2-го типу збирали анамнез захворювання (тривалість ЦД від моменту постановки діагнозу, вид цукрознижувальної терапії), проводили антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, з обчисленням ІМТ), аналізували результати інструментального обстеження очного дна (фотографування, оптична когерентна томографія). У сироватці крові пацієнтів, взятої натще вранці після 8-годинного сну, визначали концентрацію глюкози, гормонів жирової тканини лептину, адипонектину та резистину, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), загального холестерину і його фракцій, тригліцеридів (ТГ).

Основний результат дослідження полягав у розробці формули для обчислення функцій класифікації (ФК).

Показником, який додатково характеризує очікувані результати і дозволяє оцінити ризик розвитку ДР, був вид цукрознижувальної терапії.

Пацієнти були розподілені на 3 підгрупи відповідно до діагнозу ДР, який встановлювали згідно з класифікацією, запропонованою Е. Kohner і М. Porta [7]. Виділя-

ли 3 основні стадії ДР: непроліферативну, препроліферативну та проліферативну. Додатково при формуванні груп пацієнтів було проведено умовне об'єднання другої і третьої стадій ДР за патогномонічною ознакою в одну стадію (наявність провісників проліферації або її фактична наявність).

Вміст лептину в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою набору Leptin ELISA kit фірми-виробника DRG (США), адипонектину — методом ІФА за допомогою набору Human Adiponectin ELISA Kit, резистину — методом ІФА за допомогою набору Human Resistin ELIS, холестерину та його фракцій, тригліцеридів — спектрофотометричним методом, HbA_{1c} — методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску.

Етична експертиза

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), згідно з Наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 в редакції від 05.08.2009 № 574, Наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118, Наказом МОЗ України від 01.11.2000 № 281 та Наказом МОЗ України від 25.09.2002 № 355, що містять етичні аспекти і алгоритми (клінічні протоколи) обстеження і лікування хворих із ЦД 2-го типу та ДР (протокол № 1 від 03.02.2020 р. етичної комісії Академічного медичного центру).

Статистичний аналіз

Методи статистичного аналізу даних: застосовувався дискримінантний аналіз із використанням комп'ютерної програми Statistica 9.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Дослідження проведено у 59 пацієнтів (107 очей) з ЦД 2-го типу та ДР: 27 чоловіків (45,76 %) і 32 жінки (54,24 %), середній вік — $58,20 \pm 0,18$ року, середня тривалість ЦД від моменту встановлення діагнозу — $9,19 \pm 0,46$ року, середній рівень HbA_{1c} — $9,10 \pm 0,17$ %.

Хворих залежно від стадії ДР розділили на 3 групи (перша — 42 особи, друга — 9, третя — 8). Вид антидіабетичного лікування містив призначення метформіну у вигляді монотерапії (тип 1), метформіну в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) (тип 2), метформіну в поєднанні з інсулінотерапією (тип 3).

Асоційована комплексна діагностична значущість лептину, адипонектину й резистину сироватки крові у розвитку ДР оцінювалася за допомогою дискримінантного аналізу. Проводилась побудова моделей лінійної комбінації концентрації гормонів жирової тканини з показниками вуглеводного та ліпідного обміну з метою визначення оптимального набору показників, який би з максимальним рівнем статистичної значущості описував відмінності у обстежуваних групах пацієнтів.

У модель були введені показники концентрації ТГ, рівень компенсації вуглеводного обміну (HbA_{1c}), що патогенетично пов'язані з ДР, а також тип цукрознижувальної терапії (наявність або відсутність застосування інсулінотерапії в лікуванні хворих на ЦД). Після оптимізації параметрів в моделі залишили найбільш інформативні показники. Результати наведені в табл. 1.

На осі тяжкості ДР центроїд ДР першої стадії перебуває в ділянці негативних значень (-0,35), а центроїд ДР другої-третьої стадій — в ділянці позитивних значень (0,81). Виходячи зі значень стандартизованих коефіцієнтів, лептин, адипонектин і резистин чинять вплив на положення центроїда групи з ДР другої-третьої стадій.

На основі отриманих результатів нами створений новий математичний алгоритм для оцінки прогнозу розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу, представлений у вигляді формул функцій класифікації, отриманих за результатами побудови наведеної вище моделі.

Формули ФК з моделі подані нижче:

$$ФК1 = 0,29 \times ТГ + 1,55 \times HbA_{1c} + 1,81 \times \text{тип терапії} + 0,04 \times \text{лептин} + 0,34 \times \text{адипонектин} + 0,91 \times \text{резистин} - 13,82.$$

$$ФК2 = 0,05 \times ТГ + 1,36 \times HbA_{1c} + 3,01 \times \text{тип терапії} + 0,08 \times \text{лептин} + 0,35 \times \text{адипонектин} + 1,01 \times \text{резистин} - 15,95.$$

Ухвалення діагностичного рішення здійснюється в декілька етапів. На першому етапі проводять вимірювання в крові рівня лептину, адипонектину, резистину, ТГ, HbA_{1c}. Хворому присвоюється один із кодів антидіабетичної терапії: 1 — терапія метформіном, 2 — комбінована терапія метформіном і ПЦЗП або 3 — терапія метформіном в поєднанні з інсулінотерапією.

На другому етапі за даними клінічного та лабораторного обстеження підраховуються ФК1 і ФК2. На третьому етапі порівнюють ФК1 і ФК2 і визначають більшу з них. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї формули ФК, яка має більше значення. Так, якщо ФК1 > ФК2, то прогноз полягає в можливій стабілізації ДР на першій стадії. Якщо ФК1 < ФК2, то прогноз полягає в ймовірності прогресування непроліферативної ДР і переходу на подальші стадії.

Виходячи зі значень стандартизованих коефіцієнтів, ТГ і HbA_{1c} роблять внесок в положення центроїда

групи з ДР першої (непроліферативної) стадії, а вид терапії ЦД — в положення центроїда групи з ДР другої-третьої стадій.

Небажані явища (побічні ефекти) цукрознижувальної терапії в процесі дослідження не були зареєстровані.

Обговорення

На сьогодні існує все більше доказів участі гормонів жирової тканини в розвитку багатьох метаболічних порушень у сітківці ока, ретинальній неоваскуляризації, діабетичній мікроангіопатії [8, 9]. Дані літератури відрізняються суперечливістю та неоднозначною оцінкою ролі лептину, адипонектину і резистину в патогенезі ДР при ЦД 2-го типу [10–12]. Сучасним методом оцінки прогнозу при розвитку ДР є математичне моделювання патологічних процесів за участю адипокінів і хемокинів [13].

В основу роботи була покладена завдання розробити нову математичну модель оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням, яка дозволить за мінімальним набором лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, гормонів жирової тканини і з урахуванням типу цукрознижувальної терапії встановити можливість прогресування або стабілізації ДР.

Поставлене завдання вирішується за допомогою підрахунку ФК за формулами. Шляхом їх порівняння між собою визначається можливість прогресування або стабілізації ДР. Ця модель дозволяє, наприклад, обґрунтувати своєчасне призначення метаболічної й антипроліферативної терапії, корекцію цукрознижувальної терапії, маси тіла, застосування лазерної коагуляції.

Нами розроблена математична модель оцінки виникнення та розвитку ДР, що має інформативність 71,4 % і рівень статистичної значущості p = 0,04.

Встановлено, що тяжкість ДР вірогідно позитивно асоційована з отриманими в дослідженні показниками концентрації лептину, адипонектину та резистину, а також із типом цукрознижувальної терапії.

Важливим фактом є визначення впливу типу цукрознижувальної терапії для розвитку неопроліферації судин сітківки і, отже, в прогресування ДР, що можна порівняти з комплексною дією гормонів жирової тканини (+0,79 vs +0,71). Цей додатковий гормональний факт з клінічної точки зору доволі важливий, оскільки

Таблиця 1. Набір клінічних і лабораторних параметрів математичної моделі для груп хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною ретинопатією

Набір змінних величин у моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації	Інформативність (%) і статистична значущість моделі (p)	Координати центроїдів	
			ДР, ст. 1	ДР, ст. 2 + 3
Лептин	0,47	71,4 % p = 0,040	-0,35	0,81
Адипонектин	0,03			
Резистин	0,21			
Тригліцериди	-0,34			
HbA _{1c}	-0,34			
Тип терапії	0,79			

вплив інсулінотерапії на стан сітківки, хоча, на жаль, і не активно, обговорюється в літературі [14–16].

Таким чином, лінійну комбінацію таких показників, як рівень лептину, адипонектину, резистину крові, концентрація ТГ, НбА_{1с}, тип терапії ЦД 2-го типу, можна розглядати як інтегральний предиктор розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу.

Включення в математичну модель додаткових метаболических і клінічних показників значно розширює її інформативність і значущість, що відповідає раніше отриманим нами даним [17].

Обмеження дослідження

Представлене дослідження виявилось обмеженим в плані віку хворих, оскільки цукровий діабет 2-го типу розвивається зазвичай у середньому і старшому віці. До того ж коморбідним фактором у обстежених пацієнтів було ожиріння.

Висновки

Розроблена нова математична модель оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням.

Модель дозволяє за мінімальним набором лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, гормонів жирової тканини і з урахуванням типу цукрознижувальної терапії встановити можливість прогресування або стабілізації діабетичної ретинопатії.

Інформативність створеної математичної моделі оцінки прогностичної значущості гормонів жирової тканини в розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу становить 71,4 %.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність явних і потенційних конфліктів інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

Список літератури

- Joyal J.S., Sun Y., Gantner M.L., Shao Z., Evans L.P., Saba N., Fredrick T. et al. Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1. *Nat. Med.* 2016. 22(4). 439-45. doi: 10.1038/nm.4059.
- Afarid M., Attarzadeh A., Farvardin M., Ashraf H. The Association of Serum Leptin Level and Anthropometric Measures With the Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol.* 2018. 7(4). 156-162. PMID: 30505866. PMID: PMC6229673.
- Fu Z., Gong Y., Löfqvist C., Hellström A., Smith L.E. Review: adiponectin in retinopathy. *Biochim Biophys. Acta.* 2016. 1862(8). 1392-400. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.05.002.
- Malachkova N.V., Kyryliuk M.L., Komarowska I.V. Association between serum resistin level and diabetic retinopathy in obese pa-

tients with type 2 diabetes mellitus. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2017. 4. 9-13. doi: 10.31288/oftalmolzh201753944.

5. Mao D., Peng H., Li Q., Wang J., Li P., Hu K., Zhang X., Lei B. Aqueous humor and plasma adiponectin levels in proliferative diabetic retinopathy patients. *Curr. Eye Res.* 2012. 37(9). 803-8. doi: 10.3109/02713683.2012.676700.

6. Kuo J.Z., Guo X., Klein R., Klein B.E., Genter P., Roll K., Hai Y. et al. Adiponectin, Insulin Sensitivity and Diabetic Retinopathy in Latinos With Type 2 Diabetes. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2015. 100(9). 3348-55. doi: 10.1210/jc.2015-1221.

7. Kohner E.M., Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur. J. Ophthalmol.* 1991. 1(1). 45-54. PMID: 1821198.

8. Wang W., Lo A.C.Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(6). 1816. doi: 10.3390/ijms19061816.

9. Whitehead M., Wickremasinghe S., Osborne A., Van Wijngaarden P., Martin K.R. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2018. 18(12). 1257-1270. doi: 10.1080/14712598.2018.1545836.

10. Eisma J.H., Dulle J.E., Fort P.E. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World J. Diabetes.* 2015. 6(2). 312-20. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.312.

11. Nittala M.G., Keane P.A., Zhang K., Sadda S.R. Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in a Latino American population. *Retina.* 2014. 34(8). 1594-9. doi: 10.1097/IAE.000000000000117.

12. Khan A., Petropoulos I.N., Ponirakis G., Malik R.A. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. *Diabet Med.* 2017. 34(4). 478-484. doi: 10.1111/dme.13296.

13. Schreur V., van Asten F., Ng H., Weeda J., Groenewoud J.M.M., Tack C.J., Hoyng C.B. et al. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2018. 96(5). 459-464. doi: 10.1111/aos.13815.

14. Zhao C., Wang W., Xu D., Li H., Li M., Wang F. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: data from a meta-analysis of seven cohort studies. *Diagn. Pathol.* 2014. 9. 130. doi: 10.1186/1746-1596-9-130.

15. Simó-Servat O., Hernández C., Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res.* 2019. 62(4). 211-217. doi: 10.1159/000499541.

16. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017. 2(14). e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751.

17. Serdiuk V.N., Kyryliuk M.L., Ishchenko V.A. Mathematical substantiation of the method for assessing the risk of progression of diabetic retinopathy with serum leptin determination in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2018. 2. 17-22. doi: 10.31288/oftalmolzh/2018/2/1721.

Отримано/Received 15.02.2021

Рецензовано/Revised 16.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

Information about author

Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, Professor, Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; https://orcid.org/0000-0002-4996-8712

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

M.L. Kyryliuk

Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the prognostic significance of leptin, adiponectin and resistin in the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients

Abstract. Background. There is evidence of the participation of adipose tissue hormones leptin, adiponectin and resistin in the formation of metabolic disorders in the retina, retinal neovascularization, and diabetic microangiopathy. The development of methods for the mathematical evaluation of the prognosis of diabetic retinopathy (DR) formation with the participation of adipokines is a relevant problem in modern diabetology. **Aim.** Elaboration of a mathematical model for assessing the prognostic significance of serum leptin, adiponectin and resistin to study the likelihood of developing and progressing DR in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** An open observational single-center one-stage selective study was conducted among patients with type 2 DM and DR. The blood serum concentration of leptin, adiponectin and resistin, HbA_{1c}, lipid metabolism findings were determined, the results of an instrumental examination of the fundus were analyzed. The diagnostic predictive value of serum leptin, adiponectin and resistin was assessed using discriminant analysis. Statistical analyses were conducted using Statistica 9.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) software. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. A model with linear combinations of the serum leptin, adiponectin and resistin, triglyceride (TG), HbA_{1c}, type of antihyperglycemic therapy (oral anti-hyperglycemic medication or insulin therapy) were developed, and, subsequently, formulas for classification-relevant discriminant functions were derived. **Results.** Fifty-nine patients (107 eyes) with type 2 DM and DR (men and women; mean age, 58.20 ± 0.18 years; mean diabetes duration, 9.19 ± 0.46 years; mean HbA_{1c} 9.10 ± 0.17 %) were assigned to the basic group and underwent the study. They were divided into three DR groups based on the stage of DR. When performing the ranking of patients for discriminant analysis, the stage 2 DR group was aggregated with the stage 3 DR group for convenience to form the stage 2 + 3 DR group based on the pathognomonic sign (portents of proliferation or actual proliferation). Anti-diabetic therapy (ADT) included metformin, either alone (type 1 ADT) or in combination with oral anti-hyperglycemic medication (metformin + OAHGM, type 2 ADT) or insulin therapy (metformin + IT, type 3 ADT). Inclusion criteria were informed consent, age above 18 years, presence of T2DM and DR. Exclusion criteria were endocrine or body system disorders leading to obesity (Cushing's syndrome, hypo-

thyroidism, hypogonadism, polycystic ovarian syndrome, or other endocrine disorders, including hereditary disorders, and hypothalamic obesity), type 1 DM, acute infectious disorders, history of or current cancer, decompensation of comorbidities, mental disorders, treatment with neuroleptics or antidepressants, proteinuria, clinically significant maculopathy, glaucoma or cataract. The study followed the ethical standards stated in the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee. The formulas for classification-relevant discriminant functions were derived based on the results of physical examination, imaging and laboratory tests, and subsequent assessment of clinical signs of DM (HbA_{1c}), DR stage and serum leptin, adiponectin, resistin, TG concentrations and taking into account the type of antihyperglycemic therapy. The classification functions (CF) computed based on the variables found from the above developed models provided the basis for predicting the development of DR. The formulas for CF from model are as follows: $CF1 = 0.29 \cdot TG + 1.55 \cdot HbA_{1c} + 1.81 \cdot ADT_Type + 0.04 \cdot Leptin + 0.34 \cdot Adiponectin + 0.91 \cdot Resistin - 13.82$. $CF2 = 0.05 \cdot TG + 1.36 \cdot HbA_{1c} + 3.01 \cdot ADT_Type + 0.08 \cdot Leptin + 0.35 \cdot Adiponectin + 1.01 \cdot Resistin - 15.95$. A step-by-step approach to a diagnostic decision should be used. First, blood samples are tested for serum leptin, adiponectin and resistin, TG, blood HbA_{1c}, and the patient is assigned a code for ADT Type (metformin only, 1; metformin + OAHGM, 2; or metformin + IT, 3). Second, CF1 and CF2 values are calculated based on clinical and laboratory data. Finally, the two values are compared to determine which is greater. The predictive decision is made by selecting the classification function with the greater value. Thus, if $CF1 > CF2$, the process can be stabilized at this stage given adequate glycemic control (through compensation of carbohydrate metabolism) and body mass control as well as patient compliance. If $CF1 < CF2$, the pathological process may progress to the next stage or even within stage 3, and there is an urgent need to reduce BMI, and to correct the ADT and the blood lipid profile. **Conclusions.** The informative value and statistical significance of the model were 71.4 % and $p = 0.040$, respectively. Using the formulas, one can determine the probability of progression of DR.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; leptin; adiponectin; resistin

UDC 616-056.52-08:616-089:616.346.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232650>Emine Duygu Boz¹, Refik Demirtunç², Mehmet Sözen³¹ Department of Internal Medicine, Silivri State Hospital, Istanbul, Turkey² Department of Internal Medicine, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey³ Department of Endocrinology and Metabolism, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

Are metabolic syndrome and its components a risk factor for gallbladder polyps?

Abstract. Background. Gallbladder polyps are usually benign lesions originating from the mucosa and are usually detected incidentally during radiological examinations or after cholecystectomy. Gallbladder polyps are common and may have malignant risk. In this study, it was investigated whether metabolic syndrome (MS) is a risk factor for gallbladder polyps. This study aimed to determine the prevalence of MS and its components in patients with gallbladder polyps. **Materials and methods.** We conducted a retrospective, cross-sectional study. We investigated the age, gender and past medical history of 90 adults (45 with polyps, 45 without polyps). Body height and weight, body mass index, waist circumference and laboratory data were obtained from the hospital data processing system. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and International Diabetes Foundation (IDF) MS diagnostic criterion were used for the diagnosis of MS. **Results.** 51.1 % (n = 46) of the subjects participating in the study were female and 48.8 % (n = 44) were male. The mean age was 58.79 ± 15.70 years. MS was found in 56.7 % (n = 51) of the cases according to the criteria of NCEP-ATP III and, in 64.4 % (n = 58) of the cases according to the IDF criteria. In patients with a gallbladder polyp, MS was detected in 55.55 % according to the criteria of NCEP-ATP III and in 66.66 % according to the IDF criteria. The rates of MS were not similar in the gallbladder polyp group and control group (p > 0.01). Abdominal obesity was found to be a risk factor for the development of gallbladder polyp (odds ratio: 14.23, 95% CI: 1.751–15.722; p < 0.01). Although it was not statistically significant, low HDL and hypertension were detected approximately 2 times higher in patients with gallbladder polyps than in the control group. **Conclusions.** While MS is not associated with the development of gallbladder polyp, obesity is seen as a sole risk factor.

Keywords: gallbladder polyp; metabolic syndrome; abdominal obesity; risk factors

Introduction

Gallbladder polyps (GP) are usually benign lesions originating from the mucosa and are usually detected incidentally during radiological examinations or after cholecystectomy [1]. Detection rates of GP have gradually increased since ultrasonography (USG) became widely used. GP is seen in 1.5–4.5 % of USG-performed patients, 0.5–13.8 % of those undergoing cholecystectomy, and 4–8 % in patients with gallstones [2]. GP is generally classified as true polyps and pseudopolyps. Pseudopolyps include cholesterol polyps, inflammatory polyps, and hyperplastic polyps, while true polyps include adenomas and adenocarcinomas. While

pseudopolyps are benign and do not require any intervention, true GP should be surgically removed as they carry the risk of malignancy [3].

It is important to know the risk factors that contribute to the formation of gallbladder polyp. These risk factors include male gender, high body mass index (BMI), old age, chronic hepatitis B and C, hyperlipidemia, obesity, glucose intolerance and metabolic syndrome (MS) [4, 5]. MS is a combination of diseases which one's obesity, high triglyceride (Tg), low high density lipoprotein (HDL) cholesterol, hyperglycemia and hypertension [6]. MS is associated with gallstone disease [7]. However, there are very few literature

studies investigating the relationship between MS and GP. This study aimed to determine the prevalence of MS and its components in patients with GP.

Materials and methods

We conducted a retrospective, cross-sectional study on individuals who admitted to XXXX Hospital Internal Medicine and Gastroenterology Clinic. Informed consent and institutional review board approval were obtained. To evaluate the prevalence of GP in individuals with MS, the data of the subjects. Forty five patients with GP were included in the study and 45 people without GP were taken as the control group. Patients aged 18 and over were included in the study, while, pregnant women, congenital polyposis syndromes, chronic viral hepatitis, primary sclerosing cholangitis, and patients with cholangio cellular carcinoma were excluded.

The height and weight of the patients were measured with calibrated devices. BMI was calculated by dividing the weight (kg) by the square of the height (m²). Waist circumference (WC) was measured in the horizontal plane from the mid-point of the distance between the arcus costarum and spina iliaca anterior superior. Blood pressure was measured on the right arm with a standard mercury sphygmomanometer.

Physical examination findings of the patients were screened retrospectively from anamnesis forms. Fasting blood glucose (FPG), liver and kidney function tests, total cholesterol, triglyceride (Tg), high HDL, low density lipoprotein (LDL) and viral hepatitis markers were documented from the hospital information processing system. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and International Diabetes Foundation (IDF) MS diagnostic criteria were used for the diagnosis of MS. According to the NCEP-ATP III diagnostic criteria, MS is defined if three or more of the following criteria are met: 1) Abdominal obesity; WC, males > 102 cm, females > 88 cm; 2) Hypertriglyceridemia; 150 mg/dL; 3) Low HDL cholesterol; < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women; 4) Hypertension; ≥ 130/85 mm Hg; 5) High fasting

plasma glucose; > 110 mg/dL [8]. According to the IDF diagnostic criteria, MS is defined together with central obesity (WC; 94 cm in men or ≥ 80 cm in women) and two of the following. 1) Tg > 150 mg/dL; 2) Low HDL cholesterol; < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women; 3) Blood pressure ≥ 130/85 mm Hg; 4) Fasting hyperglycemia (glucose level > 100 mg/dL) or a prior diagnosis of diabetes or impaired glucose tolerance [9].

GP were detected by previous abdominal USG or pathology examinations after cholecystectomy.

Ethical considerations

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of XXXX Hospital with the decision number HNEAH-KAEK 2017/97 dated 09.10.2017.

Statistical analysis

SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used for statistical analysis. Statistical analysis was done for 2 × 2 tables according to the expected and observed cell status by fisher, yates corrected chi-square or pearson chi-square; and for the tables that were not in 2 × 2 order according to the expected and observed cells by Pearson's chi-square or likelihood ratio. Significance was evaluated at p < 0.01 and p < 0.05 levels.

Results

A total of 90 patients, 45 patients with GP and 45 subjects without GP, were included in our retrospective study; 51.1 % (n = 46) of the patients were female, 48.8 % (n = 44) were male, and the average age of all subjects was 58.79 ± 15.70. Average of all participants weight was 76.96 ± 17.30 kg, height 165.0 ± 10.1 cm, BMI 27.88 ± 5.23 kg/m², WC 100.43 ± 11.30 cm.

When the demographic data of those with and without GP were compared with each other, the mean age of those in the control group was found to be higher. However, height, body weight, BMI and WC measurements were similar. GP

Table 1. Demographic and laboratory findings differences between groups

	Control (n = 45)	GP Group (n = 45)	P
Age, years	66.13 ± 15.37	51.44 ± 12.33	< 0.001
Waist circumference, cm	100.31 ± 12.49	100.56 ± 10.13	0.414
BMI, kg/m ²	27.38 ± 6.02	28.38 ± 4.31	0.233
Fasting blood glucose, mg/dl	142.82 ± 74.32	109.27 ± 30.01	0.017
HDL, mg/dl	31.91 ± 14.49	41.89 ± 12.83	0.010
LDL, mg/dl	124.56 ± 48.05	127.20 ± 41.37	0.603
Triglycerides, mg/dl	268.53 ± 727.14	195.53 ± 333.50	0.942
AST, IU/L	26.60 ± 18.46	23.49 ± 21.62	0.340
ALT, IU/L	29.22 ± 32.74	26.80 ± 16.85	0.430
ALP, IU/L	97.02 ± 49.11	77.440 ± 31.278	0.430
GGT, IU/L	57.36 ± 86.55	29.69 ± 23.92	0.067

Note: BMI — body mass index; HDL — high density lipoprotein; LDL — low density lipoprotein; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase; GGT — gamma glutamyltransferase; GP — gallbladder polyp.

were detected in 48.8 % of women (n = 22) and 51.1 % of men (n = 23). When the laboratory data of both groups were compared, parameters other than FPG and HDL were found to be similar. While FPG was found to be higher in the control group, HDL was higher in the group with gall bladder (Tabl. 1).

MS was found in 56.7 % (n = 51) of the cases according to NCEP-ATP III, and in 64.4 % (n = 58), according to IDF criteria. When the GP group and control group were compared, no statistically significant difference was found between the rates of MS ($p > 0.01$). According to the NCEP-ATP III criteria, MS was detected in 57.7 % (n = 26) of the patients in the control group and in 55.5 % (n = 25) of those with GP. According to the IDF criteria, MS was found in 62.2 % (n = 28) of the patients in the control group and in 66.6 % (n = 30) of those with GP. The distribution of patient characteristics in the GP and control group according to both NCEP-ATP III and IDF criteria are given in tabl. 2.

When the GP group and the control group were compared according to the NCEP-ATP III MS criteria, a statistically significant difference was found between the cases with high blood glucose (FPG ≥ 110 mg/dl) ($p < 0.01$). FPG was found above 110 mg/dl in 62.2 % (n = 28) of the control group cases and 33.3 % (n = 15) of the GP cases.

When the GP group and control group were compared according to IDF MS criteria, a significant difference was found in terms of abdominal obesity ($p < 0.01$). WC was found above the criteria in 75.5 % (n = 34) of the control group cases and in 97.7 % (n = 44) of the cases of the GP group. According to the IDF MS criteria, abdominal obesity is a risk factor for the development of GP (odds ratio: 14.23, 95% CI: 1.751–15.722).

According to both NCEP-ATP III and IDF MS criteria, no statistical difference was found between the two groups in terms of low HDL, high Tg and high blood pressure criteria ($p > 0.01$). However, although it was not statistically significant, low HDL and hypertension were detected approximately 2 times higher in patients with GP than in the control group.

Discussion

GP is usually detected in 5–6 % of adults. True GPs are uncommon, but many other lesions may display GP-like appearances on radiological imaging. GP are usually asymptomatic and are usually detected incidentally [10]. While most benign GPs are usually composed of chole-

sterol polyps, the main concern in clinical practice is true polyps with malignant risk. The pathophysiological process between true polyps and gallbladder cancer has not been clearly revealed yet. However, given the low survival rates of gallbladder cancer, the follow-up and proper management of GP gives clinicians the opportunity to successfully eliminate this cancer risk [11].

The malignant risk of true GPs raises a number of questions regarding the timing of prophylactic cholecystectomy and determination of patients suitable for surveillance. In previous studies, it was shown that all malignant gallbladder tumors were found in polyps larger than 6 mm, gallbladder cancer was observed in 43–77 % of polyps with a size of 10–20 mm, and polyps larger than 20 mm were pathognomonic for gallbladder cancer [12]. Therefore, current guidelines for the management of GP have largely focused on their size. If there is no risk factor for gallbladder malignancy and polyp is 6–9 mm or if there is a risk factor for gallbladder malignancy and polyp is < 5 mm, follow-up ultrasound of the gallbladder is recommended at 6th month, 1st year and then up to 5 years. If the patient has no risk factors for malignancy and polyp is < 5 mm, follow-up is recommended at 1st year, 3rd year, and 5th year. If GP are > 10 mm, cholecystectomy is recommended [13].

A review of the literature on risk factors for GP revealed conflicting results. Although many studies show that the prevalence of gallbladder polyp is higher in men [14], there are also data indicating that the frequency of polyp is not related to gender [15]. In our study, a relationship between the frequency of GP and gender could not be shown. Studies have shown that the frequency of gallbladder polyp increases with age [14]. In our study, in accordance with the literature, the mean age of the GP group was found to be 51.44 ± 12.33 years.

The most common type of GP is cholesterol polyps. According to some hypotheses polyps form when cholesterol accumulates directly in the gallbladder, similar to plaque formation in atherosclerosis [16]. Y. Lee et al. in their study, showed that low HDL and high Tg levels contributed to the development of GP [17]. On the contrary, there are literature data indicating that dyslipidemia is not associated with the development of GP [18]. In our study, no significant relationship was found between lipid levels and GP ($p > 0.01$). This finding may be due to the small size of our study group and the fact that it is a cross-sectional study.

Table 2. Patient distribution according to NCEP-ATP III criteria and IDF criteria, n (%)

	NCEP-ATP III criteria			IDF criteria		
	Control (n = 45)	GP Group (n = 45)	P	Control (n = 45)	GP Group (n = 45)	P
High waist circumference	25 (55.5)	27 (60)	0.671	34 (75.5)	44 (97.7)	0.005
High triglycerides	17 (37.7)	19 (42.2)	0.667	17 (37.7)	19 (42.2)	0.667
Low HDL	8 (17.7)	15 (33.3)	0.147	8 (17.7)	15 (33.3)	0.147
Hypertension	9 (20)	16 (35.5)	0.158	9 (20)	16 (35.5)	0.158
High fasting blood glucose	28 (62.2)	15 (33.3)	0.006	33 (73.3)	24 (53.3)	0.080
MS-diagnosed patient	26 (57.7)	25 (55.5)	0.832	28 (62.2)	30 (66.6)	0.118

Studies have shown that there are conflicting results between GP and obesity. In previous studies, parameters such as BMI, WC or waist-to-hip ratio were used in the evaluation of obesity. However, these markers do not accurately reflect visceral fat volume, which can play a crucial role in the pathogenesis of obesity-related diseases [19]. The pathogenesis of GP are not fully understood. S.H. Lim et al. concluded that obesity, together with MS and insulin resistance, was a possible risk for GP [5]. Studies suggest that obesity contributes to the formation of gallbladder cholesterol polyps [20]. However, obesity is not the only risk factor for the development of GP because the relationship is not consistent. Many studies have not shown a relationship between obesity and GP [15, 21].

In our study, abdominal obesity was detected in 97.7 % of the GP group according to the IDF criteria. In multivariate analysis, abdominal obesity was found to be a risk factor for the development of GP (odds ratio: 14.23, 95% CI: 1.751–15.722). In a recent study that evaluated the relationship of GP with visceral adipose tissue (VAD) and total adipose tissue (TAD) calculated by using computed tomography (CT), VAD and TAD were found to be independent risk factors for GP. In the same study, BMI and WC were not detected as significant variables. These findings suggest that visceral adipose tissue may be more important than BMI and WC parameters in the pathogenesis of GP [19].

A limited number of recent studies have advocated the role of MS in the pathogenesis of GP [5, 18]. However, in other studies, MS was not associated with the development of GP [22, 23]. In our study, MS was detected in 55.5 % (n = 25) of cases with GP according to NCEP-ATP III criteria and in 66.6 % (n = 30), according to IDF criteria. There was no significant difference in the incidence of MS according to both NCEP ATP III and IDF criteria (p > 0.01). In studies, gallstones, hepatitis virus infection, and cholecystitis were strong risk factors for the formation of GP [23, 24]. These data suggest that local factors such as local inflammation, rather than systemic factors, may play a key role in the formation of GP.

This study has a few limitations. First, because this study was retrospective and had a cross-sectional design, the duration of MS was not predicted and the temporal relationship between MS and GP could not be evaluated. Second, the histology of the polyps was confirmed in only a very small proportion of subjects, making subgroup analysis not possible by histology. Third is the limited number of patients.

Conclusions

MS was seen more frequently in those with GP, however no statistically significant relationship was found due to the small sample size. Nevertheless, abdominal obesity has been found to be a risk factor for the development of GP. Because GP carry malignant potential, preventing abdominal obesity, which is a risk factor for the development of polyp, can reduce the development of rapidly progres-

sing gallbladder cancer. However, prospective studies with large series are needed to explain the relationship between MS and GP.

References

1. Bhatt N.R., Gillis A., Smoothey C.O., Awan F.N., Ridgway P.F. Evidence based management of polyps of the gall bladder: a systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon*. 2016. 14. 278-286. doi: 10.1016/j.surge.2015.12.001.
2. Heitz L., Kratzer W., Gräter T. Gallbladder polyps — a follow-up study after 11 years. *BMC Gastroenterol*. 2019. 19. 42. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0959-3>.
3. McCain R.S., Diamond A., Jones C., Coleman H.G. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J. Gastroenterol*. 2018. 24(26). 2844-2852. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2844.
4. Choi Y.S., Do J.H., Seo S.W., Lee S.E., Oh H.C., Min Y.J., Kang H. Prevalence and Risk Factors of Gallbladder Polypoid Lesions in a Healthy Population. *Yonsei Med. J*. 2016. 57(6). 1370-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1370.
5. Lim S.H., Kim D.H., Park M.J., Kim Y.S., Kim C.H., Yim J.Y., Cho K.R., et al. Is Metabolic Syndrome One of the Risk Factors for Gallbladder Polyps Found by Ultrasonography during Health Screening? *Gut Liver*. 2007. 1(2). 138-44. doi: 10.5009/gnl.2007.1.2.138.
6. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis. Models Mech*. 2009. 2(5-6). 231-7. doi: 10.1242/dmm.001180.
7. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H., Ramos M.H., Uribe M. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J. Gastroenterol*. 2005. 11(11). 1653-7. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001. 285(19). 2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
9. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med*. 2006. 23(5). 469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
10. Pickering O., Pucher P.H., Toale C., Hand F., Anand E., Cassidy S., McEntee G., Toh S.K.C. Prevalence and Sonographic Detection of Gallbladder Polyps in a Western European Population. *J. Surg. Res*. 2020. 250. 226-231. doi: 10.1016/j.jss.2020.01.003.
11. Babu B.I., Dennison A.R., Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch. Surg*. 2015. 400. 455-462. doi: 10.1007/s00423-015-1302-2.
12. Gurusamy K.S., Abu-Amara M., Farouk M., Davidson B.R. Cholecystectomy for gallbladder polyp. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009. 2009(1). CD007052. doi: 10.1002/14651858.CD007052.pub2.
13. Wiles R., Thoeni R.F., Barbu S.T., Vashist Y.K., Rafaelsen S.R., Dewhurst C., Arvanitakis M. et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - Eu-

ropean Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur. Radiol.* 2017. 27(9). 3856-3866. doi: 10.1007/s00330-017-4742-y.

14. Park J.K., Yoon Y.B., Kim Y.T., Ryu J.K., Yoon W.J., Lee S.H., Yu S.J. et al. Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps? *Gut Liver.* 2008. 2(2). 88-94. doi: 10.5009/gnl.2008.2.2.88.

15. Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim J.W., Kim B.G., Lee K.L., et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J. Gastroenterol.* 2020. 26(44). 6979-6992. doi: 10.3748/wjg.v26.i44.6979.

16. Dairi S., Demeusy A., Sill A.M., Patel S.T., Kowdley G.C., Cunningham S.C. Implications of gallbladder cholesterosis and cholesterol polyps? *J. Surg. Res.* 2016. 200(2). 467-72. doi: 10.1016/j.jss.2015.08.037.

17. Lee Y.J., Park K.S., Cho K.B., Kim E.S., Jang B.K., Chung W.J., Hwang J.S. Shifting prevalence of gallbladder polyps in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2014. 29(9). 1247-52. doi: 10.3346/jkms.2014.29.9.1247.

18. Oh J.S., Lee H.M., Lin T.C., Seo H.N., Kong H.R., Cho S.A., Choi B.G. Relationship between Gallbladder Polyps and Metabolic Syndrome Components in Korean Male Adults. *Korean J. Fam. Pract.* 2018. 8(1). 21-24. <https://doi.org/10.21215/kjfp.2018.8.1.21>.

19. Lee J.K., Hahn S.J., Kang H.W., Jung J.G., Choi H.S., Lee J.H., Han I.W. et al. Visceral Obesity Is Associated with Gallbladder Polyps. *Gut Liver.* 2016. 10(1). 133-9. doi: 10.5009/gnl14506.

20. Yamin Z., Xuesong B., Guibin Y., Liwei L., Fei L. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian Journal of Surgery.* 2020. 43(1). 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.03.015>.

21. Li Y., Tejirian T., Collins J.C. Gallbladder Polyps: Real or Imagined? *Am. Surg.* 2018. 84(10). 1670-1674. PMID: 30747692.

22. Lim S.H., Kim D., Kang J.H., Song J.H., Yang S.Y., Yim J.Y., Chung S.J. et al. Hepatic fat, not visceral fat, is associated with gallbladder polyps: a study of 2643 healthy subjects. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. 30(4). 767-74. doi: 10.1111/jgh.12841.

23. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012. 6(2). 172-87. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.

24. Shabanzadeh D.M. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. 34(2). 81-89. doi: 10.1097/MOG.0000000000000418.

Received 10.03.2021

Revised 07.04.2021

Accepted 20.04.2021 ■

Information about authors

Emine Duygu Boz, MD, Department of Internal Medicine, Silivri State Hospital, Istanbul, Turkey; e-mail: e.duygubz@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3723-9096>.

Refik Demirtunç, Prof., Department of Internal Medicine, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; e-mail: rdemirtunc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0056-5645>.

Mehmet Sözen, MD, Department of Endocrinology and Metabolism, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey; e-mail: mehmetsozen07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8428-1115>.

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

Financial Disclosure. The authors declared that this study has received no financial support.

Availability of Data. Data is available in electronic form. Both original Excel sheets and Statistical outputs are available, if needed.

Author's Contribution. EDB: Conception — Design — Materials — Data Collection and/or Processing — Literature Review — Writing; RD: Conception — Design — Supervision — Data Collection and/or Processing — Critical Review; MS: Analysis and/or Interpretation — Literature Review — Writing — Critical Review.

Emine Duygu Boz¹, Refik Demirtunç², Mehmet Sözen³

¹ Department of Internal Medicine, Silivri State Hospital, Istanbul, Turkey

² Department of Internal Medicine, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³ Department of Endocrinology and Metabolism, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

Чи належать метаболічний синдром і його компоненти до факторів ризику виникнення поліпів жовчного міхура?

Резюме. Актуальність. Поліпи жовчного міхура, як правило, є доброякісними утвореннями, що походять із слизової оболонки, і зазвичай виявляються випадково під час рентгенологічних досліджень або після холецистектомії. Поліпи жовчного міхура доволі поширені і можуть мати ризик злоякісного переродження. У цьому дослідженні було встановлено, чи є метаболічний синдром (МС) фактором ризику для виникнення поліпів жовчного міхура. **Мета дослідження** — визначити поширеність МС та його компонентів у пацієнтів з поліпами жовчного міхура. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне перехресне дослідження. Автори дослідили вік, стать та анамнез хвороби у 90 дорослих осіб (45 — з поліпами жовчного міхура, 45 — без поліпів). Ріст та маса тіла, індекс маси тіла, окружність талії та лабораторні дані були отримані з лікарняної системи обробки даних. Для діагностики МС використовували діагностичний критерій МС NCEP-АТР III та Міжнародної діабетичної федерації (IDF). **Результати.** У дослідженні під спостереженням перебувало

51,1 % (n = 46) жінок і 48,8 % (n = 44) чоловіків. Середній вік становив 58,79 ± 15,70 року. МС виявлено в 56,7 % (n = 51) випадків за критеріями NCEP-АТР III та в 64,4 % (n = 58) випадків за критеріями IDF. У пацієнтів з поліпом жовчного міхура МС виявлено у 55,55 % за критеріями NCEP-АТР III та у 66,66 % за критеріями IDF. Частота МС не була однаковою у групі осіб з поліпами жовчного міхура та контрольній групі (p > 0,01). Встановлено, що абдомінальне ожиріння є фактором ризику розвитку поліпа жовчного міхура (співвідношення шансів 14,23; 95% ДІ: 1,751–15,722; p < 0,01). Хоча показники не досягнули рівня статистичної значущості, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності та артеріальна гіпертензія були виявлені приблизно удвічі частіше у пацієнтів з поліпами жовчного міхура, ніж у групі контролю. **Висновки.** Хоча МС не асоціюється з розвитком поліпа жовчного міхура, ожиріння розглядається як єдиний вірогідний фактор ризику. **Ключові слова:** поліп жовчного міхура; метаболічний синдром; абдомінальне ожиріння; фактори ризику

Прогнозування ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з гіпотиреозом

Резюме. Актуальність. З кожним роком збільшується чисельність жінок, які вступають у менопаузу. У цьому віці поширеність гіпотиреозу (ГТ) досягає свого піку. Проблема клімактеричного синдрому (КС) актуальна для пацієнтів із ГТ, супутні ендокринні розлади створюють фон, на який накладаються дисгормональні фактори. **Мета дослідження:** запропонувати підхід прогнозування ризику тяжкого перебігу КС у жінок у перименопаузному віці з ГТ відповідно до розробленого алгоритму та математичної моделі. **Матеріали та методи.** Для прогнозування розвитку КС було опитано 146 жінок перименопаузного віку з автоімунним ГТ. За допомогою множинного регресійного аналізу була побудована прогностична модель ризику тяжкого перебігу КС. **Результати.** За допомогою логістичного регресійного аналізу були визначені найбільш значущі мультиколінеарні фактори ризику КС: куріння, вживання алкоголю, несприятливі умови навколишнього середовища, фізична активність, наявність стресу та тривоги в анамнезі, захворювання щитоподібної залози. Побудована кореляційна матриця з розрахунком коефіцієнтів регресії та коефіцієнта детермінації, створена математична модель для визначення фактора ризику прогресування КС. Прогнозоване значення фактора ризику тяжкого КС з високим ступенем ймовірності було визначено у 72 (49,32 %) жінок, із середньою ймовірністю — у 58 (39,73 %) жінок, з низькою ймовірністю — у 16 жінок (10,95 %) з ГТ. Відповідність прогнозованих результатів до теоретично очікуваних у групі високого ризику зафіксовано у 104,37 %, середнього — у 94,73 %, низького ризику — у 89,65 % випадків. **Висновки.** Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування тяжкого КС на тлі ГТ є високоінформативними і дозволяють заздалегідь визначити контингент жінок з високою ймовірністю тяжкого КС для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.

Ключові слова: клімактеричний синдром; жінки; гіпотиреоз; прогнозування; математична модель

Вступ

З кожним роком збільшується чисельність жінок, які вступають у період клімактерію, який зазвичай може ускладнюватися розвитком клімактеричного синдрому (КС). Частота даної патології, за даними різних авторів, перебуває в межах від 40 до 75 % [1]. Проблема КС є надзвичайно актуальною для пацієнток з гіпотиреозом (ГТ). Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) в поєднанні з КС є синтропічною коморбідною патологією щодо розвитку метаболічних, пси-

хопатологічних і неврологічних синдромів у жінок, патогенетичний негативний вплив яких посилюється при їх поєднанні [2]. На перименопаузний період, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, припадає близько 7 % життя жінки, а на постменопаузний — 33 %. Саме в цьому віці поширеність захворювань ЩЗ у жінок досягає свого піку. Поширеність ГТ серед дорослих жінок різних вікових груп становить від 3–10 % і частіше спостерігається серед жінок старшого віку [3, 4].

Супутні ендокринні розлади створюють фон, на який накладаються дисгормональні та психовегетативні чинники. Клімактеричні розлади з супутнім ГТ призводять до тимчасової, а іноді й до стійкої втрати працездатності, погіршуючи якість життя жінок у віці їх вираженої соціальної та професійної активності [5, 6].

Діагностика та лікування КС на етапі перименопаузи — важлива медико-соціальна проблема сучасної медицини. Питання щодо тактики ведення цієї категорії пацієнток залишається відкритим. Перспективним напрямом у вирішенні даного завдання на сучасному рівні є визначення індивідуальних особливостей прогнозування перебігу КС у кожній окремої жінки з ГТ та створення прогностичних математичних моделей, що дозволить вчасно визначити ймовірність виникнення КС тяжкого ступеня для запобігання менопаузним ускладненням.

Мета роботи — запропонувати підхід до прогнозування ризику виникнення КС тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з ГТ за розробленим алгоритмом та математичною моделлю, отриманою за допомогою регресійного аналізу, для своєчасного проведення відповідних профілактичних заходів.

Матеріали та методи

Обстежено 146 жінок перименопаузного віку з автоімунним ГТ. Середній вік становив $46,80 \pm 0,73$ року. Тривалість захворювання ГТ становила $6,4 \pm 1,7$ року. Обстежувані знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері університетської лікарні м. Тернополя. З дослідження виключалися пацієнтки, які мали супутні хронічні соматичні захворювання з тяжким чи прогресуючим перебігом.

Усіма пацієнтками було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (протокол 63 від 16.03.2020) здійснювалося дослідження із дотриманням усіх морально-етичних принципів із урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Усім пацієнткам проводилось комплексне клініко-лабораторне обстеження. Діагноз автоімунного ГТ встановлювався при підвищенні показників тиреотропного гормону (ТТГ), рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази та/або антитіл до тиреоглобуліну та наявності характерної ультрасонографічної картини ЩЗ.

З метою порівняння досліджуваних показників з варіантами норми обстежено 30 практично здорових жінок віком від 44 до 52 років (середній вік — $46,5 \pm 2,5$ року), підбір яких здійснювався із врахуванням даних анамнезу, за відсутності клінічних ознак ГТ, КС, ожиріння, структурно-функціональних змін ЩЗ та наявності регулярних менструальних циклів.

За спеціально розробленою анкетною для прогнозування КС тяжкого ступеня всім жінкам проводилось анкетування, що включало 10 факторів ризику розвитку КС: екологічні умови проживання, характер харчування, вживання алкоголю, паління, фізична активність, шкідливі чинники виробництва, тип темпераменту, наявність хронічного стресу та тривожності в анамнезі, захворювання ЩЗ, та встановлено їх градацію з числових значень.

Побудову прогностичної моделі ризику розвитку КС тяжкого ступеня у жінок з ГТ проводили за допомогою множинного регресійного аналізу. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням статистичного пакета Statistica 10.0 і табличного редактора Microsoft Excel 2007.

Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за коефіцієнтами асиметрії та ексцесу, а також критеріями Колмогорова — Смирнова та Шапіро — Уїлка. Вірогідними вважали відмінності між групами порівняння при $p < 0,05$.

Результати

Метод багатофакторного математичного аналізу з урахуванням найбільш інформативних чинників та варіантів їх вираженості дає можливість створення системи прогнозування КС тяжкого ступеня, який розвивається в результаті спільного впливу низки соціально-економічних та медико-біологічних факторів у жінок. Застосування цього методу дає можливість прогнозувати не лише факт виникнення патології, але й ступінь імовірності її виникнення, що важливо для подальшого створення індивідуалізованих схем профілактики.

Для прогнозування КС тяжкого ступеня за спеціально розробленою анкетною обстежено 146 жінок з ГТ автоімунного генезу та 30 практично здорових жінок, середній вік обстежених становив $46,1 \pm 1,3$ року.

За математичну модель був узятий метод регресійного аналізу, який дозволяє за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику, що мають вірогідний вплив на розвиток КС, виявити залежність між ними та спрогнозувати ймовірність виникнення КС тяжкого ступеня.

Для побудови математичної моделі прогнозування відібрано ймовірні чинники розвитку клімактеричних порушень у жінок перименопаузного віку. За допомогою лінійного регресійного аналізу виділено 7 найбільш значущих факторів ризику, що найбільше впливали на ризик розвитку цієї патології та мали наступний вигляд: X1 — паління; X2 — вживання алкоголю; X3 — несприятливі екологічні умови проживання; X4 — фізична активність; X5 — стресові ситуації в анамнезі; X6 — наявність тривожності; X7 — захворювання щитоподібної залози в анамнезі (табл. 1).

Для оцінки вірогідності виділених факторних ознак було виконано покроковий логістичний регресійний аналіз: визначено мультиколінеарні фактори ризику КС, побудовано кореляційну матрицю з роз-

Таблиця 1. Фактори ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня та їх індексація

Предиктор	Фактори	Індексація
X1	Паління	
	Не палить	0
	До 2 сигарет/день	1
	3–5 сигарет/день	2
X2	Вживання алкоголю	
	Не вживає	0
	Рідко — 1 раз/тиждень	1
	Періодично, до 2 разів/тиждень	2
X3	Несприятливі екологічні умови проживання	
	Відсутні	0
	Наявні (до 5 років)	1
	Наявні (до 10 років)	2
X4	Фізична активність	
	10 000 кроків/день	0
	8000 кроків/день	1
	5000 кроків/день	2
X5	Наявність хронічного стресу в анамнезі	
	Відсутній	0
	Інколи	1
	Періодично	2
X6	Тривожність	
	Не турбує	0
	Інколи	1
	Періодично	2
X7	Захворювання щитоподібної залози	
	Немає	0
	Відзначалися	1

рахунком коефіцієнтів кореляції. Наступним етапом було визначення відносної вагомості мультиколінарних факторів в прогнозуванні КС з визначенням коефіцієнтів регресії Beta, які відображають для кожного включеного в аналіз фактора відношення, щодо шансів впливу на розвиток КС у обстежених жінок (табл. 2).

Фактори ризику, у яких рівень вірогідності p (value) $> 0,05$, були виключені з аналізу. Оскільки рівень значущості у семи факторів ризику був $p < 0,05$, їх було включено в математичну модель.

Аналізуючи коефіцієнти регресії логістичної математичної моделі, встановлено, що найвагомим предиктором ризику тяжкого перебігу КС була наявність тиреоїдних захворювань в анамнезі і зокрема ГТ. Значущим предиктором ризику виникнення КС також була фізична активність жінок.

За результатами нашого дослідження, одними з вагомих факторів ризику розвитку КС тяжкого ступеня були паління та вживання алкоголю.

Аналіз якості регресійної моделі базувався на аналізі залишків. Залишки перевірялися на нормальність їх розподілу та дисперсію на всьому діапазоні значень змінних. Частотна гістограма залишкових відхилень є відносно симетричною і наближається до кривої нормального розподілу залишків (рис. 1).

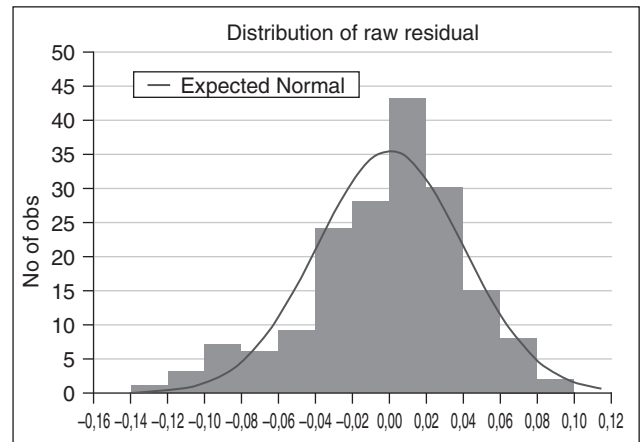


Рисунок 1. Частотна гістограма залишкових відхилень факторів ризику клімактеричного синдрому

Таблиця 2. Коефіцієнти моделі множинної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування клімактеричного синдрому у жінок з гіпотиреозом

Предиктор	Коефіцієнт регресії (β)	Стандартна похибка, SE (β)	Значення, p
X1	0,028	0,0074	0,001
X2	0,039	0,0036	0,000
X3	0,051	0,0038	0,000
X4	0,051	0,0042	0,000
X5	0,044	0,0058	0,000
X6	0,030	0,0052	0,000
X7	0,179	0,0117	0,000
Константа	0,197	0,0079	0,000

Дисперсія розсіювання залишків не має визначеної системи точності положень точок на всьому діапазоні значень змінних (рис. 2). Аналіз отриманої регресійної моделі вказує про відсутність залежності залишків від прогнозованих значень. Отже, дана модель є доброю та вказує на адекватність запропонованої моделі для прогнозування та ймовірності розвитку КС тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з ГТ.

Наступним етапом прогнозування був аналіз коефіцієнта детермінації Нейджелкерка (R^2) який показує, яка частина факторів врахована в нашій моделі (рис. 3). Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з безліччю інших. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1, в нашій моделі він становить $R^2 = 0,97$. Чим більше його значення наближається до «1», тим більше регресія пояснює розсіювання значень залежної змінної відносно вибіркової середньої. Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

На основі отриманих результатів множинного регресійного аналізу (рис. 3) прогнозування ймовірності виникнення тяжкого перебігу КС будуюмо рівняння множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику прогресування КС:

$$KP_{КС} = 0,197 + X1 \times 0,028 + X2 \times 0,039 + X3 \times 0,051 + X4 \times 0,051 + X5 \times 0,044 + X6 \times 0,03 + X7 \times 0,179,$$

де $KP_{КС}$ — коефіцієнт ризику прогресування КС у жінок з гіпотиреозом; 0,197 — константа; $X1$ – $X7$ — фактори ризику з коефіцієнтами регресії.

Для підтвердження якості розробленої прогностичної математичної моделі розраховували прогнозоване значення залежної змінної відносного ризику розвитку КС тяжкого ступеня у жінок з ГТ у період перименопаузи. Відносний ризик є показником відношення частоти виникнення даної патології за урахування визначених факторів ризику та свідчить, як ці фактори впливають на розвиток КС, та розраховувався 95% довірчий інтер-

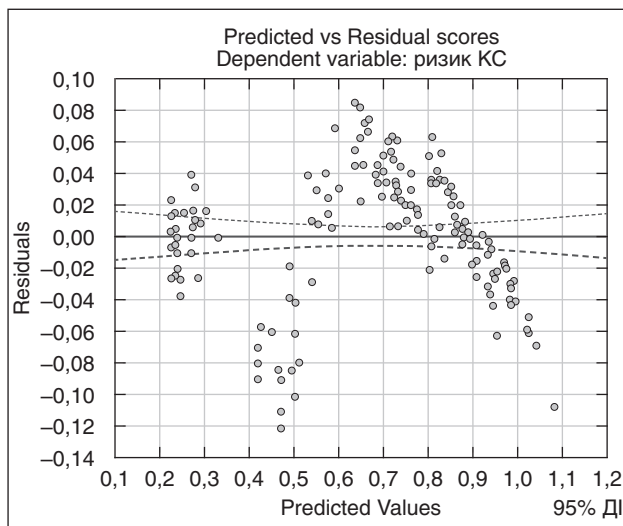


Рисунок 2. Діаграма розсіювання залишків факторів ризику клімактеричного синдрому

вал, у межі якого з 95% ймовірністю потрапляє істинне значення відносного ризику для кожної пацієнтки. Значення коефіцієнта ризику прогресування КС лежить в межах від 0 до 1 та відображує ймовірність прогресування КС: чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування КС у хворих жінок на ГТ, якщо значення коефіцієнта ризику знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнтки низький ризик прогресування захворювання, якщо ризик перевищує 0,5 до 0,8 — ризик прогресування КС середній та більше 0,8 — високий.

Прогноз залежної змінної коефіцієнта ризику виникнення тяжкого ступеня КС очікувався з високим ступенем ймовірності у 69 (47,26 %) жінок з ГТ, із середнім ступенем ймовірності — у 52 (35,62 %) жінок з ГТ та з низьким ступенем ймовірності — у 25 (17,12 %) жінок з ГТ.

За розробленою математичною моделлю прогнозування тяжкого перебігу КС у жінок з ГТ прогнозоване значення коефіцієнта ризику виникнення тяжкої фор-

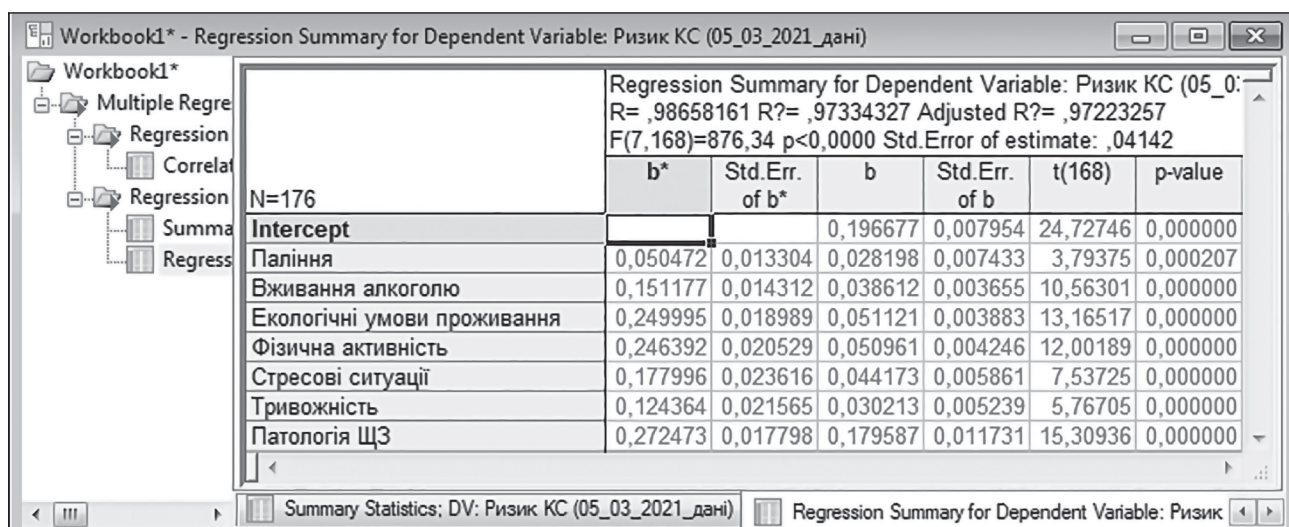


Рисунок 3. Результат отримання рівняння множинної регресії для прогнозування в програмі Statistica 10.0

ми КС високого ступеня було визначено у 72 (49,32 %) жінок з ГТ, що підтверджує високу чутливість прогностичної моделі. Доведена також висока точність математичної моделі у 58 (39,73 %) жінок, в яких прогнозувалось виникнення КС тяжкого ступеня з середнім ступенем імовірності. У 16 жінок (10,95 %), хворих на ГТ, прогнозовано виникнення КС з низьким ступенем імовірності.

Відповідність прогнозованих результатів теоретично очікуваним у групі високого ризику зафіксовано у 104,37 %, середнього — у 94,73 %, низького ризику — у 89,65 % випадків, що підтверджує високу прогностичну точність даної математичної моделі. Якість запропонованого способу була перевірена на практиці при прогнозуванні ризику КС тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку, хворих на ГТ, які проходили обстеження та лікування у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері університетської лікарні м. Тернополя.

Обговорення

За результатами наших досліджень, з аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі випливає, що найбільш значущим предиктором ризику тяжкого перебігу КС була наявність захворювань ЩЗ в анамнезі, зокрема ГТ. Аналогічні результати отримані дослідниками Subrat Panda та Ananya Das, які виявили збільшення частоти розвитку КС серед хворих з патологією ЩЗ, особливо з аутоімунним тиреоїдитом [7].

Наступним вагомим предиктором ризику виникнення КС була фізична активність жінок. Активний спосіб життя та фізична активність під час менопаузного переходу, як і в інші періоди життя жінки, покращують загальну якість життя та допомагають знизити рівень стресу. За результатами дослідження австралійських вчених, виконання дозованих фізичних вправ у менопаузному періоді покращує якість сну та зменшує припливи — одні з найбільш поширених клімактеричних симптомів у жінок [8]. Американські вчені встановили, що регулярні фізичні навантаження, зокрема йога, їзда на велосипеді або плавання можуть бути корисною терапією для зменшення проявів вазомоторних симптомів у період менопаузи [9]. Фізична активність та підтримка належної маси тіла є основними факторами запобігання розвитку серцево-судинної патології, остеопорозу, цукрового діабету в жінок у перименопаузному віці [10]. Наведені дослідження підтверджують результати наших спостережень стосовно значення впливу фізичної активності в прогнозуванні тяжкого перебігу менопаузних порушень у жінок з ГТ.

Доказів про потенційний вплив факторів навколишнього середовища на час настання менопаузи все ще недостатньо, проте деякі дослідники повідомляють, що проживання поблизу зелених насаджень покращує фізичний та психічний стан здоров'я жінок перименопаузного віку. Двадцятирічне європейське дослідження (ECRHS), яке включало 1955 жінок, з яких 1224 були менопаузного віку, протягом періоду дослідження по-

казало, що життя в екологічно чистих районах асоціювалося із пізнішим настанням менопаузи на 1,4 року [11]. Такі дані підтверджують результати наших спостережень щодо впливу несприятливих екологічних умов проживання на прогнозування ризику тяжкого перебігу КС. Отже, стан сучасної екології можна розглядати як важливий предиктор розвитку передчасних симптомів КС.

Значущим фактором ризику виникнення КС тяжкого ступеня була наявність хронічного стресу в анамнезі та тривожності. У перименопаузі в жінок спостерігається зниження вмісту естрадіолу і підвищення рівня гонадотропних гормонів, значення яких у розвитку КС не підлягає сумнівам [12], що може супроводжуватися зростанням частоти депресивних станів та відчуттям тривоги [13, 14] у жінок у віці менопаузного переходу. Окремі дослідження підтверджують взаємозв'язок між наявністю хронічного стресу в анамнезі та вираженими клінічними проявами КС [15].

Відомо, що у жінок, які палять, менструальний цикл коротший за рахунок зменшення його фолікулярної фази, і менопауза настає швидше на декілька років. Також встановлено, що жінки, які палять, мають більш низькі рівні антимюллерового гормону та інгібіну В, які відображають старіння яєчників та фолікулярний резерв [16]. Аналіз 17 досліджень із семи країн (Австралія, Данія, Франція, Японія, Швеція, Великобританія, США) показав, що ймовірність скорішого розвитку менопаузи пов'язана з інтенсивністю, тривалістю та більш раннім початком куріння. Тривалість куріння є вагомим предиктором передчасної та ранньої менопаузи, а відмова від куріння знижує ризик передчасної менопаузи [17].

Зловживання алкоголем частіше відзначається серед чоловіків, однак останній статистичний аналіз показує, що збільшення надмірного вживання алкоголю спостерігається також серед жінок [18]. За останні 10 років надмірне вживання алкоголю серед жінок у США зросло на 84 %, а у чоловіків на 35 % відповідно [19]. Зловживання алкоголем впливає на репродуктивну функцію, менструальну циклічність та гормональний рівень протягом усього життя, в тому числі у жінок менопаузного віку [20]. Під час перименопаузи рівні естрадіолу та прогестерону спочатку коливаються, а потім поступово знижуються до низьких рівнів в постменопаузі. Окрім гормональних змін, пов'язаних з менопаузним переходом, ще одним важливим фактором зловживання алкоголем у жінок є наявність негативного настрою, регулярного стресу та депресії [21]. Аналіз літератури підтверджує результати проведеного нами лінійного регресійного аналізу з виділенням найбільш значущих факторів ризику виникнення КС тяжкого ступеня у жінок.

Відповідність прогнозованих результатів до теоретично очікуваних у групі високого ризику зареєстровано у 104,37 %, середнього — у 94,73 %, низького ризику — у 89,65 % випадків, що підтверджує високу прогностичну точність цієї математичної моделі.

ВИСНОВКИ

Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування КС тяжкого ступеня на фоні ГТ є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити контингент жінок з високою ймовірністю виникнення КС тяжкого ступеня. Це відповідно зменшить кількість жінок з даною патологією у період їх найбільшої соціальної активності та надасть можливість заздалегідь провести індивідуалізовані профілактичні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано в рамках НДР Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика і лікування» (номер держреєстрації 0113U001244), без спеціального фінансування.

Внесок авторів в підготовку статті: Пасечко Н.В. — збір матеріалів, редагування; Чукур О.О. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Боб А.О. — концепція і дизайн дослідження, аналіз літератури; Сверстюк А.С. — статистична обробка матеріалів.

Список літератури

- Humeniuk E., Bojar I., Gujski M. et al. Effect of symptoms of climacteric syndrome, depression and insomnia on self-rated work ability in peri- and postmenopausal women in non-manual employment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019. 26(4). 600-605. doi: 10.26444/aaem/112838.
- Geukes M., Aalst M.P., Robroek S.J.W. et al. The impact of menopause on work ability in women with severe menopausal symptoms. *Maturitas*. 2016. 90. 3-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.001.
- Ghianda S. del, Tonacchera M., Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2014. 17(3). 225-234. doi:10.3109/13697137.2013.838554.
- Slopien R., Owecki M., Slopien A. et al. Climacteric symptoms are related to thyroid status in euthyroid menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020. 43(1). 75-80. doi: 10.1007/s40618-019-01078-7.
- Uygur M.M., Yoldemir T., Yavuz D.G. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric*. 2018. 21(6). 542-548. doi: 10.1080/13697137.2018.1514004.
- Slopien R., Owecki M., Slopien A., Bala G., Meczekalski B. Climacteric symptoms are related to thyroid status in euthyroid menopausal women. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(1). 75-80. doi: 10.1007/s40618-019-01078-7.
- Panda S., Das A. Analyzing thyroid dysfunction in the climacteric. *Journal of Mid-Life Health*. 2018. 9(3). 111-112. doi: 10.4103/jmh.JMH_21_18.
- Thomas A., Daley A.J. Women's views about physical activity as a treatment for vasomotor menopausal symptoms: A qualitative study. *BMC Women's Health*. 2020. 20(1). 1-11. doi: 10.1186/s12905-020-01063-w.

9. Shepherd-Banigan M., Goldstein K.M., Coeytaux R.R. et al. Improving vasomotor symptoms; psychological symptoms; and health-related quality of life in peri- or postmenopausal women through yoga: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*. 2017. 34. 156-164. doi: 10.1016/j.ctim.2017.08.011.

10. Khandelwal S. Obesity in midlife: lifestyle and dietary strategies. *Climacteric*. 2020. 23(2). 140-147. doi: 10.1080/13697137.2019.1660638.

11. Triebner K., Markevych I., Hustad S. et al. Residential surrounding greenspace and age at menopause: A 20-year European study (ECRHS). *Environment International*. 2019. 132(7). 105088. doi: 10.1016/j.envint.2019.105088.

12. Dalal D., Dahiya K., Malhotra V. et al. A Comparison of Reproductive Hormones and Biochemical Parameters in Hypothyroid and Euthyroid Postmenopausal Women. *Clinical laboratory*. 2020. 66(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200243.

13. Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H. et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *Journal of Women's Health*. 2019. 28(2). 117-134. doi: 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec.

14. Stute P., Spyropoulou A., Karageorgiou V. et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*. 2020. 131. 91-101. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.002.

15. Li R.X., Ma M., Xiao X.R. et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: Prevalence, severity, relationships, and risk factors. *Medicine (United States)*. 2016. 95(32). 12-14. doi: 10.1097/MD.0000000000004466.

16. Hyland A., Piazza K., Hovey K.M. et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study. *Tobacco control*. 2016. 25(6). 706-714. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052510.

17. Zhu D., Chung H.F., Pandeya N. et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Medicine*. 2018. 15(11). 1-19. doi: 10.1371/journal.pmed.1002704.

18. White A., Castle I.J.P., Chen C.M. et al. Converging Patterns of Alcohol Use and Related Outcomes Among Females and Males in the United States, 2002 to 2012. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015. 39(9). 1712-1726. DOI: 10.1111/acer.12815.

19. Grant B.F., Chou S.P., Saha T.D. et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017. 74(9). 911-923. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2017.2161.

20. Martel M.M., Eisenlohr-Moul T., Roberts B. Interactive effects of ovarian steroid hormones on alcohol use and binge drinking across the menstrual cycle. *Journal of abnormal psychology*. 2017. 126(8). 1104-1113. doi: 10.1037/abn0000304.

21. Peltier M.R., Verplaetse T.L., Mineur Y.S. et al. Sex differences in stress-related alcohol use. *Neurobiology of Stress*. 2019. 10(1). 100149. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100149.

Отримано/Received 26.02.2021

Рецензовано/Revised 23.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 06.04.2021 ■

Information about authors

N.V. Pasyechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>.

O.O. Chukur, assistant at the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: chukur@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/00000002-9371-2220>.

A.O. Bob, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: bob@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1435-8233>.

A.S. Sverstiuk, Professor at the Medical Informatics Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: sverstyuk@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8644-0776>.

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

Information about funding. The work was performed within the scientific research work of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine "Comorbid conditions in the clinic of internal medicine and family doctor's practice: predictors of development, early diagnosis, prevention and treatment" (state registration number 0113U001244), without special funding.

Authors' contribution: N.V. Pasyechko — collection of materials, editing; O.O. Chukur — analysis of the received data, writing of the text; A.O. Bob — concept and design of research, analysis of literature; A.S. Sverstiuk — statistical processing of materials.

N.V. Pasyechko, O.O. Chukur, A.O. Bob, A.S. Sverstiuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Predicting the risk of severe menopausal syndrome in perimenopausal women with hypothyroidism

Abstract. Background. Every year the number of menopausal women increases. At this age, the prevalence of hypothyroidism (HT) reaches its peak. The problem of menopausal syndrome (MS) is relevant for patients with HT, concomitant endocrine disorders create a background for combination with dyshormonal factors. The purpose of the study: to propose an approach to predicting the risk of severe MS in perimenopausal women with HT according to the developed algorithm and mathematical model. **Materials and methods.** To predict the development of MS, 146 perimenopausal women with autoimmune HT were surveyed. Using multiple regression analysis, a prognostic model of the risk of severe MS was created. **Results.** Logistic regression analysis revealed the following most significant multicollinear risk factors for MS: smoking, alcohol consumption, adverse environmental conditions, physical activity, history of stress and anxiety, thyroid disease. A correlation matrix with calculation of regression

coefficients and coefficient of determination was constructed, a mathematical model was created to determine the risk factor for the progression of MS. The predicted value of the risk factor for severe MS with a high degree of probability was determined in 72 (49.32 %) women, with an average probability — in 58 (39.73 %), and with a low probability — in 16 women (10.95 %) with HT. The correspondence of the predicted results with the theoretically expected ones in the high-risk group was recorded in 104.37 %, in the average-risk — in 94.73 %, and in the low-risk — in 89.65 % of cases. **Conclusions.** The developed algorithm and mathematical model for predicting severe MS on the background of HT are highly informative and allow determining in advance the group of women at high risk of severe MS for the timely implementation of appropriate preventive measures.

Keywords: menopausal syndrome; women; hypothyroidism; prediction; mathematical model

UDC 618.19-006.6-078.33-091.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232652>

Gulhan Duman, Baris Sariakcali

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cumhuriyet University,
Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

Serum WNT-induced secreted protein 1 level as a potential biomarker for thyroid nodules

Abstract. Background. Thyroid nodule (TN) is a common thyroid disease worldwide, and it has increased significantly last decades. Most TNs are usually incidental findings of asymptomatic, benign lesions discovered by imaging modalities performed for reasons unrelated to thyroid diseases. The purpose of this study was to investigate the value of serum WNT-induced secreted protein 1 (WISP1) level as a supporting biomarker to perform differential diagnosis of benign and non-benign thyroid nodules. **Materials and methods.** The study was completed with the 89 patients undergone fine needle aspiration biopsy and 43 controls. The patients were composed of 96 (72.7 %) females and 36 (27.3 %) males. And they were divided into 2 group according to the Bethesda cytological evaluation as Benign (Bethesda 2) and Non-Benign (Bethesda 3–6) groups. Their serum WISP1 levels were measured by an ELISA method. **Results.** There were 58 (43.9 %) patients in Benign (Bethesda 2) and 31 (23.5 %) in non-Benign (Bethesda 3–6) groups. In the contrary nodule size was bigger in the Non-benign group than that benign group ($p = 0.006$). The serum WISP1 level in the Benign (Bethesda 2) group was significantly higher than that in the and Non-Benign (Bethesda 3–6) group, and controls ($p < 0$). The difference between benign and non-benign group accordingly to their echogenicity was significant ($p < 0.05$). In benign group there was 76.9 % mixed echoic nodules, 76.7 % isoechoic nodules 68.4 % isohypoechoic nodules and 35.7 % hypoechoic nodules. In the non-benign group, the highest hypoechoic echo (64.3 %), the least mixed echo (23.1 %), while in the benign group, the most mixed echo (76.9 %), the least hypoechoic echo (35.7 %) was present. There was no relation between WISP1 levels and echogenicity with Kruskal-Wallis H test. **Conclusions.** According to the preliminary results of current study, addition of serum WISP1 measurement to the differential diagnostic work-up of thyroid nodules patients may provide supportive information. In thyroid nodules patients with Benign (Bethesda 2) category of cytological evaluation, a higher level of serum WISP1 may support cytological diagnosis.

Keywords: thyroid nodule; thyroid ultrasonography; fine-needle aspiration biopsy; WISP1

Introduction

Thyroid nodule (TN) is a common thyroid disease worldwide, and it has increased significantly last decades [1]. Most TNs are usually incidental findings of asymptomatic, benign lesions discovered by imaging modalities performed for reasons unrelated to thyroid diseases. Thyroid nodules are detected clinically in 5 % of females and in 1 % of males in non-endemic areas. Thyroid malignancy can be detected

in up to 15 % of these nodules due to gaining malignancy [2, 3] therefore, the thyroid surgeon is dependent on diagnostic studies to decide when surgery is necessary [4].

In order to further evaluate these nodules, fine-needle aspiration (FNA) is widely accepted as the primary diagnostic tool for the evaluation of TNs owing to its simplicity, safety, and cost-effectiveness [5]. FNA biopsy (FNAB) remains to be mandatory and valuable method used in the

evaluation of TNs, but it is still not sufficient as a standard process. Many studies have shown high rate of FNAB specificity (86–100 %) and sensitivity (93–100 %), as well as low rate of false-negative results (3–6 %) [2, 6]. The quality and quantity FNAB applied has been maximized according to the Bethesda cytological evaluation system. A preoperative FNAB should provide all clinical data that can shape the best and appropriate individual treatment for each patient. Yet, the precisely differentiating benign and malignant nodules is crucial and directly related to an accurate management [2, 7].

With technological advancements, diagnostic capabilities of ultrasonography (US) are considerably increased during diagnostic and follow-up procedures as well as guidance during FNAB. Despite the wide application of FNA, the diagnostic yield is limited to 80 to 99 %. Undetermined cytological results always result in confusion and the use of repeated FNA after a non-diagnostic result is still questionable [8, 9]. There is a need for new diagnostic tools to reduce unsatisfactory diagnostic results. Within this context, there is a need for the development of a clinically meaningful diagnostic biomarkers to obtain additional clinical data useful for differential diagnosis of TNs without higher cost and increased risk for patients.

Various molecular tests are used to determine whether patients with thyroid nodules that result in indeterminate FNA have cancer. B-Raf proto-oncogene (BRAF), Rat sarcoma viral (RAS) include KRAS, HRAS, NRAS point mutations and ret proto-oncogene (RET/PTC), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PAX8/PPAR γ) rearrangements are the most commonly used molecular panels for this purpose. These molecular tests increase the diagnostic power of FNA and thus help to learn more about the biological behavior of the tumor preoperatively [10]. However, no relationship was found between BRAF-V600E KRAS, NRAS mutations in the study conducted by O.İ. Özdamar et al. in thyroid cancer patients with Hashimoto's disease [11].

Because molecular tests are not easy to access, expensive and patients are not willing to use an invasive method such as biopsy, the search for biomarkers that can be easily detected in serum has recently become popular. For this purpose, many biomarkers such as circulating miRNAs, platelets, serum calprotectin, matrix metalloproteinase (MMP), Midkine pleiotropic growth factor, vascular adhesion protein 1 (VAP-1), galectin-3 and interleukins (IL-6, 8, 10) etc. have been investigated to distinguish benign and malignant nodules [12].

Up to now, there is no reliable biomarker used to get information about nature of TNs. Among the potential signal transduction growth factors, Wnt inducible signaling pathway protein 1 (WISP1), defined also Cellular Communication Network (CCN4), is a member of the connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed family. It is one of the secreted extracellular matrix proteins in the extracellular matrix and has many cellular functions in a highly tissue-specific manner, from cell survival to proliferation. Interestingly, elevated WISP1 expression has also

been observed in a variety of cancers such as gastric, colon, lung, liver, and breast cancers and melanoma further confirmed the role of WISP1 in carcinogenesis [13–15].

We hypothesized that WISP1 could be involved in the development of thyroid tumors and investigated the value of serum WISP1 in patients undergone FNAB followed by Bethesda cytological evaluation. As far as we know, no previous study has evaluated the association of serum WISP1 value with Bethesda cytology criteria of TN patients. The objective of this study was to search the value of serum WISP1 level as a supporting biomarker to perform diagnostic work-up of benign and malignant TNs.

Materials and Methods

Patients

The Human Research Ethics Committee of our institution (Registry No: 2019-02/06) approved this study. All patients provided their informed consent before diagnostic procedures. Ultrasound guided FNAB was conducted according to relevant guidelines and regulations. Fine-needle aspiration biopsy accompanied by US was applied to eligible patients with normal TSH who applied to our department for the evaluation of thyroid nodules between January 2019 and July 2019. The patients with diabetes mellitus, obesity (body mass index ≥ 30), chronic kidney disease, chronic heart disease, chronic liver disease, rheumatological disease, cancer and smoking were excluded from the study. The control group included people who applied to find out if they had nodules, but no nodules were detected. The control group also did not have any chronic diseases or habits mentioned above.

Briefly, FNAB was performed using a 27-gauge needle and a 20-ml syringe under US guidance for all nodules bigger than 1 cm and nodules smaller than or equal to 1 cm with at least one suspicious US finding. FNAB samples were arranged as smears after air-dried.

Cytological evaluation of FNAB specimens was conducted in accordance with the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology in 2008 [7]. There are six groups according to cytological classification: Bethesda 1, non-diagnostic; Bethesda 2, Benign; Bethesda 3, Atypical of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance; Bethesda 4, Follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm; Bethesda 5, Suspicious for malignancy; and Bethesda 6, Malignant [16]. In this study, cytology data were presented in the following subsets: Benign (Bethesda 2), non-benign (Bethesda 3–6).

Measurement of WISP1

After overnight fasting, blood samples were collected from all participants into red top tubes (Becton Dickinson, Oxford, UK). Samples were taken on the day of admission to the hospital. The serum sample tubes were allowed to clot before centrifugation. After centrifugation at 4 °C for 15 min at 3.500 rpm, the serum was aliquoted and immediately frozen at –40 °C.

Serum WISP1 levels measured by Abbkine ELISA kit (China). According to the ELISA kit procedure, the fol-

lowing operations were carried out respectively: standard working solutions were prepared in 5 Eppendorf tubes with concentrations of 480, 240, 120, 60, 30, 15 picograms per milliliter (pg/mL), respectively. 50 μ L standards were added to the ELISA plate and 40 μ L sample diluent was added to the remaining parts. Ten μ L samples were added to the wells with sample diluents. Plate was covered and incubated at 37 °C for 45 min. Plate was washed 5 times with washing solution. Then 50 μ L of HRP-conjugate was added to all wells and then it was placed at 37 °C for 30 min. Plate was washed 5 times with washing solution and 50 μ L chromogen solution A and 50 μ L chromogen solution B was added. It was incubated for 15 min at 37 °C, protected from light. 50 μ L of stop solution was added to each well. Absorbance values were read at 450 nm. Concentrations of samples were calculated according to the absorbance values of the standards, the amount of WISP1 was calculated in pg/mL.

Statistical analysis

SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) package statistics program was used to analyze the data obtained in the study. Before the analysis and evaluations, the compatibility of the obtained data with the normal distribution was tested by performing Histogram and One Sample Kolmogorow-Smirnow test, and it was observed that the data did not have a normal dis-

tribution feature. For this reason, besides the frequency distributions, non-parametric tests (Chi-Square, Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis tests) were used. ROC analysis was used to determine the cut-off point to predict benign and non-benign nodules with WISP1 levels. A p value of < 0.05 accepted as statistically significant.

Results

The study was completed with the 89 patients undergone FNAB and 43 controls. The patients were composed of 96 (72.7 %) females and 36 (27.3 %) males. The controls consisted of 28 (65.1 %) females and 15 (34.9 %) males. We divided the patient Benign (Bethesda 2) and Non-Benign (Bethesda 3–6) groups according to the FNAB results. Benign group consisted of 58 (43.9 %) and non-benign group consisted of 31 (23.5 %) patients. There was no difference in terms of age and sex among Benign, non-Benign and Control groups. Selected demographic characteristics of patients undergone FNAB were presented in table 1.

According to WISP1 levels, there is statistically significant difference between benign and non-benign groups. Mean WISP1 level in Benign group is 302.165 ± 88.760 , 197.295 ± 48.970 pg/mL in non-Benign group and 234.12 ± 41.39 pg/mL in control group. In the Benign group, the mean level of WISP1 level in women is 286.40 ± 143.73 and 317.93 ± 33.79 pg/mL in men. In the non-Benign

Table 1. Demographic characteristic of the participants

Parameters			Group			χ^2	sd	p
			Control	Benign	Non-Benign			
Sex	Female	n	28	46	22	2.571	2	0.276
		%	29.2	47.9	22.9			
	Male	n	15	12	9			
		%	41.7	33.3	25.0			
Age	20–35	n	9	6	6	5.838	6	0.442
		%	42.9	28.6	28.6			
	36–50	n	17	21	7			
		%	37.8	46.7	15.6			
	51–65	n	9	19	12			
		%	22.5	47.5	30.0			
	66+	n	8	12	6			
		%	30.8	46.2	23.1			

Table 2. WISP1 levels according benign and non-benign groups

Sex	Variable	n	Mean	Mean Rank	SS	KW	p
Female	Control	28	234.12	41.93	173.22	12.931	0.002*
	Benign	46	286.40	58.86	143.73		
	Non-Benign	22	185.70	35.20	743.69		
Male	Control	15	274.05	16.7	52.61	5.014	0.082
	Benign	12	317.93	23.88	33.79		
	Non-Benign	9	208.00	14.22	18.67		

Note: * — $p < 0.05$.

group, the average level of WISP1 is 185.81 ± 76.19 in women and 208.78 ± 21.15 pg/mL in men. While WISP1 level is higher in benign group, it's lower in non-benign group ($p = 0$). This significant difference between benign and non-benign groups is related to the higher WISP1 level in women. In addition, in the ROC analysis, WISP1 cutoff value was found to be 231.24 pg/mL with 73 % sensitivity, 63 % sensitivity and 69 % accuracy respectively. Patients with WISP1 levels above 231.24 pg/mL are more likely to be benign than non-benign. Although WISP1 levels were higher in men in group benign, it was not statistically significant. Mann Whitney U test results used to analyze whether the test results of the patients participating in the study show a significant difference according to the WISP1 levels are given in table 2. Figure 1 depicts the serum WISP1 levels of patients with TNs categorized as Benign (Bethesda 2) and Non-Benign (Bethesda 3–6) groups and controls.

There is a statistically significant difference in Thyroid Stimulating hormone (TSH) levels in patients Benign and non-Benign groups ($p < 0.05$). Mean TSH level in non-Benign group is 2.5 IU/ μ IU/mL and 1.9 in Benign group. Accordingly, while TSH level is significantly lower in benign group than in non-benign group ($p = 0.048$) (table 3).

There is significant difference in nodule size and nodule count between benign and non-benign groups ($p < 0.006$). The average nodule size in Non–Benign group is 22.92 ± 16.74 mm and 18.57 ± 7.60 mm in Benign group. The size of nodule significantly smaller in benign group than the non-benign one. Similarly, the count of nodules also shows a statistically significant difference between benign and non-benign groups ($p < 0.006$). While nodule numbers in Benign group is 2.64 ± 1.77 , it is 1.92 ± 1.95 in Non-Benign group. The nodule number is higher in benign group than in the non-benign group (table 4). There is no relationship between nodule number and nodule size with WISP1 levels in Sperman Rho test.

The difference between benign and non-benign group accordingly to their echogenicity was significant ($p < 0.05$). In benign group there was 76.9 % mixed echoic nodules, 76.7 % isoechoic nodules 68.4 % isohypoechoic nodules and 35.7 % hypoechoic nodules. In the non-benign group, the highest hypoechoic echo (64.3 %), the least mixed echo (23.1 %), while in the benign group, the most mixed echo (76.9 %), the least hypoechoic echo (35.7 %) was present (table 5). There was no relation between WISP1 levels and echogenicity with Kruskal-Wallis H test.

Table 3. TSH levels in Benign and Non-Benign Groups

Variable		Mean	Mean rank	SS	Z	p
TSH Levels	Non-benign	2.50	46.88	1.51	-1.976	0.048
	Benign	1.91	36.02	165		

Note: Whether the variables show the first distribution or not has been tested; Skewness values were not found between -1.5 and +1.5 (-1.53/0.16) and it was accepted that there was no first distribution (Tabachnick and Fidell, 2013).

Table 4. Nodule Size and Nodule Count in Benign and Non-Benign Nodules

Variable		n	Mean	Mean rank	SS	Z	p
Nodule Size	Non-benign	25	22.92	39.44	16.74	-2.769	0.006
	Benign	53	18.57	39.53	7.60		
Nodule Count	Non-benign	24	1.92	28.96	1.95	-2.769	0.006
	Benign	53	2.64	43.55	1.77		

Table 5. The Relationship Echogenicity with Benign and Non-Benign Groups

Parametres			Groups		Total
			Non-benign	Benign	
Echogenicity	Mixed echoic	n	3	10	13
		%	23.1	76.9	100.0
	Isoechoic	n	7	23	30
		%	23.3	76.7	100.0
	Isohypoechoic	n	6	13	19
		%	31.6	68.4	100.0
	Hypoechoic	n	9	5	14
		%	64.3	35.7	100.0
	Total	n	25	51	76
		%	32.9	67.1	100.0

Notes: $p = 0.044$, $\chi^2 = 8.075$, $df: 3$.

Discussion

To the best of our knowledge, current study is the first evaluation of diagnostic value of serum WISP1 in TN patients. The study was completed with the 89 patients undergone FNAB and 43 controls. We divided the patient and groups according to the FNAB results. The patients with Benign (Bethesda 2) category possessed meaningfully higher levels of serum WISP1 compared to that of the controls and Non-Benign (Bethesda 3–6) patients.

During diagnostic work-up of TNs, with US examination, to determine nature of the TN as benign or malign is not easy in many clinical conditions before decision to surgical intervention. Need for surgical intervention of TN is considerably decreased in last decades after successfully performed FNAB; however, yet it is not clear how to manage long-term follow-up of these patients. One of the important concerns during this follow-up is the possibility of benign to malignant transformation that is a subject of research recently [17]. For shedding light on this subject, Arora et al. conducted a retrospective study investigating the status benign to malignant transformation of thyroid tumors [17]. They noted that the review of our their 10-year experience with thyroid tumors including also screening of some cytological and molecular tumor markers revealed that the rate benign to malignant transformation of thyroid tumors was 2 % in their series.

Generally, FNAB is recommended for TNs of 10 mm or larger in diameter, presenting with a high- or intermediate-suspicion pattern on ultrasonography; TNs 15 mm or larger in diameter, showing a low-suspicion pattern on ultrasonography; and TNs 20 mm or larger in diameter, presenting with a very-low-suspicion pattern on ultrasonography. During first evaluation, TNs considered to be suspicious by medical history or ultrasonographic characteristics should be considered for FNAB when their size is less than 10 mm in diameter [5, 18].

For the appropriate management of patients with TNs, US and FNAB are accepted as the most useful diagnostic modalities. The possibility of malignancy increases significantly with the higher Bethesda rating [19]. Hence, it is useful for the clinicians to be able to predict the possibility of the cytology results. The large-scale use of FNAB in TN patients during surgical evaluation has resulted in an increase in malignant types of specimens as revealed after thyroidectomies by more than 50 %, and additionally, the number of TN patient's undergone surgery has decreased by 50 % [2].

An identification of malignancy in TNs can reduce missed diagnosis and delayed management, avoiding also surgery for benign TNs, thus decreasing the physical and psychological burden of malignancy. Within this context, since the features of atypical benign and malignant TNs may overlap on routine US [20]. We need new diagnostic modalities to improve our diagnostic capabilities. A relationship with malignancy was found if the level of midline pleotropic growth factor used to distinguish benign and malignant nodules was higher than 323.12 pg/mL, its sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy rates of 75.70, 75.00, and 75.31 %, respectively [21]. In another study performed

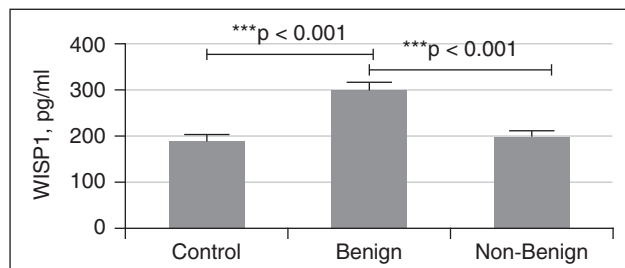


Figure 1. Serum WISP1 levels of patients with TNs categorized as Benign, Non-Benign (Bethesda 3–6) and controls. Serum WISP1 level of patients in Benign group was significantly higher than that in the Non-Benign and control groups ($p < 0.001$)

with vascular adhesion protein-1 (VAP-1), the cutoff was found to be 456.6 ng/mL and it was found that the VAP-1 level was lower in patients with thyroid cancer than in healthy individuals without benign nodules with a specificity of 77.4 % and a sensitivity of 66.7 % respectively [22].

Similar to the VAP-1 study mentioned above, we found that WISP1 levels were significantly lower in the non-benign group compared to the benign group in our study. Patients with WISP1 levels above 231.24 pg/mL are more likely to be benign than non-benign with 73 % sensitivity, 63 % sensitivity and 69 % accuracy respectively. Therefore, we speculated that if the basal levels of WISP1 levels are known in the benign and non-benign groups, the change of these levels in the future may be a sign of malignant transformation.

It is clear, that evaluation of the thyroid FNABs with the Bethesda cytological evaluation system increases the reliability of cytological diagnosis. However, the impact of Bethesda application may vary among different institutions. Clinicians need to consider the malignancy rate in the Bethesda categories in their hospitals to increase the accuracy of their investigation and decision in the TN patients [23].

According to the results of the study of D.A. Kleiman et al. the authors suggested that decisions about need of FNAB may be based on the presence of suspicious US findings in order to exclude or confirm malignancy [24]. They found that US findings that were significantly associated with malignant diagnosis were microcalcifications, irregular shape, irregular margins and hypoechogenicity of a nodule. They noted that even for smaller nodules of 10 mm with high suspicious pattern, FNAB need to be considered [24]. The US features of TNs in the patients in our study was found somewhat in accordance with those results, although the numbers of patients with these features did not allowed the performance of statistical comparisons.

If the FNAB contains at least six groups that produce ten preserved follicular epithelium cells, accepted as sufficient [7]. Bethesda category 1 cytology results from inadequate sample collection with FNAB and is about 1.8–23.6 % of FNAB results. In many studies, FNAB has shown its sensitivity and specificity to prevent unnecessary surgical procedures, but the technique and the nature of the lesion are very important for an adequate sample. Adequate sample aspiration from sclerotic, calcific and cystic lesions is not an easy procedure [6, 16].

We think that adding a biomarker such as serum WISP1 giving information about benign or malign nature of TNs may be helpful to reach a decision about a second FNAB.

WISP1 gene expression has been shown to be rearranged in diseases such as cancer, diabetic nephropathy, retinopathy and fibrotic diseases. WISP1 is stimulated by the pathway of WINT-1 and B-catenin thus contributes to tumorigenesis [25, 26]. Many studies have demonstrated that WISP1 is related to different kind of tumor development. WISP1 performs its effect using many signal paths, some of these are those mitogen-activated protein kinase (MAPK), protein kinase B (Akt), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), Jun N-terminal kinase (JNK), caspases, forkhead transcription factors, sirtuins, c-myc oncogene, glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β), β -catenin, mammalian target of rapamycin (mTOR) and microRNAs (miRNAs). Through these signal pathways, WISP1 can affect and change the route of cell death programs such as autophagy and apoptosis to protect cytoprotection and tissue repair [27].

Excess gene expression of WISP1 regulates cell adhesion of colon cancer and contributes to poor prognosis. WISP1 worsens the course of oral squamous cell carcinoma through angiogenesis. In esophageal squamous cell carcinoma, WISP1 elevation plays a role as a marker of poor prognosis and a regulator of tumor cell radio-sensitivity. These studies vigorously suggest that WISP1 plays an important role in tumor development of various tumors and might be use a target molecule of tumor therapy [28]. WISP1 coordinates cell proliferation, apoptosis, migration, invasion, and chemotherapeutic resistance of glioblastoma [29].

High levels of WISP1 are associated with poor prognosis in breast, esophageal and rectal cancers, while in melanoma predicts poor outcome at low WISP1 levels [30–33]. In addition, L.L. Soon et al. demonstrated that overexpression of WISP1 in lung cancer inhibits metastasis, *in vitro* invasion, and motility through Rac regulatory activation [34].

The mouse fibroblast which have over-expressed WISP1, could not form colonies on the soft agar, but when it was injected into the mouse it formed tumors. This suggested that positive paracrine interaction is necessary for tumor development and progression [21]. On the contrary, the fact that H. Shao et al. shown WISP1 is lower in the melanoma cells and fibroblasts activated by melanoma than the fibroblasts in the surrounding tissue suggested the negative paracrine regulatory effect [33]. The crosstalk between tumor cells and the tumor stroma has a considerable effect on tumor progression. Tumor release some growth factors and proteases that will stimulate stromal cells in the surrounding tissues to create a suitable environment for tumor cell progression [35]. This activated carcinoma-associated fibroblasts (CAFs), secrete extracellular matrix proteins and matrix degrading enzymes to regulate microenvironment [35].

In colon cancer and in breast cancer WISP1 is upregulated in CAFs more than in fibroblasts at the adjacent normal tissue [36, 37]. In many cancers WISP1 is accumulated in the tumor stroma which around the cancer cells [22, 36–39]. In an experimental animal study, it has been shown that

serum and tissue WISP1 levels are high in the early stages of prostate cancer, and the severity of the disease increases with the decrease in tissue and serum WISP1 levels. These studies suggested that WISP1 can be used as a tumor marker such as Prostate Specific Antigen (PSA) [33].

As a result, WISP1 is a dual-acting molecule with an oncogenic effect in some tumors and suppressor in others [40]. Low levels in melanoma increased tumor progression [33], while high levels in lung and prostate cancer suppressed invasion and metastasis [40]. Similar to these cancers, low WISP1 levels were found to be associated with non-benignity in our study.

Although this study has some limitations, whether WISP1, which is used as a follow-up parameter in some malignant cancers, can be used in the follow-up of benign TNs needs to be considered. For this purpose, larger-scale prospective studies are needed to suggest that WISP1 can be used as a diagnostic tool for identifying TNs as benign or malignant. Since recently have revealed a stable and marked rise in the occurrence of thyroid cancer worldwide, the need for biomarkers that may be useful for primary diagnosis and follow-up of TNs in addition to the skilled aspiration, skilled cytological interpretation and rational analysis of cytological and clinical data.

Conclusions

Nowadays, transformation mechanism from benign nodule to malignant nodule and affecting factors remain elusive. WISP1 may serve as a potential molecular biomarker for TNs. According to the preliminary results of current study, addition of serum WISP1 measurement to the differential diagnostic work-up of TN patients may provide supportive information. In TN patients with Bethesda 2 category of cytological evaluation, a higher level of serum WISP1 may support cytological diagnosis and long-term follow up. In TN patients with other Bethesda categories of cytological evaluation, a low level of serum WISP1 may support cytological diagnosis. Further studies need to be performed to determine the predictive value of serum WISP1 as a candidate biomarker to differentiate benign and malignant TNs according to their final diagnosis after surgery.

Acknowledgement. We would like to thank Assoc. Prof. Halef Okan Dogan for running and evaluating WISP1 Elisa kits.

References

1. Al Dawish M.A., Robert A.A., Muna A., Eyad A., Al Ghamdi A., Al Hajeri K., Thabet M.A., Braham R. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A three-year study at a tertiary care referral center in Saudi Arabia. *World J. Clin. Oncol.* 2017. 8(2). 151-157. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.151.
2. Janczak D., Pawlowski W., Dorobisz T., Janczak D., Dorobisz K., Leśniak M., Ziomek A., Chabowski M. An evaluation of the diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients operated for a thyroid nodular goiter. *Onco Targets Ther.* 2016. 9. 5819-5823. doi: 10.2147/OTT.S111275.

3. Diana S.D., Hossein G. *Epidemiology of thyroid nodules. Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008. 22(6). 901-911. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019.
4. Bomeli S.R., LeBeau S.O., Ferris R.L. *Evaluation of a thyroid nodule. Otolaryngol Clin. North Am.* 2010. 43(2). 229-238. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.002.
5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F. et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid.* 2016. 26(1). 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
6. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. *Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer.* 2007. 111(5). 306-315. doi: 10.1002/cncr.22955.
7. Baloch Z.W., LiVolsi V.A., Asa S.L., Rosai J., Merino M.J., Randolph G., Vielh P. et al. *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn. Cytopathol.* 2008. 36(6). 425-437. doi: 10.1002/dc.20830.
8. Meko J.B., Norton J.A. *Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. Surgery.* 1995. 118. 996-1003. doi: 10.1016/S0039-6060(05)80105-9.
9. Shin J.J., Caragacianu D., Randolph G.W. *Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. Laryngoscope.* 2015. 125(1). 263-272. doi: 10.1002/lary.24784.
10. Hsiao S.J., Nikiforov Y.E. *Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. Endocr. Relat. Cancer.* 2014. 21(5). 301-313. doi: 10.1530/ERC-14-0166.
11. Özdamar O.İ., Acar G.Ö., Özen F., Zengininet T. *Assessment of BRAF V600E, KRAS, NRAS and EGFR mutations in Papillary Thyroid Carcinoma and Hashimoto Thyroiditis. Clinical Research. ENT Updates* 2020. 10(2). 300-305. doi: 10.32448/entupdates.711666.
12. Wang W., Chang J., Jia B., Liu J. *The Blood Biomarkers of Thyroid Cancer. Cancer Manag. Res.* 2020. 12. 5431-5438. doi: 10.2147/CMAR.S261170.
13. Chiang K.C., Yeh C.N., Chung L.C. et al. *WNT-1 inducible signaling pathway protein-1 enhances growth and tumorigenesis in human breast cancer. Sci. Rep.* 2015. 5. 8686. doi: 10.1038/srep08686.
14. Deng W., Fernandez A., McLaughlin S.L., Klinke D.J. 2nd. *WNT1-inducible signaling pathway protein 1 (WISP1/CCN4) stimulates melanoma invasion and metastasis by promoting the epithelial-mesenchymal transition. J. Biol. Chem.* 2019. 294(14). 5261-5280. doi: 10.1074/jbc.RA118.006122.
15. Jia S., Qu T., Feng M. et al. *Association of Wnt1-inducible signaling pathway protein-1 with the proliferation, migration and invasion in gastric cancer cells. Tumour Biol.* 2017. 39(6). 1010428317699755. doi: 10.1177/1010428317699755.
16. Evranos B., Polat S.B., Baser H., Ozdemir D., Kilicarslan A., Yalcin A., Ersoy R., Cakir B. *Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Cytopathology.* 2017. 28(4). 259-267. doi: 10.1111/cyt.12384.
17. Arora N., Scognamiglio T., Zhu B., Fahey T.J. 3rd. *Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review. World J. Surg.* 2008. 32(7). 1237-1246. doi: 10.1007/s00268-008-9484-1.
18. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TI-RADS. Eur. Thyroid J.* 2017. 6(5). 225-237. doi: 10.1159/000478927.
19. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., Mazzucchelli L., Baloch Z.W. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol.* 2012. 56(4). 333-339. doi: 10.1159/000339959.
20. Ha E.J., Baek J.H., Na D.G. *Risk Stratification of Thyroid Nodules on Ultrasonography: Current Status and Perspectives. Thyroid.* 2017. 27(12). 1463-1468. doi: 10.1089/thy.2016.0654.
21. Meng Z., Tan J., Zhang G. et al. *Evaluation of serum midkine as a biomarker in differentiated thyroid cancer. Life Sci.* 2015. 130. 18-24. doi: 10.1016/j.lfs.2015.02.028.
22. Hu Z., Zhao P., Zhang K., Zang L., Liao H., Ma W. *Evaluation of Serum Vascular Adhesion Protein-1 as a Potential Biomarker in Thyroid Cancer. Int. J. Endocrinol.* 2016. 2016. 1-7. doi: 10.1155/2016/6312529.
23. Edmund S. Cibas and Syed Z. Ali. *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid.* 2017. 27(11). doi: 10.1089/thy.2017.0500.
24. Kleiman D.A., Beninato T., Soni A., Shou Y., Zarnegar R., Fahey T.J. 3rd. *Does bethesda category predict aggressive features in malignant thyroid nodules? Ann. Surg. Oncol.* 2013. 20(11). 3484-3490. doi: 10.1245/s10434-013-3076-5.
25. Pennica D., Swanson T.A., Welsh J.W. et al. *WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors. Proc. Natl Acad. Sci USA.* 1998. 95(25). 14717-14722. doi: 10.1073/pnas.95.25.14717.
26. Xu L., Corcoran R.B., Welsh J.W., Pennica D., Levine A.J. *WISP1 is a Wnt-1- and beta-catenin-responsive oncogene. Genes. Dev.* 2000. 14(5). 585-595. PMID: 10716946.
27. Kenneth M. *WISP1: Clinical Insights for a Proliferative and Restorative Member of the CCN Family. Curr. Neurovasc. Res.* 2014. 11(4). 378-389. doi: 10.2174/1567202611666140912115107.142-146.
28. Gurbuz I., Chiquet-Ehrismann R. *CCN4/WISP1 (WNT1 inducible signaling pathway protein 1): a focus on its role in cancer. Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015. 62. 142-146. doi: 10.1016/j.biocel.2015.03.007.
29. Jianghong W., Ziwen L., Hong C., Chunyan D., Xiaowen L. *Identification of WISP1 as a novel oncogene in glioblastoma. Oncotarget.* 2015. 7(31). 49834-49847. doi: 10.18632/oncotarget.10486.
30. Taghavi A., Akbari M.E., Hashemi-Bahremani M., Nafissi N., Khalilnezhad A., Poorhosseini S.M., Hashemi-Gorji F., Yassaee V.R. *Gene expression profiling of the 8q22-24 position in human breast cancer: TSPYL5, MTDH, ATAD2 and CCNE2 genes are implicated in oncogenesis, while WISP1 and EXT1 genes may predict a risk of metastasis. Oncol. Lett.* 2016. 12(5). 3845-3855. doi: 10.3892/ol.2016.5218.
31. Nagai Y., Watanabe M., Ishikawa S., Karashima R., Kurashige J., Iwagami S., Iwatsuki M. et al. *Clinical significance of Wnt-induced secreted protein-1 (WISP1/CCN4) in esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Res.* 2011. 31(3). 991-997. PMID: 21498727.

32. Davies S.R., Davies M.L., Sanders A., Parr C., Torkington J., Jiang W.G. Differential expression of the CCN family member WISP1, WISP-2 and WISP-3 in human colorectal cancer and the prognostic implications. *Int. J. Oncol.* 2010. 36. 1129-1136. doi: 10.3892/ijo_00000595.
33. Shao H., Cai L., Grichnik J.M., Livingstone A.S., Velazquez O.C., Liu Z.J. Activation of Notch1 signaling in stromal fibroblasts inhibits melanoma growth by upregulating WISP1. *Oncogene.* 2011. 30. 4316-4326. doi: 10.1038/onc.2011.142.
34. Soon L.L., Yie T.-A., Shvarts A., Levine A.J., Su F., Tehou-Wong K.-M. Overexpression of WISP1 Down-regulated Motility and Invasion of Lung Cancer Cells through Inhibition of Rac Activation. *J. Biol. Chem.* 2003. 278(13). 11465-11470. doi: 10.1074/jbc.M210945200.
35. Mueller M.M., Fusenig N.E. Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2004. 4(11). 839-849. doi: 10.1038/nrc1477. PMID: 15516957.
36. Rupp C., Scherzer M., Rudisch A. et al. IGFBP7, a novel tumor stroma marker, with growth-promoting effects in colon cancer through a paracrine tumor–stroma interaction. *Oncogene.* 2015. 34. 815-825. doi: 10.1038/onc.2014.18.
37. Bauer M., Su G., Casper C., He R., Rehrauer W., Friedl A. Heterogeneity of gene expression in stromal fibroblasts of human breast carcinomas and normal breast. *Oncogene.* 2010. 29. 1732-1740. doi: 10.1038/onc.2009.463.
38. Tanaka S., Sugimachi K., Kameyama T., Maehara S., Shirabe K., Shimada M., Wands J.R., Maehara Y. Human WISP1v, a member of the CCN family, is associated with invasive cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2003. 37(5). 1122-1129. doi: 10.1053/jhep.2003.50187.
39. Ono M., Inkson C.A., Sonn R., Kiltz T.M., de Castro L.F., Maeda A., Fisher L.W. et al. WISP1/CCN4: a potential target for inhibiting prostate cancer growth and spread to bone. *PLoS One.* 2013. 8(8). e71709. doi: 10.1371/journal.pone.0071709.
40. Feng M., Jia S. Dual effect of WISP1 in diverse pathological processes. *Chinese J. Cancer Res.* 2016. 28(6). 553-560. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.01.

Отримано/Received 02.03.2021

Рецензовано/Revised 25.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.04.2021 ■

Information about authors

Dr. Gulhan Duman, MD, Assistant Professor, Division Endocrinology, Department of Internal Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, 58140, Sivas, Turkey; e-mail: gulcavlak@hotmail.com, contact phone: 0 (346) 2191010; fax: 0 (346) 2580000; <https://orcid.org/0000-0002-4057-5701>.

Baris Sariakcali, MD, Assistant Professor, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cumhuriyet University Faculty of Medicine, 58140, Sivas, Turkey; e-mail: drbarisariakcali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5133-1318>.

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

Financial support. The authors declare that this study has received no financial support.

Ethical approval. The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey (Registry No: 2019-02/06). Our research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Authors contributions. GD conceived and designed the experiments. BS helped to gather data. GD wrote the first draft of the manuscript. BS contributed to the writing of the manuscript and agreed with manuscript results and conclusions. GD made critical revisions and approved final version. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Gulhan Duman, Baris Sariakcali

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

Сироватковий рівень WNT-індукованого протеїну 1 як потенційний біомаркер тиреоїдних вузлів

Резюме. Актуальність. Вузли щитоподібної залози — поширені тиреоїдні захворювання у всьому світі, та їх частота значно зросла за останні десятиліття. Більшість тиреоїдних вузлів зазвичай випадково діагностуються як безсимптомні доброякісні утворення, виявлені методами візуалізації, проведеними з причин, не пов'язаних із захворюваннями щитоподібної залози. **Метою** даного дослідження було встановити значення рівня WNT-індукованого протеїну 1 (WISP1) у сироватці крові як допоміжного біомаркера для проведення диференціальної діагностики доброякісних та недоброякісних вузлів щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 89 пацієнтів, яким проведено тонкоголково аспіраційну біопсію, та 43 особи контрольної групи. Серед обстежених жінки становили 72,7 % та 27,3 % — чоловіки. Вони були розподілені на дві групи відповідно до цитологічної оцінки Bethesda: доброякісні (Bethesda 2) та недоброякісні (Bethesda 3–6) утворення. Рівень WISP1 у сироватці крові вимірювали методом імуоферментного аналізу. **Результати.** У групі з доброякісними вузлами (Bethesda 2) були 58 (43,9 %) пацієнтів, та 31 (23,5 %) — у групі з недоброякісними (Bethesda 3–6) вузлами. Установлено, що розмір утворень був більшим у групі з недо-

броякісними вузлами, ніж у групі з доброякісними ($p = 0,006$). Рівень WISP1 у сироватці крові в групі хворих із доброякісними вузлами (Bethesda 2) був вірогідно вищим, ніж у групі з недоброякісними утвореннями (Bethesda 3–6) та осіб контрольної групи ($p < 0$). Різниця між хворими з доброякісними та недоброякісними вузлами відповідно до їх ехогенності була значущою ($p < 0,05$). У групі з доброякісними вузлами 76,9 % утворень мали змішану ехогенність, 76,7 % — були ізоехогенними, 68,4 % — ізогіпоехогенними та 35,7 % — гіпоехогенними. У хворих із доброякісними вузлами відзначалися найвища гіпоехогенність (64,3 %) і найменша змішана ехогенність (23,1 %). Не встановлено зв'язку між рівнями WISP1 та ехогенністю за допомогою критерію Kruskal-Wallis. **Висновки.** Згідно з результатами проведеного дослідження, вимірювання WISP1 у сироватці крові дозволяє отримати додаткову інформацію при диференціально-діагностичному аналізі пацієнтів із вузлами щитоподібної залози. Більш високий рівень сироваткового WISP1 дозволяє підтвердити цитологічний діагноз у хворих з доброякісними вузлами щитоподібної залози (Bethesda 2).

Ключові слова: вузли щитоподібної залози; ультразвукова діагностика; тонкоголково аспіраційна біопсія; WISP1

УДК 616.441-008-07-097

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232653>

Сорокман Т.В., Гінгуляк М.Г., Макарова О.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Антитиреоїдні антитіла при екстратиреоїдних автоімунних захворюваннях

Резюме. У цьому огляді узагальнені дані про частоту автоімунних захворювань та висвітлена поширеність антитиреоїдних антитіл при екстратиреоїдних автоімунних захворюваннях. У світі близько 5–7 % населення страждають від того чи іншого типу автоімунних хвороб. Серед шести найчастіших автоімунних захворювань переважають хвороби щитоподібної залози й асоційовані з ними захворювання. Висока поширеність автоімунних захворювань щитоподібної залози викликає питання щодо потенційної ролі антитиреоїдних антитіл у перебігу позатиреоїдних автоімунних захворювань. Вважається, що автоімунні захворювання є результатом взаємодії між тригерами, автоантигенами, генетичною схильністю, порушеннями толерантності автоантигенів і механізмами апоптозу. Серед відомих на сьогодні антитиреоїдних автоантитіл варто виділити антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), а також біспецифічні — АТ-ТГ і АТ-ТПО одночасно. До категорій функціонально значущих автоантитіл, що імітують функцію гормона та провокують розвиток автоімунної патології в результаті зв'язування з рецептором та подальшої стимуляції тиреоцитів, відносяться антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ). Циркулюючі антитіла проти антигенів щитоподібної залози не обмежуються тільки автоімунними захворюваннями щитоподібної залози, але також виявляються при інших автоімунних захворюваннях. Найчастіше при ревматоїдному артриті, цукровому діабеті типу 1 та целіакії. Зв'язок з іншими імунними патологіями додатково підтверджує те, що АТ-ТПО також виявляли в 15 % пацієнтів, які страждали на астму, у 10–29 % пацієнтів з ідіопатичною пурпурою та вітиліго. Поширеність АТ-ТПО трохи вища, ніж АТ-ТГ, а АТ-рТТГ рідко реєструються при нетиреоїдних імунологічних захворюваннях.

Ключові слова: антитиреоїдні антитіла; автоімунні захворювання; щитоподібна залоза; огляд

Серед хвороб людини налічують близько 100 автоімунних захворювань (АІЗ), у той час як число автоімунних реакцій і синдромів може досягати декількох сотень. За поширеністю виділяють часті АІЗ (0,1–1 %), рідкісні (0,01–0,001 % популяції) та дуже рідкісні (0,001 % популяції) [1]. Серед шести найчастіших АІЗ переважають хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) і асоційовані з ними захворювання, такі як вітиліго, автоімунний гастрит, ревматоїдний артрит і псоріаз. Узагальнена поширеність цих шести захворювань не перевищує 5 % популяції [2]. Переважну більшість АІЗ відносять до рідкісних патологій. Дуже рідкісні

АІЗ мають тяжкий перебіг та асоціюються зі смертю хворого (синдром Гудпасчера, катастрофічний антифосфоліпідний синдром, гострі полірадикулоневрити тощо).

Епідеміологія АІЗ залежить від багатьох расових, географічних, національних, кліматичних і культурних чинників. Декілька досліджень з епідеміології АІЗ, проведених упродовж останніх кількох десятиліть, обговорюються в науковій літературі [3–5]. Вирішальним фактором у вивченні поширеності АІЗ є наявність систематизованого та неупередженого джерела даних, репрезентативних для загальної сукупності [6]. Нечис-

ленні дослідження, проведені для загальної популяції, засновані на лабораторному скринінгу і, отже, зосереджуються лише на АІЗ, що виявляються за допомогою лабораторних досліджень [7]. Загальна поширеність АІЗ за нозологічною структурою подана в табл. 1 [8]. У вітчизняній літературі є лише окремі публікації, присвячені вивченню АІЗ, однак вірогідні дані щодо їх поширеності відсутні [9, 10].

Характерною особливістю АІЗ є їх часте поєднання один з одним. Наприклад, синдром Шегрена трапляється при захворюваннях сполучної тканини, ревматоїдному артриті, АІЗ печінки і запальних захворюваннях кишечника. Автоімунний гастрит трапляється при автоімунному тиреоїдиті (АІТ) і ревматоїдному артриті. Для пацієнтів із хворобою Грейвса характерне поєднання з такими АІЗ, як автоімунний гастрит (2,8 %), хвороба Аддісона (0,9 %), вітиліго (2,7 %), ревматоїдний артрит (2,4 %), целіакія (1,4 %). Найчастіше траплялися такі комбінації АІЗ: АІТ + автоімунний гастрит + вітиліго + цукровий діабет типу 1 (2,2 %) та АІТ + автоімунний гастрит + ревматоїдний артрит + цукровий діабет типу 1 (1,9 %) [11]. Список таких поєднань можна продовжувати. На підставі таких поєднань АІЗ між собою виділяють кілька характерних нозологічних кластерів, у кожен із яких входять по декілька форм [11] (табл. 2).

Вважається, що АІЗ є результатом взаємодії між тригерами, автоантигенами, генетичною схильністю, порушеннями толерантності автоантигенів і механі-

мами апоптозу [12–15]. Виділяють дві загальні групи АІЗ: органоспецифічні (автоантитіла реагують з антигенами, специфічними для конкретної тканини) і системні (автоантитіла реагують з антигенами, які є поширеними в організмі), до яких належать дифузні захворювання сполучної тканини. У патогенезі АІЗ надзвичайно велике значення генетичних факторів, таких як гени головного комплексу гістосумісності (МНС), антиген-4-цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4), фактор некрозу пухлини, ген поверхневого антигена CD40, рецептора альфа для інтерлейкіну-2 (ILR2A), лімфоїдної тирозинової фосфатази типу 22 (PTPN22) тощо. Порушення в цих генах, однонуклеотидні заміни, делеції й інші мутації можуть призводити до порушення нормального функціонування ланок імунної системи. При цьому важливо відзначити, що фенотипові прояви подібних генетичних порушень відрізняються в окремих етнічних групах, що зумовлює пошук нових маркерів схильності до АІЗ у конкретних популяціях. Характеристика антитиреоїдних антитіл наведена в табл. 3.

Спектр антитиреоїдних автоантитіл включає родину канонічних автоантитіл (антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО)), комбіновані або біспецифічні автоантитіла до ТГ і ТПО одночасно (АТ-ТГ-ТПО) та родину автоантитіл із функціональним ресурсом (антитіла до рецептора тиреотропного гормону (АТ-рТТГ)), антитіла до протеази [17].

Таблиця 1. Поширеність основних АІЗ [8]

Нозологічна форма	Кількість випадків на 100 000 населення				
	США	Данія	Італія	Канада	Китай
Псоріаз	167,9		939,4	147,4	
Хвороба Грейвса	1119,1	629,1	1125,3	544,4	160
Ревматоїдний артрит	723,3	381,1	552,2		
Тиреоїдит Хашимото	704,5	620,1	1319,1		12,7
Вітиліго	441,2	29,2		123,4	
Автоімунний гастрит	66,6	45,5			
Розсіяний склероз	64,1				
Первинні гломерулонефрити	43,7			46,9	
Системний червоний вовчак	26,2	32,4	81,8	22,9	
Хвороба Берже (IgA-нефропатія)	25,4				11,8
Цукровий діабет 1-го типу	21,21	9,4	46,4	50,1	115,2
Синдром Шегрена	15,8	48,3	31,3		
Міастенія	5,8			2,1	5,2
Дерматоміозит	5,42	23,1	7,8		
Хвороба Аддісона	5,4		3,8		
Первинний біліарний цироз	3,7	12,1	9,4		
Склеродермія	3,7	23,1	7,9		
Автоімунний увеїт	2,1	1,4			
Автоімунний гепатит	1,2	12,4		12,8	3,6

У 55–90 % спостережень антитиреоїдні автоантитіла виявляються як в осіб із порушенням функцій ЩЗ (гіпер- або гіпотиреозом), так і в 3–8 % осіб з еутиреозом. У мінімальній кількості автоантитіла можуть бути присутні і у 2–4 % клінічно здорових осіб. Так, були виявлені АТ-ТПО у 13 % та АТ-ТГ в 11,5 % здорових людей [18].

Залежно від того чи іншого захворювання автоімунної природи поява антитиреоїдних антитіл має специфічну послідовність. При АІТ, наприклад, спочатку утворюються низькоспецифічні та низької імуногенності ранні автоантитіла «попередження» (pre-early). Пізні автоантитіла є високоспецифічними та чинять високоцитотоксичну дію [19]. Із найбільшою частотою антитиреоїдні автоантитіла зустрічаються в моноваріантах. При цьому такі антитіла схильні до групування в серологічних кластерах, що відбивають феномен мультисеропозитивності. Найбільш схильна до утворення кластерів пара АТ-ТГ — АТ-ТПО. При цьому майже в половині випадків відзначена поява серологічного триплета, що складається з АТ-ТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ-ТПО.

До категорій функціонально значущих автоантитіл, що імітують функцію гормона та провокують розвиток автоімунної патології в результаті зв'язування з рецептором та подальшої стимуляції тиреоцитів, відносяться АТ-рТТГ [20–22]. У популяції АТ-рТТГ представлені як ТТГ-стимулюючі автоантитіла, що посилюють секрецію тиреоїдних гормонів, так і ТТГ-блокуючі автоантитіла, що забезпечують активацію рецепторів та участь у розвитку гіпотиреозу та атрофії ЩЗ [23, 24]. Частина антитиреоїдних автоантитіл, що мають функціональний (каталітичний) ресурс (абзими), належать до досконалої нової групи фізіологічно активних сполук із дуальними властивостями, об'єднаними у структуру єдиної функціонально активної молекули [25]. Так, зокрема, АТ-ТГ та АТ-ТПО здатні специфічно розширювати відповідні субстрати, проявляючи вихідну активність класичних протеаз [26]. Також, хоча й рідко, виявляються антитіла проти антигенів ЩЗ, такі як карбоангідраза-2, мегалін, симпортер йодистого натрію та пендрин [27]. Циркулюючі антитіла проти антигенів ЩЗ не обмежуються

Таблиця 2. Нозологічні кластери АІЗ [11]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	+		+									+		+						+
2					+		+									+	+	+		
3	+											+			+				+	+
4					+	+			+		+							+		
5		+				+			+						+				+	
6					+				+		+				+				+	
7																				
8		+				+												+		
9	+			+	+	+		+		+		+		+				+		
10								+	+											
11			+	+		+														
12	+		+						+									+	+	+
13						+		+												
14	+								+		+					+				+
15				+	+															
16																		+		+
17				+	+									+						+
18				+			+											+		
19					+	+					+	+		+	+					
20	+		+			+					+				+		+	+		

Примітки: 1 — псоріаз, 2 — хвороба Грейвса; 3 — ревматоїдний артрит; 4 — тиреоїдит Хашимото; 5 — витиліго; 6 — автоімунний гастрит; 7 — розсіяний склероз; 8 — первинні гломерулонефрити; 9 — системний червоний вовчак; 10 — ІgА-нефропатія; 11 — цукровий діабет 1-го типу; 12 — синдром Шегрена; 13 — міастенія; 14 — дерматоміозит; 15 — хвороба Аддісона; 16 — первинний біліарний цироз; 17 — склеродермія; 18 — автоімунний увеїт; 19 — автоімунний гепатит; 20 — автоімунні захворювання кишечника.

тільки автоімунними захворюваннями ЩЗ, але також виявляються при інших АІЗ (табл. 4).

У дослідженні [28] виявлена поширеність АТ-ТПО у 16 % та АТ-ТГ у 12,3 % хворих на ревматоїдний артрит. 39,6 % пацієнтів із ЦД 1-го типу мали АТ-ТПО та 30 % — АТ-ТГ. В іншому дослідженні повідомляється про варіації від 7 до 40 % для АТ-ТПО і близько 15 % — для АТ-ТГ у хворих на ЦД 1-го типу [29]. Цю відносно високу частоту виявлення антитиреоїдних антитіл у хворих на ЦД не можна пояснити тим фактом, що глікозилювання білка ТГ підвищувало антигенність або імуногенність білка [30].

Про тісну взаємодію між целиакією та автоімунними розладами ЩЗ свідчило зменшення антитиреоїдних антитіл після переходу на безглютенову дієту [31]. За даними S. Mihailova et al. [32], у 44,4 % хворих на ревматоїдний артрит діагностований АІТ, у тому числі: 85,2 % перебували в стані еутиреозу, 11,1 % мали субклінічний гіпотиреоз та в 3,7 % діагностований зоб Хашимото. При обстеженні 66 хворих виявлені антитиреоїдні антитіла у 14 % випадків. Дослідження 66 дітей із ревматоїдним артритом, проведені L. Harel et al. [33], показали кореляцію олігоартикулярного варіанта ревматоїдного артрити з підвищеною частотою пошко-

Таблиця 3. Характеристика різних антитиреоїдних антитіл [16]

Параметр	Антитіла		
	АТ-рТТГ	АТ-ТПО	АТ-ТГ
Розташування АГ	Позаклітинне	Внутрішньоклітинне	Інтрафолікулярне
Доступ ІК до АГ	Без руйнування тканин	Після руйнування тиреоцитів	З руйнуванням тканини і без нього
Тривалість дії АГ	Коротка, низький рівень (нормалізація після лікування)	Тривалий час, проміжні рівні (патологічні рівні при лікуванні)	Тривалий час, високі рівні (патологічні рівні при лікуванні)
Тип антитіл	Олігоклональні, різні епітопи	Поліклональні, один домен	Поліклональні, різні епітопи
Клас антитіл	В основному IgG1, інші підкласи до низького ступеня	IgG1, IgG4 > IgG2, IgG3; низький рівень IgA	IgG1, IgG4 > IgG2, IgG3; низький рівень IgA та IgM (здорові особи)
Вплив на НН	Трансплацентарний пасаж; ТТ або ГТ із затримкою розвитку ЩЗ	Трансплацентарний пасаж; вплив на когнітивний розвиток	Трансплацентарний пасаж; вплив на когнітивний розвиток
Поширеність при АІЗ	~ 90 % ХГ; ~ 10 % ТХ	> 80 % ХГ та ТХ	> 50 % ХГ та ТХ
Поширеність при інших АІЗ	Зазвичай відсутні	16–37 % РА; 40 % ЦД1; 12–30 % целиакія	12–23 % РА; 30 % ЦД1; 11–32 % целиакія
Дія антитіл	Стимулююча, блокуюча	Незначна дія	Немає визначеної дії
Позатиреоїдні	Нечисленні, визначені ефекти (ОГ, ДГ), частково відомі	Можлива ЕХ, конкретно не встановлено	Механізм дії невідомий
Ефект щодо прогресування при раку молочної залози	Відсутність захисного ефекту	Потенційні захисні ефекти	Потенційні захисні ефекти

Примітки: АГ — антиген; НН — новонароджені; рТТГ — рецептор тиреотропного гормона; ТПО — тиреоїдна пероксидаза; ТГ — тиреоглобулін; ЩЗ — щитоподібна залоза; ХГ — хвороба Грейвса; ДГ — дерматопія Грейвса; ОГ — орбітопатія Грейвса; ТХ — тиреоїдит Хашимото; РА — ревматоїдний артрит; ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу; АІЗЩЗ — автоімунне захворювання ЩЗ; ЕХ — енцефалопатія Хашимото, ТТ — тиреотоксикоз; ГТ — гіпотиреоз; ІК — імунні клітини.

Таблиця 4. Антитиреоїдні антитіла та інші автоімунні захворювання

Антитіла проти		
рТТГ	ТПО	ТГ
Офтальмопатія Грейвса Дерматопія Грейвса Рак молочної залози, кишечника, нирок, матки, яєчників	Енцефалопатія Хашимото Безплідність Плацентарні ускладнення Здорові жінки старшого віку Рак молочної залози, кишечника, нирок, матки, яєчників Особи, які перенесли рак молочної залози	Безплідність Рак молочної залози, кишечника, нирок, матки, яєчників Особи, які перенесли рак молочної залози

дження ЩЗ та з високою ймовірністю виявлення позитивних антинуклеарних антитіл.

Зв'язок з іншими імунними патологіями додатково підтверджується тим фактом, що АТ-ТПО також виявляли в 15 % пацієнтів, які страждали на бронхіальну астму [34], у 10–29 % пацієнтів з ідіопатичною пурпурою [35], вітиліго [36].

Екстратиреоїдні прояви хвороби Грейвса, які включають офтальмопатію та дермопатію Грейвса, реєструють у 25 % пацієнтів із цією хворобою [37]. Це єдина позатиреоїдна патологія, при якій роль антитиреоїдних антитіл відносно добре відома. Рівні АТ-рТТГ корелюють із ступенем тяжкості позатиреоїдних проявів, і, навпаки, реєструється відсутність кореляції між тяжкістю перебігу та рівнем гормонів ЩЗ [38]. У даний час енцефалопатія Хашимото вважається окремим імуноопосередкованим розладом.

Гіпотези включають автоімунні васкуліти або інші запальні процеси, які можуть призвести до порушення мозкових мікросудин. Хоча прямого зв'язку з концентрацією антитиреоїдних антитіл не встановлено, порушення функції було пов'язане зі збільшенням АТ-ТПО без виявлення патогенного механізму [39, 40].

Дискутується значення антитиреоїдних антитіл при безплідності, передчасних пологах та викиднях. Так, є дані, що в жінок із АТ-ТПО та АТ-ТГ, яким було здійснено запліднення *in vitro* (інтрацитоплазматична ін'єкція сперми (ЕКО/ICSI), кількість викиднів та передчасних пологів була більшою [41, 42]. Підозрюється, що АТ-ТПО спричиняють плацентарні ускладнення, такі як гіпертонус, еклампсія, передчасне відшарування плаценти, післяпологові крововиливи, та післяпологовий тиреоїдит.

Отже, особи з дерегульованою імунною системою найбільш схильні до секреції антитиреоїдних антитіл. Поширеність АТ-ТПО трохи вища, ніж АТ-ТГ, а АТ-рТТГ рідко реєструються при нетиреоїдних імунологічних захворюваннях. Останні спостерігаються лише в осіб з автоімунними захворюваннями ЩЗ [39]. Мабуть, антитіла в осіб із тиреоїдитом Хашимото та іншими автоімунними захворюваннями більш схожі, ніж антитіла в пацієнтів із хворобою Грейвса та тиреоїдитом Хашимото. Хоча присутність антитиреоїдних антитіл при інших імунних захворюваннях є відносно частою, пацієнти з автоімунними захворюваннями ЩЗ виробляють антитіла проти позатиреоїдних органів рідше (10–15 %).

Висновки

Наявні дані літератури досить неоднорідні, що може бути пов'язане з відмінностями в дизайні і методології робіт, включенням у низці випадків у дослідження недостатньо великих вибірок пацієнтів, особливостями географічних регіонів і факторів навколишнього середовища, що впливають на хворих. Однак наведені дані доводять доцільність інформування лікарів про можливість асоціації антитиреоїдних антитіл з автоімунною патологією, необхідність проведення своєчасного

обстеження хворих, особливо груп, які мають фактори ризику, та зумовлюють необхідність проведення подальших досліджень із метою уточнення поширеності та структури коморбідної автоімунної патології.

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

Список літератури

1. Sardu C., Cocco E., Mereu A., Massa R., Cuccu A., Marrosu M.G., Contu P. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*. 2012. 7(3). e32487. doi: 10.1371/journal.pone.0032487.
2. Ferrari S.M., Fallahi P., Antonelli A., Benvenga S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. 8. 50. doi: 10.3389/fendo.2017.00050.
3. Tolentino Júnior D.S., de Oliveira C.M., de Assis E.M. Population-based Study of 24 Autoimmune Diseases Carried Out in a Brazilian Microregion. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2019. 9(4). 243–251. doi: 10.2991/jegh.k.190920.001.
4. Lerner A. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *Journal of Timely Topics in Clinical Immunology*. 2018. 2. 42. doi: 10.12691/ijcd-3-4-8.
5. Júnior D.S.T. Environmental and individual factors associated with protection and predisposition to autoimmune diseases. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2020. 14(6). 13–23. PMID: 33192227. PMID: PMC7644454.
6. Leso V., Vetrani I., De Cicco L. et al. The Impact of Thyroid Diseases on the Working Life of Patients: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. 17(12). 4295. doi: 10.3390/ijerph17124295.
7. Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.* 2009. 33. 197–207. doi: 10.1016/j.jaut.2009.09.001.
8. Sisó-Almirall A., Kostov B., Martínez-Carbonell E. et al. The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia (MASCAT-PADRIS Big Data Project). *Autoimmun. Rev.* 2020. 19(2). 102448. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102448.
9. Komisarenko Y.I., Bobryk M.I. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 600. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
10. Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A. et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(11). 4344–51. doi: 10.1210/jc.2006-0498.
11. Krishna M.T., Subramanian A., Adderley N.J., et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur. Respir. J.* 2019. 54(5). 1900476. doi: 10.1183/13993003.00476-2019.
12. Bartalena L., Masiello E., Magri F. et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J. Endocrinol. Invest.* 2016. 39. 1445–1451. doi: 10.1007/s40618-016-0516-7.

13. Seldin M.F. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions. *J. Autoimmun.* 2015. 64. 1-12. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.015.
14. De Luca F., Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2019. 195(1). 74-85. doi: 10.1111/cei.13158.
15. Fallahi P., Ferrari S.M., Ruffilli I. et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun. Rev.* 2016. 15(12). 1125-1128. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.009.
16. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front. Immunol.* 2017. 8. 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
17. Gleicher N., Barad D., Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? *Autoimmun. Rev.* 2007. 7(1). 42-45. doi: 10.1016/j.autrev.2007.06.001.
18. Cárdenas Roldán J., Amaya-Amaya J., Castellanos-de la Hoz J. et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis.* 2012. 2012. 864907. doi: 10.1155/2012/864907.
19. Walsh S.J., Rau L.M. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am. J. Public Health.* 2000. 90. 1463-1466. doi: 10.2105/ajph.90.9.1463.
20. Latrofa F., Ricci D., Grasso L. et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(2). 591-6. doi: 10.1210/jc.2007-1199.
21. Kahaly G.J., Diana T., Olivo P.D. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr. Pract.* 2020. 26(1). 97-106. doi: 10.4158/EP-2019-0363.
22. Subekti I., Boedisantoso A., Moeloek N.D., Waspadji S., Mansyur M. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy. *Acta Med. Indones.* 2012. 44(2). 114-21. PMID: 22745141.
23. Diana T., Kahaly G.J. Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Thyroid Eye Disease-Methodology and Clinical Applications. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* 2018. 34(4S Suppl. 1). S13-S19. doi: 10.1097/IOP.0000000000001053.
24. Xie L.D., Gao Y., Li M.R., Lu G.Z., Guo X.H. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin. Exp. Immunol.* 2008. 154. 172-6. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03756.x.
25. Liu C., Hermsen D., Domberg J. et al. Comparison of M22-based ELISA and human-TSH-receptor-based luminescence assay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases. *Horm. Metab. Res.* 2008. 40(7). 479-83. doi: 10.1055/s-2008-1077051.
26. Li Y., Teng D., Guan H. et al. Dynamic Changes in Antithyroperoxidase and Antithyroglobulin Antibodies Suggest an Increased Risk for Abnormal Thyrotropin Levels. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. 11. 521. doi: 10.3389/fendo.2020.00521.
27. Hutfless S., Matos P., Talor M.V., Caturegli P., Rose N.R. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(9). E1466-71. doi: 10.1210/jc.2011-0228.
28. Li L., Liu S., Yu J. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis: new perspective? *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020. 11. 2042018820958329. doi: 10.1177/2042018820958329.
29. Kyritsi E.M., Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. 11. 543. doi: 10.3389/fendo.2020.00543.
30. Hatzioannou A., Kanistras I., Mantzou E. et al. Effect of Advanced Glycation End Products on Human Thyroglobulin's Antigenicity as Identified by the Use of Sera from Patients with Hashimoto's Thyroiditis and Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2015. 2015. 849615. doi: 10.1155/2015/849615.
31. Kalyoncu D., Urganci N. Antithyroid antibodies and thyroid function in pediatric patients with celiac disease. *Int. J. Endocrinol.* 2015. 276575. doi: 10.1155/2015/276575.
32. Mihailova S., Ivanova M., Mihaylova A. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Bulgarian multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2005. 168(1-2). 138-43. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.06.020.
33. Harel L., Prais D., Uziel Y. et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2006. 33(1). 164-6. PMID: 16395764.
34. Fekri M., Shokoohi M., Gozashli M. et al. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and asthma in women. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2012. 11. 241-5. doi: 10.1016/j.ejcdt.2015.08.018.
35. Ruggeri R.M., Imbesi S., Saitta S. et al. Chronic idiopathic urticaria and Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2013. 36(7). 531-6. doi: 10.3275/8940.
36. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019. 40(3). 789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
37. Bartalena L., Fatourechhi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: 2014 update. *J. Endocrinol. Invest.* 2014. 37. 691-700. doi: 10.1007/s40618-014-0097-2.
38. Pankiv I. The Impact of Vitamin D Status and Supplementation on Thyroid Autoimmunity. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(8). doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222889.
39. Woo Y.J., Jang S.Y., Lim T.H., Yoon J.S. Clinical association of thyroid stimulating hormone receptor antibody levels with disease severity in the chronic inactive stage of Graves' orbitopathy. *Korean J. Ophthalmol.* 2015. 29. 213-9. doi: 10.3341/kjo.2015.29.4.213 118.
40. Chiarella G., Tognini S., Nacci A. et al. Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2014. 81(4). 600-5. doi: 10.1111/cen.12471.
41. Plowden T.C., Schisterman E.F., Sjaarda L.A. et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(6). 2358-65. doi: 10.1210/jc.2016-1049.
42. Busnelli A., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016. 22(6). 775-90. doi: 10.1093/humupd/dmw03.

Отримано/Received 01.02.2021

Рецензовано/Revised 25.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

M.G. Gingulyak, MD, PhD, As. Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-0363-9120>

O.V. Makarova, MD, PhD, As. Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

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

T.V. Sorokman, M.G. Gingulyak, O.V. Makarova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Antithyroid autoantibodies in extrathyroid autoimmune diseases

Abstract. This review summarizes data on the incidence of autoimmune diseases and examines the prevalence of antithyroid antibodies in extrathyroid autoimmune diseases. In the world, about 5–7 % of the population suffers from one or another type of autoimmune diseases. Among the six most common autoimmune diseases, thyroid and associated diseases predominate. The high prevalence of autoimmune thyroid diseases raises questions about the potential role of antithyroid antibodies in the course of extrathyroid autoimmune diseases. It is believed that autoimmune diseases are the result of interactions between triggers, autoantigens, genetic predisposition, impaired tolerance of autoantigens and mechanisms of apoptosis. Among the currently known antithyroid autoantibodies, antibodies to thyroglobulin (TgAb), thyroid peroxidase (TPO), as well as bispecific autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase are of particular importance. Categories of

functionally significant autoantibodies that mimic hormone function and provoke the development of autoimmune pathology as a result of binding to the receptor and subsequent stimulation of thyrocytes include antibodies to thyroid-stimulating hormone receptor (rTSH-Ab). Circulating antibodies against thyroid antigens are not limited to autoimmune diseases of the thyroid gland, but are also found in other autoimmune diseases, most often in rheumatoid arthritis, type 1 diabetes mellitus and celiac disease. The association with other immune pathologies further confirms that TPO antibodies were also detected in 15 % of patients with asthma, in 10–29 % of those with idiopathic purpura and vitiligo. The prevalence of TPO antibodies is slightly higher than TgAb, and rTSH-Ab are rarely registered in non-thyroid immunological diseases.

Keywords: antithyroid antibodies; autoimmune diseases; thyroid gland; review

УДК 616.45-006-076-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232655>Рибаків С.Й.
Вашингтон, США

Інсиденталоми надниркових залоз: що з ними робити? Повідомлення 2

Резюме. Інсиденталоми надниркових залоз (НЗ) — збірна робоча категорія, що містить широкий діапазон різних форм патології даних залоз. Вони відрізняються за вихідними тканинними структурами, з яких беруть свій початок, клінічними і гормональними характеристиками, діагностичними і тактичними підходами. Настільки широкий спектр захворювань НЗ, які ховаються під маскою випадково виявленої інсиденталоми, висуває перед клініцистом завдання їх ідентифікації (установлення клінічного і, якщо можливо, морфологічного діагнозу) із визначенням тактичних підходів. На підставі аналізу наведених даних, а також численних публікацій пропонується їх робоча класифікація. Приймаючи рішення про оперативне лікування, хірург повинен установити клінічний діагноз: яка саме нозологічна форма адреналової патології підлягає операції. Втручання при діагнозі «інсиденталома НЗ» неприпустимі і є грубою помилкою. Оптимальною операцією для більшості подібних пухлин є лапароскопічна адреналектомія з пухлиною. Відкриті операції показані при злоякісних пухлинах значних розмірів, особливо з ознаками інвазії в навколишні структури. З огляду на те, що більшість інсиденталом НЗ є доброякісними утвореннями, не менш важливим є визначення щодо них подальшої тактики: режим і тривалість спостереження, порядок й обсяги виконання контрольних клініко-гормональних і візуалізуючих досліджень, принципи оцінки отриманих результатів. У низці настанов вказується, що за наявності гормонально-неактивного аденома без ознак злоякісності розміром менше 3–4 см подальше спостереження не показане. Відзначається, що в подібних пухлинах вкрай рідко спостерігається тенденція до росту, озлоякіснення, появи гормональної активності. В інших випадках, особливо при найменших сумнівах первинних результатів, рекомендуються контрольні обстеження через 3, 6, 12 місяців і потім через 1–2 роки, максимальний термін установлюється до п'яти років. Дані параметри є предметами обговорення в різних клініках.

Ключові слова: інсиденталоми; надниркові залози; діагностика; лікування

Інсиденталоми надниркових залоз (НЗ) — збірна робоча категорія, що містить широкий діапазон різних форм патології даних залоз. Вони відрізняються за вихідними тканинними структурами, з яких беруть свій початок, клінічними і гормональними характеристиками, діагностичними і тактичними підходами. Настільки широкий спектр захворювань НЗ, які ховаються під маскою випадково виявленої інсиденталоми, висуває перед клініцистом завдання їх ідентифікації (установлення клінічного і, якщо можливо, морфологічного діагнозу) із визначенням тактичних підходів [1, 2].

У світлі цього при встановленні інсиденталоми НЗ клініцист зобов'язаний розв'язати три основні питан-

ня, з яких перші два є діагностичними, а третє — тактичним. Сформулювати їх можна так:

- чи є виявлене утворення доброякісним або злоякісним;
- чи є виявлене утворення гормонопродуруючим або гормонально-неактивним;
- чи слід оперувати хворого або обмежитися спостереженням?

Відповідь на перші два питання дозволить із найбільшою вірогідністю встановити клінічний діагноз, після чого буде можливо переходити до вирішення третього.

Приступаючи до розгляду поставлених питань, насамперед необхідно визначити нозологічну належ-

ність тіні, виявленої на екрані апарата ультразвукової діагностики (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Як вказано вище, це можуть бути різні види пухлин і пухлиноподібних утворень, природу яких можна встановити за допомогою аналізу даних клінічних, візуалізуючих і гормонально-біохімічних досліджень.

Результати численних епідеміологічних досліджень дозволяють отримати уявлення про різноманітність виявлених інсиденталом НЗ. Група італійських авторів збрала відомості про 1004 інсиденталом НЗ із 26 центрів [3]. За характеристиками візуалізуючих методів і даними гормональних досліджень, 85 % виявлених утворень не мали гормональної активності. Серед решти в 9,2 % випадків був виявлений субклінічний синдром Кушинга, у 4,2 % — феохромоцитома, у 4,68 % — карцинома, у 1,6 % — альдостерома, у 1,2 % — метастази в НЗ. Із загальної кількості хворих були прооперовані 380 осіб. За результатами гістологічного дослідження видалених утворень діагноз аденоми кори НЗ був установлений у 52 % випадків (198 хворих), серед яких 69 % — гормонально-неактивні і 25 % — кортизолпродукуючі аденоми, 6 % — альдостероми. Феохромоцитоми становили 11 %, рак — 12 %, метастази в НЗ — 2 %, мієлоліпоми — 8 %, кісти — 5 %, гангліоневроми — 4 %, інші — 6 %.

Японські дослідники [4] повідомили про 2455 інсиденталом, у числі яких 52,3 % — нефункціонуючі доброякісні аденоми, 7,9 % — кортизолпродукуючі пухлини, 7,9 % — феохромоцитоми, 4,1 % — альдостероми, 1,5 % — карциноми. Дещо іншим виявився аналіз характеристик 1049 інсиденталом, наведений їх співвітчизниками [5], у хворих, відібраних з урахуванням відсутності злоякісних захворювань й ознак адреналової гіперфункції. Серед них доброякісні аденоми становили 75 %, мієлоліпоми — 6 %, гематоми — 4 %, кісти — 1 %, феохромоцитоми — 0,3 %.

Зведена статистика [6] 26 авторів, що містить відомості про 3868 інсиденталом НЗ, була представлена такими нозологічними одиницями: функціонуючі аденоми — 71,2 % (36,7–96,1), аденоми із субклінічним синдромом Кушинга — 7,9 % (1,0–47,4), феохромоцитоми — 5,6 % (0–23,3), альдостероми — 1,2 % (0–4,8). Первинні карциноми в середньому становили 6,2 % (0–9,4), причому в 10 серіях даний показник дорівнював 0, у 8 — 1–10 % і в 6 — понад 10 %. Частка метастазів у НЗ становила 2,1 % (0–11,1), інші пухлини — 7,6 %. Сумарно доброякісним захворюванням відповідали 85,9 % інсиденталом.

Одним із найбільших відомих оглядів, присвячених інсиденталомам НЗ, є робота G. Mansmann et al. [7]. У ній автори провели аналіз світової літератури із цієї проблеми за 1966–2001 рр. Із понад 5000 робіт, які стосуються зазначеної теми, було відібрано 699 основних публікацій, що лягли в основу характеристики проблеми. Цифрові викладки базувалися на розгляді матеріалів 44 базових публікацій (серій); для додаткового підтвердження окремих положень

використовувалися роботи, які не увійшли до цього переліку. Більшість виявлених інсиденталом НЗ були доброякісними аденомами, які траплялися з частотою 36–94 % (у середньому — 60 %) серед всіх інсиденталом. 65 % аденом були розміром менше 6,0 см, і 18 % — більше. Серед них певна частина була гормоносекретуючими. Так, гіперсекреція кортизолу виявлялася в 5–47 % випадків, альдостерону — у 1,6–3,3 %. Феохромоцитоми становили в середньому 8 % (5–47). Первинний рак кори НЗ виявлявся в 10,0 % випадків, і метастази в НЗ пухлин інших локалізацій — у 19,0 %. Підтверджено збільшення ризику малігнізації залежно від розмірів інсиденталом, про що сказано вище і в осіб з онкологічним анамнезом, у яких 50–75 % інсиденталом є метастазами. До 20–25 % діагностованих інсиденталом виявляються мієлоліпоною, ліпоною, ліпосаркомою, гангліоневробластоною, гамартоною, лімфоною. Певну частку становлять кісти, гематоми, запальні пухлини (абсцес, туберкулома).

Виконані порівняльні дослідження [8] нозологічної структури інсиденталом НЗ ґрунтуються на даних клінічного обстеження (перша група) і постхірургічних результатах (друга група). При цьому частота аденом істотно відрізняється за клінічними даними й операційними знахідками — 80 % (33–96) і 55 % (40–69) відповідно. Це можна пояснити тим, що значна кількість виявлених інсиденталом не перевищує розмірів 1,0–2,0 см і не потребує оперативного втручання за відсутності в них ознак злоякісності. Частота функціонально неактивних інсиденталом істотно не відрізнялася і дорівнювала 75 % (71–84) і 69 % (52–75) відповідно в обох групах. Також не спостерігалось вірогідних відмінностей у частоті кортизолпродукуючих аденом — 12 % (1–29) і 10 % (1–15). Щоправда, альдостеронпродукуючі аденоми частіше спостерігалися в другій групі — 6 % (2–7) порівняно з першою — 2,5 % (1,6–3,3). Майже однаково часто спостерігалася феохромоцитома: 7 % (1,5–14) і 10 % (11–23). Карцинома НЗ дещо частіше відзначалася у хворих другої групи — 11 % (1,2–12), ніж у першій — 8 % (1,2–11). Можливо, це пов'язано з тим, що в частини хворих діагноз установлювали на підставі остаточного гістологічного дослідження. Метастатичні пухлини виявлялися майже однаково часто: 5 % (0–18) і 7 % (0–21). У числі оперованих інсиденталом спостерігалися кісти (5 %), мієлоліпоми (8 %), гангліоневроми (4 %). Наведені дані свідчать, що здебільшого можливі правильна ідентифікація і визначення показань для хірургічного лікування інсиденталом НЗ.

Корейські автори [9] з огляду на дані лікування 348 хворих повідомляли про 6,2 % випадків (2,1–20) феохромоцитом, 8,1 % (3–11,3) — субклінічного синдрому Кушинга, 3,9 % (1,5–10) — альдостером, 2,6 % (0,7–15) — первинного та метастатичного раку НЗ. W. Young Jr. [10] на підставі аналізу 13 публікацій, що містять відомості про 2005 виявлених інсиденталом НЗ, наводить такі дані. Частка аденом із субклінічним

синдромом Кушинга становила в середньому 5,3 %, феохромоцитом — 5 %, альдостером — 1 %. Первинна карцинома була виявлена в 4,7 % випадків, і метастази в НЗ — в 2,5 %.

Певний інтерес становить розподіл основних варіантів інсиденталом НЗ — аденоми, феохромоцитоми, карциноми за географічною ознакою. Із цією метою були розглянуті дані 18 робіт з Європи (2586 інсиденталом), 11 — із США (1171 випадок) і 7 (547) — з Азії. У європейських серіях частота аденом у середньому становила 52,6 % (18–82). За даними американських досліджень, дані показники дорівнювали 67,6 % (21–97), й азіатських — 41 % (12–85). У європейських роботах частота феохромоцитоми серед інсиденталом дорівнювала 5,05 % (0–17), в американських — 3,7 % (0–11) й азіатських — 12,6 % (0–23). Первинний рак НЗ у серії європейських робіт спостерігався в середньому з частотою 5,6 % (0–13). У роботах зі США дані показники дорівнювали 3,7 % (0–6), і з Азії — 12,65 % (0–23). Сумарно спостерігається майже однакова частота аденом серед інсиденталом у Європі й Америці і трохи нижче — в Азії. При невеликих відмінностях частоти феохромоцитоми у Європі й Америці в Азії вона вище у 2,5 раза, ніж у Європі, і в 3,4 раза — ніж в Америці. Відзначається також перевищення частоти первинного раку серед інсиденталом в Азії порівняно з Європою у 2,2 раза й Америкою — у 3,4 раза [11–13].

На підставі аналізу наведених даних, а також численних публікацій, що не увійшли в даний огляд, можливо орієнтовно сумарно уявити нозологічну структуру і поширеність окремих форм у категорії «інсиденталом НЗ» (табл. 1), а також запропонувати їх робочу класифікацію. Значний розкид даних, наведених у таблиці, можна зрозуміти. В окремих серіях хворих вони були отримані при використанні різних методик дослідження (УЗД, КТ, часткове або повне гормональне обстеження). Контингенти обстежених були дуже варіабельні: групи здорових осіб, відбра-

них для скринінгових обстежень, хворі з патологією органів черевної порожнини, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, різні вікові групи й ін. Деякі серії налічували невелику кількість спостережень, і встановлення поширеності інсиденталом у них давало високі процентні показники.

Нижче наводиться класифікація інсиденталом НЗ за морфогенезом і функціональною активністю.

1. Інсиденталом з кори НЗ — аденома, карцинома, вузлова гіперплазія:

а) гормоносекретуюча: кортизол (субклінічний/маніфестний синдром Кушинга), альдостерон (синдром Конна), андрогени/естрогени (синдром вірилізації/фемінізації);

б) гормонально-неактивна.

2. Інсиденталом з мозкової речовини НЗ — феохромоцитома: доброякісна/злроякісна, секретуюча катехоламіни/гормонально-неактивна.

3. Інсиденталом з жирової, гемопоетичної, сполучної, лімфоїдної тканини, судин: доброякісна/злроякісна, що не має гормональної активності: мієлоліпома, ліпома, нейрофіброма, гамартома, тератома, лімфома, лейоміома, лейоміосаркома, гангліоневрома, невробластома.

4. Інсиденталом — пухлиноподібне утворення: кіста, гранульома, ехінококоз, ксантоматоз, амілоїдоз, гранульома, абсцес, гематома.

5. Інсиденталом — метастаз у НЗ злроякісної пухлини іншої локалізації (молочна залоза, легені, печінка, нирка, кишечник, передміхурова залоза).

6. Інсиденталом — псевдонадирникове утворення, що походить із печінки, підшлункової залози, нирки, селезінки, кишечника, лімфатичних вузлів.

7. Технічні артефакти в результаті появи додаткових тіней під час дослідження.

Маючи уявлення про те, які форми патології (захворювання) НЗ приховуються під маскою інсиденталом, приступають до вирішення таких питань. З якою саме конкретною пухлиною або пухлиноподіб-

Таблиця 1. Нозологічні форми інсиденталом надиркових залоз

Нозологічні одиниці	Поширеність, %
— Аденома:	36,0–94,0
- нефункціонуюча	36,7–95,4
- із клінікою синдрому Кушинга	0,6–5,6
- із субклінічним синдромом Кушинга	1,1–47,4
- альдостерома (синдром Конна)	0,5–4,8
— Вузлова гіперплазія кори НЗ	6,8–17,0
— Феохромоцитома	0–23,0
— Карцинома	0–11,0
— Метастази в НЗ	0–21,0
— Кіста, псевдокіста	2,2–15,0
— Мієлоліпома	6,0–15,0
— Ліпома	0–11,0
— Гангліоневрома	0–6,0
— Гангліоневробластома, невробластома	< 1
— Гематома	0–4,0
— Лімфома, гемангіома, ангиоміоліпома, міома, гамартома, ліпосаркома, нейрофіброма, тератома	< 1
— Гранульома, паразитарна, «запальна» пухлина	< 1
— Псевдонадирникові утворення (шлунок, підшлункова залоза, нирки, лімфатичні вузли та ін.)	0–10,0

ним утворенням стикається клініцист: чи є воно гормоносекретуючим або гормонально-неактивним і чи є воно доброякісним або злоякісним. Існують доволі численні настанови і ще більша кількість оглядових статей з авторитетних клінік, які регламентують порядок обстеження хворих із виявленою інсиденталомою НЗ. Вони містять рекомендації з використання різних діагностичних методик (клінічні, гормональні, візуалізуючі) і пропонують трактування отриманих даних. Зібрана інформація зазвичай є основою створення алгоритмів діагностики. Установлення остаточного або майже остаточного діагнозу слугує базою для прийняття рішення щодо тактичних підходів до виявленої патології: оперативне лікування, консервативна терапія, спостереження [14–17].

Виявлення інсиденталоми НЗ передбачає одночасне паралельне обстеження хворого, що містить комплекс гормональних і біохімічних досліджень, а також оцінку даних візуалізуючої діагностики. За потреби остання повторюється або використовується інший метод. Одночасно необхідне ретельне клінічне обстеження хворого. Доцільно з'ясувати наявність характерних специфічних і неспецифічних симптомів і синдромів, що супроводжують різні форми гіпер- і гіпокортицизму, феохромоцитом, гормонально-неактивних пухлин, злоякісних і доброякісних. До них можна віднести такі, як зміна зовнішнього вигляду, збільшення маси тіла, схуднення, переломи кісток, слабкість, біль, порушення функцій кишечника, дизуричні явища тощо. Особливе значення мають наявність артеріальної гіпертензії та оцінка характеру її перебігу (постійна, пароксизмальна, стійка до антигіпертензивної терапії та ін.), серцево-судинного захворювання, цукрового діабету, остеопорозу, порушень жирового, вуглеводного, мінерального обміну [18].

Трактування даних топічної діагностики дозволяє максимально наблизитися до розв'язання питання: виявлене утворення доброякісне або злоякісне? Методом вибору способу візуалізації НЗ та їх пухлин є оглядова КТ, за потреби — із контрастним підсиленням. Якщо пухлина раніше була виявлена за допомогою УЗД, необхідно провести КТ, оскільки з її допомогою можна отримати більш конкретні й об'єктивні характеристики досліджуваного об'єкта. При її сумнівних результатах слід скористатися МРТ або позитронно-емісійною томографією в поєднанні з КТ. КТ має високу роздільну здатність, що дає можливість визначити тканинну щільність утворення і низку показників, які дозволяють судити про його доброякісний або злоякісний характер. Щільність пухлини виражається в одиницях Хаунсфілда (Hu). Для доброякісних, багатих ліпідами аденом НЗ даний показник щільності дорівнює менше 10 од. Hu. Однак близько 30 % доброякісних аденом НЗ бувають бідними на ліпіди, та їх щільність перевищує 10 од. Hu. Дана ознака також спостерігається при злоякісних пухлинах кори НЗ і феохромоцитомі. У подібних випадках слід вдатися до контрастної КТ із підсиленням [19].

Доброякісні аденоми мають здатність швидко накопичувати і виводити введену контрастну речовину порівняно зі злоякісними, при яких ці процеси бувають уповільненими. Установлено, що для доброякісних пухлин характерні високі відносні — більше 40 % й абсолютні величини вимивання контрастної речовини — понад 60 %. При злоякісних пухлинах дані показники вірогідно нижчі [20].

Крім оцінки щільності інсиденталом, використовуються ще деякі показники оглядової і контрастної КТ для диференціації злоякісних і доброякісних новоутворень. Насамперед це розміри пухлини. Вище вказувалося, що в міру збільшення розмірів пухлини ризик її злоякісності зростає. Якщо при пухлинах до 4,0 см він становить 2 %, то при величинах 4,1–6,0 см він збільшується утричі і більше 6,0 см — у 12,5 раза. У сучасній клінічній практиці розмір пухлини більше 4,0 см є одним з основних, якщо не головним, при визначенні показань для оперативного лікування інсиденталомі. Деякі хірурги виділяють групу пухлин розмірами в 4,1–6,0 см, які відносять до розряду «сірої шкали», в межах якої питання про операцію вирішується індивідуально з урахуванням низки факторів. Пухлини розміром понад 6,0 см однозначно підлягають оперативному лікуванню, якщо дозволяє стан хворого.

Для доброякісних інсиденталом — аденом характерні рівномірна щільність (< 10 од. Hu), правильна округла форма, чіткі контури, диференційована капсула, відсутність ознак інвазії в навколишні структури. Злоякісні пухлини мають підвищену, часто нерівномірну щільність (> 10 од. Hu). У них можуть бути вогнища некрозу, кальцієві включення. Вони нерідко мають неправильну форму, нечітку капсулу або бувають представлені конгломератом вузлів. Важливе значення мають ознаки інвазії пухлини в навколишні структури.

МРТ є більш ефективним методом візуалізації і диференціації пухлин НЗ. Зазвичай до проведення МРТ рекомендують вдаватися при отриманні непереконливих даних КТ. Іншою перевагою МРТ є відсутність променевого навантаження та необхідності введення контрастної речовини. Як метод вибору вона рекомендується при обстеженні вагітних жінок, дітей, підлітків і навіть у деяких випадках осіб до 30 років [21].

Визначення гормонального статусу виявленої інсиденталоми НЗ дозволяє спільно з даними топічної діагностики оцінити її нозологічну приналежність й остаточне вирішити питання про подальшу тактику. Відповідно до наявності трьох груп кортикостероїдів, які продукуються корою НЗ (глюко-, мінералокортикоїди, статеві гормони), за певними показниками, рекомендується дослідження кортизолу, альдостерону і статевих гормонів [22].

Для виявлення глюкокортикоїдної активності інсиденталомі найбільш об'єктивним і поширеним є нічний супресивний тест із навантаженням 1 мг дексаметазону, чутливість якого досягає 98,1 % і специфічність — 80,5–98,9 %. Нормальним результатом у

здорових осіб вважається зниження рівня кортизолу в крові $< 5,0$ мкг/дл ($< 138,0$ нмоль/л). Інтервал від $5,0$ до $10,0$ мкг/дл (50 – 138 нмоль/л) передбачає можливість наявності автономного субклінічного гіперкортицизму, тоді як цифри понад $10,0$ мкг/дл (> 138 нмоль/л) характерні для маніфестного синдрому Кушинга [23]. Існують певні розбіжності щодо даних граничних величин, тому пропонуються як контрольні показники від $1,0$ до $5,0$ мкг/дл ($27,6$ – $138,0$ нмоль/л). Наприклад, у багатьох клініках Великої Британії вважають, що зниження кортизолу плазми менше $1,8$ мкг/дл ($50,0$ нмоль/л) дозволяє вірогідно виключити автономний гіперкортицизм, хоча в подібній ситуації збільшується частота хибно-позитивних результатів. Проба з 1 мг дексаметазону показана всім хворим із виявленою інсиденталомою НЗ. У разі сумнівних результатів проби рекомендується додатково визначити вміст кортизолу в плазмі, сечі, добовий ритм секреції кортизолу, проводити проби з 2 і 8 мг дексаметазону, визначення кортизолу в нічній слині. Істотна роль належить дослідженню адренкортикотропного гормону у плазмі, особливо в поєднанні з результатами проби з $1,0$ мг дексаметазону.

Тут було б доцільно згадати про виявлення, особливо у зв'язку з інсиденталомою НЗ, варіанти автономного глюкокортикоїдного гіперкортицизму, що отримав назву «субклінічний синдром Кушинга». Він був уперше описаний W. Veierwaltes et al. [24]. Дане поняття включало характеристики пухлин НЗ, які автономно продукують невеликі кількості кортизолу, недостатні для розвитку типової картини синдрому Кушинга, але здатні пригнічувати продукцію адренкортикотропного гормону. Результатом буває наявність окремих синдромів Кушинга (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), зниження стимуляції протилежної надниркової залози і ризик розвитку гострого гіпокортицизму в разі видалення надниркової залози, ураженої пухлиною. Деякі дослідники віддають пріоритет в описі субклінічного синдрому Кушинга B. Charbonell et al. [25], які сформулювали дане поняття так: інсиденталома НЗ з автономною нерегульованою продукцією глюкокортикоїдів, але без специфічних ознак і симптомів, притаманних клінічно явному синдрому Кушинга. У подальшому до субклінічного синдрому Кушинга визнали можливим умовно відносити не тільки випадки з відсутністю симптоматики гіперкортицизму, але й хворих із наявністю окремих ознак синдрому або їх поєднань, виявлених у різних ступенях (артеріальна гіпертензія, ожиріння, порушена толерантність до глюкози, дисліпідемія, остеопороз). Їх навіть класифікували як пре-Кушинг, розглядаючи як ранню стадію захворювання або порушення функцій НЗ. Підтвердженням є той факт, що в багатьох хворих вони ліквідувалися або їх перебіг зм'якшувався після адrenaлектомії з аденомою.

Як виявилось, субклінічний синдром Кушинга не є великою рідкістю. За сумарними даними 22 дослідників [26], серед 2622 хворих з інсиденталомою НЗ у 236

(9,0 %) випадках був виявлений субклінічний синдром Кушинга при коливаннях даного показника в межах $1,1$ – $47,3$ % в окремих серіях. Привертає увагу велика варіабельність частоти виявлення субклінічного синдрому Кушинга, що, можливо, пов'язано з використанням різних критеріїв для віднесення окремих випадків до цієї категорії.

Первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна) супроводжує інсиденталомою набагато рідше, ніж субклінічний синдром Кушинга. Підозри на користь наявності синдрому Конна у хворих з інсиденталомою виникають за наявності артеріальної гіпертензії, особливо стійкої до антигіпертензивної терапії, гіпокаліємії, м'язової слабкості, порушення ниркових функцій. Частота синдрому Конна серед інших видів інсиденталом не перевищує 2 %, рідко досягає 3–4 %. Останнім часом поширеність альдостером серед хворих з інсиденталомами НЗ зросла до 7–35 % у зв'язку з описом варіантів гіперальдостеронізму з нормокаліємією. Найбільш широко рекомендованим скринінговим тестом для пошуку гіперальдостеронізму, у тому числі й у хворих з інсиденталомою НЗ, є дослідження співвідношення вмісту альдостерону в плазмі до активності реніну. Вважається, що даний показник вище 20 (деякі вважають вище 30) є вагомим аргументом на користь наявності синдрому Конна. При величинах > 50 діагноз стає абсолютним, коли рівень альдостерону виражається в нг/дл й активність реніну — у нг/мл/год. Чутливість тесту становить до 90 %, специфічність — до 91 %. При показниках в інтервалі 20/30–50 для підтвердження діагнозу рекомендується проведення функціональних проб [27].

Останнім часом у багатьох настановах рекомендується проводити дані дослідження тільки за наявності артеріальної гіпертензії у хворого з інсиденталомою НЗ. Із цим складно погодитися. У деяких хворих артеріальний тиск може незначно або періодично підвищуватися без характерних симптомів або він не вимірюється тривалий час і демонстративні ознаки бувають не виражені. У таких хворих можуть бути граничні рівні співвідношення альдостерон/ренін, знижений рівень калію, періодичні незареєстровані епізоди підвищення артеріального тиску, м'язової слабкості, головного болю, ниркові порушення, що буває характерним для гіперальдостеронізму, особливо його початкових або субклінічних форм. Ці доводи повинні свідчити на користь доцільності дослідження мінералокортикоїдної функції кори НЗ у хворих з інсиденталомою, можливо, за індивідуальними показаннями [28].

Інсиденталоми з клінікою гіперсекреції статевих гормонів — андрогенів або естрогенів трапляються вкрай рідко. Це можуть бути аденоми або первинні карциноми кори НЗ. У деяких настановах вказується, що у хворих з інсиденталомою НЗ за відсутності клінічних ознак вірилізації в жінок і фемінізації в чоловіків дослідження статевих стероїдів не показане.

Слід підкреслити, що для правильного розв'язання цього питання виняткове значення мають результати клінічного обстеження, де слід враховувати найменші симптоми ефекту надлишку статевих гормонів. Так, наявність навіть помірного гірсутизму в поєднанні з розладами менструального циклу в жінок може свідчити на користь андростероми, а гінекомастія, зниження потенції у чоловіків — на користь кортикоестроми. Ці і деякі інші симптоми повинні слугувати відправними ознаками для дослідження андрогенів у першому випадку й естрогенів — у другому. Зазвичай рекомендується дослідження тестостерону і його метаболітів при підозрі на андростерому в жінок і естрогенів, сумарних та фракційних, при підозрі на кортикоестерому — у чоловіків. Окремо слід згадати значення дослідження дегідроепіандростерону-С, збільшення вмісту якого розцінюється багатьма фахівцями як ознака надлишкової продукції андрогенів і маркер злоякісності. Відзначено, що чутливість даного показника при диференціації доброякісних аденом і карцином НЗ досягає 100 % і специфічність — 47 %. Рішення про необхідність дослідження статевих гормонів приймається індивідуально [29].

Ідентифікація інсиденталоми НЗ як феохромоцитому повинна здійснюватися насамперед з огляду на небезпеку для хворого супутніх даним пухлинам розладів кровообігу, часто — із несприятливими наслідками. Крім основних форм хромафінних пухлин із клінікою пароксизмальної, змішаної і постійної артеріальної гіпертензії, часто відмічаються клінічно німі новоутворення, які дають про себе знати лише при певних ситуаціях (стрес, фізичні навантаження, операція, наркоз) у вигляді тяжких кризів артеріальної гіпертензії із серйозними розладами кровообігу. До 50 % випадків феохромоцитом, які виявляються як інсиденталоми, супроводжуються нормотензією. Пацієнти з випадково виявленою феохромоцитомою зазвичай більш старшого віку, ніж хворі із симптомними пухлинами, і в них зазвичай відсутні клінічні симптоми й ознаки, що дозволяють думати про феохромоцитому. Тому всім хворим з інсиденталомою НЗ однозначно показане гормональне і біохімічне обстеження на предмет виключення або підтвердження наявності феохромоцитому [30].

Методом вибору гормональної діагностики феохромоцитому залишається дослідження вмісту катехоламінів — адреналіну і норадреналіну в плазмі або сечі і/або їх метаболітів. Концентрація сумарних катехоламінів у плазмі нижче 500,0 пг/мл дозволяє виключити феохромоцитому, рівень понад 2000,0 пг/мл вірогідно підтверджує діагноз. В останні декілька десятиліть найкращим методом діагностики вважають визначення в плазмі метанефринів, метильованих метаболітів адреналіну і норадреналіну: метанефрину, норметанефрину, ванілілмігдальної кислоти. Роздільне дослідження даних сполук більшістю дослідників визнається тестами першої лінії як для

діагностики феохромоцитом, так і для виявлення інсиденталоми НЗ. Дослідження слід виконувати не менше двох разів. При проміжних величинах показників рівнів катехоламінів і метаболітів рекомендується проведення функціональних проб, провокаційних і/або адренолітичних. З огляду на те, що до 25 % хромафінних пухлин мають спадковий, генетично обумовлений характер, при виявленні серед інсиденталом феохромоцитом таким хворим показано додаткове обстеження на предмет виявлення в них синдрому МЕН-2, хвороби Гіппеля — Ліндау, Реклінгаузена I типу, синдромів Лі — Фраумені, Карнея, Беквіта — Відемана, сімейного аденоматозного поліпозу [31].

Частка первинного адренкортикального раку серед інсиденталом НЗ виявляється досить реальною, незважаючи на рідкість його в загальній популяції. Випадково виявлені карциноми НЗ у 26–94 % випадків є гормонопродукуючими. Настільки широкий діапазон пояснюється тим, що деякі дослідники включають у групу гормонально активних не тільки пухлини з клінікою синдромів (Кушинга, вірилізації й ін.), але й випадки, що супроводжуються збільшенням рівнів певних гормонів без клінічних проявів. Спостерігається лінійна залежність частоти виявлення карцином від розмірів інсиденталоми, що відзначалося вище. Злоякісні інсиденталоми частіше визначаються, коли вони досягають значних розмірів і можуть супроводжуватися локальним масефектом і віддаленими метастазами [32].

Злоякісний характер інсиденталом визначається за наявністю ознак, описаних вище. Усе ще залишається дискусійним питання: чи є інсиденталоми метастазами утворень, які виявляються в осіб з онкологічним анамнезом. Крім того, більшість клініцистів вирішують дану проблему негативно. Відповідно до іншої точки зору, істинними інсиденталомами — метастазами можуть вважатися утворення, виявлені в осіб із первинною, раніше не діагностованою пухлиною. В онкологічних хворих до 50–70 % інсиденталом НЗ виявляються метастазами. Набагато рідше (2,1–5,8 %) інсиденталоми виявляються метастазами окультних злоякісних пухлин інших локалізацій. За частотою ураження метастазами НЗ посідає сьоме місце серед інших органів. Найчастіше в неї метастазують рак молочної залози, легень, печінки, лімфома, меланома, рідше — пухлини нирки, товстого кишечника [33].

Очевидно, слід вважати обґрунтованою точку зору, що якщо у хворого з онкологічним анамнезом виявляється утворення в НЗ, його слід насамперед розглядати як метастаз і вживати заходів для пошуку інших метастазів або рецидиву пухлини. У разі виявлення утворення з ознаками злоякісності за даними топічної діагностики у хворого без онкологічного анамнезу є більше підстав припускати, що воно є первинним раком НЗ або, набагато рідше, метастазом не діагностованої пухлини іншої локалізації.

Тут доречно буде згадати ще про один метод діагностики інсиденталом НЗ — пункційну біопсію. Основним показанням для її застосування є виявлення додаткового утворення в НЗ у хворого з онкологічним анамнезом за відсутності системного метастазування. Пунктувати рекомендується утворення розміром понад 2,0 см. Багато дослідників підкреслюють труднощі цитологічного розмежування доброякісних і злоякісних новоутворень НЗ, але метастази пухлин інших локалізацій у надниркову залозу можуть бути чітко диференційовані від первинних адреналових пухлин. Пункційна біопсія є досить складним дослідженням і може супроводжуватися серйозними ускладненнями. Перед її проведенням обов'язково слід виключити наявність феохромоцитом. Виконується біопсія пункції під контролем УЗД або КТ досвідченим фахівцем.

Серед інших видів інсиденталом, які становлять меншість у структурі даної категорії утворень, найчастіше спостерігаються ліпони і мієлоліпони, далі — кісти, псевдокісти, гематоми і, нарешті, рідкісні типи пухлин і псевдопухлинних утворень. Більшість із них мають певні характеристики, які виявляються при топічній діагностиці; опис їх міститься у відповідних розділах. Однак їх наявність не виключає необхідності проведення спеціальних гормональних і додаткових досліджень за показаннями з подальшою оцінкою їх значимості та прийняттям рішення щодо тактики. Окремо слід згадати про псевдоадреналові утворення, які можуть імітувати справжню патологію НЗ. Диференціація їх нерідко буває доволі складною, а частота виявлення і правильна інтерпретація залежать від кваліфікації дослідника.

Виявивши інсиденталому НЗ, виконавши перерахований вище комплекс досліджень і встановивши клінічний діагноз, слід розв'язати основне питання: оперувати чи обмежитися спостереженням? Показаннями для оперативного лікування слід вважати:

— усі випадки гормоносекретуючих інсиденталом, незалежно від їх розмірів і того, чи є вони доброякісними або злоякісними; для хворих з ознаками автономної гіперсекреції кортизолу (субклінічний синдром Кушинга) питання про операцію вирішується індивідуально;

— інсиденталоми з ознаками злоякісності, метастази в НЗ за відсутності системного метастатичного ураження або рецидиву первинної пухлини;

— доброякісні інсиденталоми розміром понад 4,0 см; слід виділити інтервал «сірої шкали» — 4,0–6,0 см, коли рішення про операцію приймається індивідуально;

— доброякісні інсиденталоми, під час спостереження за якими відмічаються збільшення розмірів, поява ознак злоякісності, гормональної активності;

— інші пухлини і пухлиноподібні утворення, якщо вони досягають значних розмірів, мають ознаки злоякісності і супроводжуються клінічною симптоматикою.

Приймаючи рішення про оперативне лікування, хірург повинен враховувати клінічний діагноз — яка саме нозологічна форма адреналової патології підлягає операції. Втручання з діагнозом «інсиденталома НЗ» неприпустимі і є грубою помилкою, що свідчить про низьку кваліфікацію хірурга. Оптимальною операцією для більшості подібних пухлин є лапароскопічна адреналектомія з пухлиною. Відкриті операції показані для злоякісних пухлин значних розмірів, особливо з ознаками інвазії в навколишні структури.

З огляду на те, що більшість інсиденталом НЗ є доброякісними утвореннями, не менш важливим є визначення щодо них подальшої тактики — режим і тривалість спостереження, порядок й обсяги виконання контрольних клініко-гормональних і візуалізуючих досліджень, принципи оцінки отриманих результатів. У низці настанов вказується, що за наявності гормонально-неактивних аденом без ознак злоякісності розміром менше 3–4 см подальше спостереження не показане. Відзначається, що в подібних пухлинах вкрай рідко спостерігається тенденція до росту, озлоякіснення, появи гормональної активності. В інших випадках, особливо при найменших сумнівах первинних результатів, рекомендуються контрольні обстеження через 3, 6, 12 місяців і потім через 1–2 роки, максимальний термін встановлюється до п'яти років. Дані параметри є предметом обговорення в різних клініках.

Наведені в даній роботі показники лише частково свідчать про значущість проблеми інсиденталоми НЗ, що обґрунтовано могла б стати предметом подальшого висвітлення в серії статей.

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

Список літератури

1. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A. et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 175(2). 1–34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.
2. Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A., Fraser S., Limumpornpetch P., Dineen R., Stewart P.M. Adrenal Incidentaloma. *Endocr. Rev.* 2020. 41(6). 775–820. doi: 10.1210/edrv/bnaa008.
3. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G., Osella G., Masini A.M., Ali A., Giovagnetti M. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. 85(2). 637–644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372.
4. Ichijo T., Ueshiba H., Nawata H., Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. *Endocr. J.* 2020. 67(2). 141–152. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0486.
5. Song J.H., Chaudhry F.S., Mayo-Smith W.W. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 conse-

- cutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008. 190(5). 1163-1168. doi: 10.2214/AJR.07.2799.
6. Barzon J., Sonio N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2003 149. 273-285. doi: 10.1530/eje.0.1490273.
7. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr. Rev.* 2004. 25(2). 309-340. doi: 10.1210/er.2002-0031.
8. Terzolo M., Stigliano A., Chiadini I., Loli P., Furlani L., Arnaldi G., Reimondo G. et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. 164(6). 851-870. doi: 10.1530/EJE-10-1147.
9. Kim J., Bae K.H., Choi Y.K., Jeong J.Y., Park K.G., Kim J.G., Lee I.K. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2013. 28(1). 20-25. doi: 10.3803/EnM.2013.28.1.20.
10. Young W.F. Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356(6). 601-610. doi: 10.1056/NEJMcp065470.
11. Reimondo G., Castellano E., Grosso M., Priotto R., Puglisi S., Pia A., Pellegrino M. et al. Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(4). dgz284. doi: 10.1210/clinem/dgz284.
12. Arruda M., Mello Ribeiro Cavallari E., Pessoa de Paula M., Fernandes Cordeiro de Morais F., Furtado Bilro G., Alves Coelho M.C., de Oliveira E. Silva de Morais N.A. et al. The presence of non-functioning adrenal incidentalomas increases arterial hypertension frequency and severity, and is associated with cortisol levels after dexamethasone suppression test. *J. Hum. Hypertens.* 2017. 32(1). 3-11. doi: 10.1038/s41371-017-0011-4.
13. Schaaf W.E. Jr, Patel Z., Retrouvey M., Cunningham T.D., Johnson L.S. Frequency and clinical relevance of PET/CT incidentalomas. *Abdom. Imaging.* 2014. 39(3). 657-662. doi: 10.1007/s00261-014-0086-0.
14. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci. Statements.* 2002. 19(2). 1-25. PMID: 14768652.
15. Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y., Hamrahian A.H., Angelos P., Elaraj D., Fishman E., Kharlip J. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr. Pract.* 2009. 15(5). 450-453. doi: 10.4158/EP.15.5.450.
16. Nieman L.K. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(9). 4106-4113. doi: 10.1210/jc.2010-0457.
17. Bednarczyk T., Bolanowski M., Sworczak K., Grnicka B., Cieszanowski A., Otto M., Ambroziak U. et al. Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol. Pol.* 2016. 67(2). 234-258. doi: 10.5603/EP.a2016.0039.
18. Sahdev A. Recommendations for the management of adrenal incidentalomas: what is pertinent for radiologists? *Br. J. Radiol.* 2017. 90(1072). 20160627. doi: 10.1259/bjr.20160627.
19. Gendy R., Rashid P. Incidental adrenal masses — A primary care approach. *Aust. Fam. Physician.* 2017 Jun. 46(6). 385-390. PMID: 28609594.
20. Thomas A.Z., Blute M.L. Sr., Seitz C., Habra M.A., Karam J.A. Management of the Incidental Adrenal Mass. *Eur. Urol. Focus.* 2016. 1(3). 223-230. doi: 10.1016/j.euf.2015.12.006.
21. Lee J.M., Kim M.K., Ko S.H., Koh J.M., Kim B.Y., Kim S.W., Kim S.K. et al. Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017. 32(2). 200-218. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.200.
22. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G., Sperone P., Novello S., Berruti A., Borasio P. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocrinol. Invest.* 2006. 29(4). 298-302. doi: 10.1007/BF03344099.
23. Cawood T.J., Hunt P.J., O'Shea D., Cole D., Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur. J. Endocrinol.* 2009. 161(4). 513-527. doi: 10.1530/EJE-09-0234.
24. Beierwaltes W.H., Sturman M.F., Ryo U., Ice R.D. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. *J. Nucl. Med.* 1974. 15(4). 246-251. PMID: 4361925.
25. Charbonnel B., Chatal J.F., Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? *J. Nucl. Med.* 1981. 22(12). 1059-1061. PMID: 6273512.
26. Nieman L.K. Update on subclinical Cushing's syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. 22(3). 180-184. doi: 10.1097/MED.000000000000159.
27. Vilela L.A.P., Almeida M.Q. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017. 61(3). 305-312. doi: 10.1590/2359-3997000000274.
28. Byrd J.B., Turcu A.F., Auchus R.J. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation.* 2018. 138(8). 823-835. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033597.
29. Ng V.W.S., Ma R.C.W., So W. et al. Evaluation of Functional and Malignant Adrenal Incidentalomas. *Arch. Intern. Med.* 2010. 170(22). 2017-2020. doi: 10.1001/archinternmed.2010.441.
30. Pappachan J.M., Raskauskiene D., Sriraman R., Edavalath M., Hanna F.W. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. 16(7). 442. doi: 10.1007/s11906-014-0442-z.
31. Tsirlin A., Oo Y., Sharma R., Kansara A., Gliwa A., Banerji M.A. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas.* 2014. 77(3). 229-238. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.12.009.
32. Kahramangil B., Kose E., Remer E.M., Reynolds J.P., Stein R., Rini B., Siperstein A., Berber E. A Modern Assessment of Cancer Risk in Adrenal Incidentalomas: Analysis of 2219 Patients. *Ann. Surg.* 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000004048.
33. Vural V., Kılınç E.M., Sarıdemir D., Gök İ.B., Hüseyinov A., Akbarov A., Yaprak M. Association between Tumor Size and Malignancy Risk in Hormonally Inactive Adrenal Incidentalomas. *Cureus.* 2020. 12(1). e6574. doi: 10.7759/cureus.6574.

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 24.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

Information about author

Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net

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

*S. Rybakov
Washington, USA*

Adrenal adenomas: what to do with them? Review 2

Abstract. Adrenal incidentalomas (AI) are a collective, working category that contains a wide range of different forms of pathology of these glands. They differ in the original tissue structures from which they originate, in clinical and hormonal characteristics, in diagnostic and tactical approaches. Such a wide range of emergencies, which are hidden under the guise of accidentally detected AI, puts before the clinician the task of identifying them (establishing a clinical and, if possible, morphological diagnosis) with the definition of tactical approaches. Based on the analysis of these data, as well as numerous publications, their working classification is proposed. When deciding on surgical treatment, the surgeon must have a clinical diagnosis — what nosological form of adrenal pathology is to be operated on. Interventions with the diagnosis AI are unacceptable and are a gross error. The optimal operation for most such tumors is laparoscopic adrenalectomy with the tumor. Open operations are indicated for ma-

lignant tumors of significant size, especially with signs of invasion into surrounding structures. Given that most AI are benign formations, it is equally important to determine further tactics for them — the mode and duration of observation, the order and scope of control clinical and hormonal and imaging studies, the principles of evaluation of the results. Several guidelines indicate that in the presence of hormonally inactive adenomas, without signs of malignancy, less than 3–4 cm in size, no further observation is indicated. It is noted that in such tumors the tendency to growth, malignancy, emergence of hormonal activity is extremely seldom observed. In other cases, especially with the slightest doubt of the initial results, follow-up examinations are recommended after 3, 6, 12 months and then after 1–2 years, the maximum period is set to five years. These parameters are the subject of discussion in various clinics.

Keywords: incidentalomas; adrenal glands; diagnosis; treatment

Генделека Г.Ф.¹, Генделека А.М.²¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна² КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Цукровий діабет, функція тромбоцитів і ацетилсаліцилова кислота

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) — незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Пришвидшений розвиток атеросклерозу у хворих на ЦД є наслідком ендотеліальної дисфункції, низькоградієнтного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії та порушення функції тромбоцитів. Результати проведених досліджень показали, що серед хворих на ЦД відзначається високий відсоток відсутності ефекту при використанні як ацетилсаліцилової кислоти (АСК), так і клопідогрелю. При цьому необхідно розрізняти пацієнтів зі слабкою відповіддю й осіб з відсутністю ефекту, резистентних до прийому аспірину. Частота так званої аспіринорезистентності, згідно з сучасними дослідженнями, різна і залежить від використовуваних методів вивчення функції тромбоцитів. У хворих на ЦД вона перебуває в межах від 5 до 45 % при прийомі АСК і від 4 до 30 % при прийомі клопідогрелю. Останні дослідження свідчать про ще більшу частку таких осіб серед хворих на ЦД. Доцільність довічного прийому АСК для вторинної профілактики, тобто в осіб з діагностованими ССЗ, є безперечною (рівень доказів А). Водночас підходи до первинної профілактики відрізняються в різних країнах світу. При цьому акцентується, що первинна профілактика АСК у сучасних умовах зберігає вигідний баланс співвідношення користі/ризиків. У нових рекомендаціях зазначається, що при прийомі рішення щодо призначення АСК пацієнтам без ССЗ не слід враховувати обчислений 10-річний ризик серцево-судинних подій. Замість цього слід брати до уваги всі наявні фактори ризику в кожного пацієнта, зокрема обтяжений сімейний анамнез, нездатність досягти цільових рівнів ліпідів і глікемії, а також рівень кальцифікації коронарних судин. Підтверджений висновок про те, що АСК має доказову ефективність при проведенні вторинної профілактики у пацієнтів із ССЗ. Щодо первинної профілактики серцево-судинних подій, в тому числі у здорових осіб, доцільність, тривалість прийому і вибір препарату АСК повинні визначатися з урахуванням 10-річного розвитку серйозних подій, наявності супутніх захворювань і ризику виникнення кровотечі.

Ключові слова: цукровий діабет; ендотеліальна дисфункція; агрегація тромбоцитів; ацетилсаліцилова кислота; огляд

Цукровий діабет (ЦД) — незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. Хворі на ЦД мають підвищений (в 2–4 рази) ризик розвитку атеросклерозу судин середнього і великого калібру. Основною причиною ішемічних уражень серця і цереброваскулярної патології вважають розрив атеросклеротичної бляшки з залученням гіперагрегабельних тромбоцитів [2]. Пришвидшений розвиток атеросклерозу у хворих на ЦД є наслідком ендотеліальної

дисфункції, низькоградієнтного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії та порушення функції тромбоцитів [3].

З патофізіологічної точки зору ЦД слід розглядати як протромботичний стан. Тромбоцити хворих на ЦД характеризуються збільшенням середнього обсягу, що є результатом дисфункції мегакаріоцитів або хронічної активації. Збільшення їх середнього обсягу асоціюється зі збільшенням поверхні тромбоцитів і активних гліко-

протеїнових рецепторів. Встановлена підвищена експресія рецепторів фібриногену, фактора Віллебранда, Р-селектину та колагену. Збільшення середнього обсягу тромбоцитів, на думку деяких авторів, є важливим фактором ризику розвитку інфаркту міокарда. Тромбоцити хворих на ЦД характеризуються низьким вмістом глутатіону й інших антиоксидантів і містять багато арахідонової кислоти, що супроводжується посиленням утворенням тромбоксану А₂ і простагландину Н₂ [4].

Посилена продукція тромбоксану А₂ призводить до пришвидшеного обороту тромбоцитів і збільшення їх зв'язування з фібриногеном. Крім цього, відбувається збільшення вивільнення фактора 4 тромбоцитів і бета-тромбоглобуліну, посилення продукції фактора VIII і збільшення експресії тромбоспондину, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення агрегації тромбоцитів. На активованих тромбоцитах також збільшується експресія CD40 лігандів, що зв'язуються з ендотелієм, моноцитами, стимулюють синтез молекул адгезії, хемокінів і активують матриксні металопротеїнази [5].

При ЦД відзначається порушення обміну кальцію, що призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію та сприяє збільшенню агрегації тромбоцитів. Важливими причинами дисфункції ендотелію та запалення при ЦД є неензиматичне глікування білків і ліпідів, збільшення активності протеїнкінази С (PKC), зменшення продукції оксиду азоту (NO), оксидативний стрес і гемодинамічні порушення [6]. Продукція NO ендотелієм і його біодоступність при ЦД знижені, що пов'язано з гіперглікемією, обумовленою інсулінорезистентністю (ІР) і високим вмістом вільних жирних кислот (ВЖК). Оксид азоту перешкоджає розвитку атеросклерозу шляхом редукції адгезії моноцитів, лейкоцитів до ендотелію, зниження продукції вільних радикалів кисню і пригнічення окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Встановлений взаємозв'язок між вазодилатацією як маркером ендотеліальної дисфункції, з одного боку, та ІР — з іншого [7].

Численні дослідження свідчать, що чим вищою є чутливість до інсуліну, тим краща функція ендотелію, тобто ІР асоціюється з дисфункцією ендотелію. Гіперглікемія *per se* активує різні ізоферменти протеїніпази С, що супроводжується збільшенням активності різних оксидаз із гіперпродукцією вільних радикалів кисню [8].

Ще одним наслідком підвищеної активності PKC є підвищення рівня ендотеліну-1, що призводить до порушення мікроциркуляції й індукції експресії прозапальних цитокінів. Індукована гіперглікемією стимуляція PKC також призводить до посиленого утворення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Наслідком цього є порушення рівноваги між вазодилататором — простагландіном і вазоконстриктором — тромбоксаном А₂, який має проатерогенний потенціал. Дослідження гемостазу у хворих на ЦД встановили зниження фібринолітичної активності, обумовлене збільшенням інгібітора активатора плазміногену 1 [9].

Наступною характерною констеляцією для ЦД є зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також підвищення рівня холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. В сироватці крові визначається високий рівень ВЖК, пов'язаний з ІР, при якій порушена супресія ліполізу та відбувається збільшення продукції неестерифікованих жирних кислот. Низький рівень ЛПВЩ призводить до прискореного окиснення частинок ЛПНЩ [10].

Найважливішу роль у прогресуванні атеросклерозу при ЦД відіграє посилення неферментативного глікування білків і ліпідів з утворенням і відкладенням кінцевих продуктів глікування (КПГ). В результаті глікування білків мембран тромбоцитів змінюється їх еластичність, що призводить до більш тривалого зв'язку різних стимуляторів з рецепторами. Цей факт розглядається як одна з причин гіперсенситивності кров'яних пластинок. Відкладення КПГ в ендотелії призводить до порушення функції судин з подальшою адгезією моноцитів, макрофагів і тромбоцитів до ендотелію. Взаємодія КПГ зі своїми рецепторами на поверхні ендотелію призводить до генерації вільних радикалів і активації фактора транскрипції NF-κB. Результатом цієї активації є посилення експресії різних цитокінів, хемокінів і молекул адгезії. У сироватці крові визначається підвищення рівня ФНП-α, ФНП-β, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та інтерферону γ [11].

Предметом ретельного вивчення залишаються так звані мікрочастинки. Вони є везикулами, що складаються зі складових частин мембрани, які при активації клітин вивільняють свій вміст у кровотік. З огляду на їх величину ці везикули мають назву мікрочастинок. При ЦД збільшення їх кількості асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику. Особливо негативну роль відіграють фосфоліпіди як складові цих мікрочастинок, що активують фактори згортання. Мікрочастинки можуть бути джерелом сигналів активації лейкоцитів. Крім того, вивільнення мікрочастинок призводить до стимуляції неоангіогенезу, індукції апоптозу ендотелію і гладком'язових клітин, а також вони індукують секрецію тромбоксану А₂ з подальшим вазоспазмом [12].

Підсумовуючи вищесказане, можна перерахувати такі порушення функції і структури тромбоцитів:

- збільшення реактивності, адгезивності й агрегабельності;
- посилення зв'язування з агоністами;
- збільшення продукції простагландинів;
- посилення експресії молекул адгезії;
- зниження утворення оксиду азоту і резистентність до нього простагландіну;
- зниження вмісту магнію і збільшення вмісту кальцію;
- посилення внутрішньоклітинної мобілізації кальцію;
- збільшення обсягу і клітинної поверхні;
- збільшення альфа-гранул і посилення секреторної функції;

- збільшення експресії глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa і Ib;
- посилення глікування мембран і модифікація їх плинності;
- збільшення афінності різних лігандів;
- збільшення вмісту і секреції інгібітора активатора плазміногену 1.

Ацетилсаліцилова кислота як тромбоцитарний антиагрегант і її використання у хворих на ЦД

З огляду на вищесказане досить привабливою є стратегія інгібування агрегації тромбоцитів з метою зниження найважливіших кінцевих точок, зокрема смерті, інфаркту міокарда або інсульту. Оскільки лікування ацетилсаліциловою кислотою (АСК) є досить банальним підходом, не слід випускати з уваги корекцію інших факторів ризику. Найважливішими компонентами підходу також є здорове харчування, щоденне фізичне навантаження і профілактика ожиріння, що є важливими елементами як запобігання ЦД, так і його лікування [13].

АСК вивчалась у різних популяціях, а також у практично здорових осіб, при цьому хворі на ЦД аналізувалися у підгрупах. Досить об'єктивні метааналізи встановили явну користь і ефективність АСК. У загальній сукупності застосування АСК знижує частоту серйозних судинних подій приблизно на 25 % [14, 15]. До категорії серйозних судинних подій включають нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або серцево-судинну смерть, в тому числі смерть з нез'ясованої причини. Слід зауважити, що АСК використовувалась для вторинної профілактики і призводила до вірогідного зниження частоти судинних подій і смертності. Це стосується хворих, які не страждають на ЦД, оскільки в останніх результати не такі обнадійливі.

Результати проведених досліджень показали, що серед хворих на ЦД відзначається високий відсоток відсутності ефекту при використанні як АСК, так і клопидогрелю. При цьому необхідно розрізняти пацієнтів зі слабкою відповіддю й осіб з відсутністю ефекту, резистентних до прийому аспірину. Частота так званої аспіринорезистентності, згідно з сучасними дослідженнями, є різною і залежить від використовуваних методів вивчення функції тромбоцитів. У хворих на ЦД вона перебуває в межах від 5 до 45 % при прийомі АСК і від 4 до 30 % при прийомі клопидогрелю [16]. Останні дослідження свідчать про ще більшу частку таких осіб серед хворих на ЦД.

П'ять рандомізованих досліджень використання АСК як первинної профілактики серцево-судинних подій продемонстрували їх редукцію на 4–44 %. Ці дослідження проводилися незалежно від наявності ЦД, однак докази ефективності АСК для первинної профілактики у хворих на ЦД досить скромні [17–19].

Метааналіз G. De Berardis [20] показав, що використання АСК для первинної профілактики серцево-судинних подій при ЦД є малоефективним.

Японське дослідження JPAD [21] встановило, що призначення АСК як тромбоцитарного антиагреганта для первинної профілактики атеросклерозу у 2539 хворих на ЦД 2-го типу протягом 4,4 року в дозі 81–100 мг/добу призвело до результатів, які розчаровують: 68 хворих у групі АСК проти 86 у контрольній групі зазнали судинних подій. Це відповідає невірогідному зниженню ризику при прийомі АСК на 20 %. Виключно для підгрупи пацієнтів віком понад 65 років це зниження ризику становило 32 % (45 проти 59), що відображає позитивний вплив АСК у цій підгрупі. Загалом слід підкреслити, що це дослідження не дало вичерпних відповідей на поставлені запитання. Результати, на які розраховували дослідники, не виправдалися і становили менше однієї третини від прогнозованих.

Аналогічні результати у хворих на ЦД 2-го типу продемонструвало дослідження POPADAD, проведене в осіб із безсимптомними хронічними оклюзійними захворюваннями артерій. Обстежено 1276 хворих на ЦД 1-го і 2-го типу та безсимптомними оклюзійними захворюваннями артерій. Критеріями виключення були ураження судин з ішемічними проявами. Учасники дослідження отримували або 100 мг АСК, або плацебо, або комплекс вітамінів з мікроелементами. Частота первинних кінцевих точок — смерть від ішемічної хвороби серця (ІХС) або інсульту, нефатальний інфаркт міокарда або інсульт і ампутація кінцівки нижче коліна — була в середньому через 6,7 року лікування однаковою в групах АСК і плацебо. Жодної переваги не було встановлено щодо серцево-судинної смерті та смерті від інсульту. Результати вторинної профілактики після судинних подій при проведенні антитромботичної терапії у хворих на ЦД були гіршими порівняно з хворими без діабету [22].

У 2010 році G. Fowkes [23] навів результати використання аспірину при безсимптомному атеросклерозі. Були обстежені 29 000 шотландських чоловіків і жінок щодо ураження судин. Були виявлені 3500 осіб з ознаками початкового безсимптомного атеросклерозу без вказівок в анамнезі на інфаркт міокарда або інсульт. Половина учасників дослідження щодня приймала 100 мг АСК, інша половина — плацебо. Середній термін спостереження становив 8,2 року з реєстрацією серцево-судинних подій. Результат: АСК не продемонструвала явної переваги щодо виникнення захворювань судин.

Пацієнти з ЦД є групою високого ризику ССЗ. До сьогодні було прийнято вважати, що прийом АСК знижує в них ризик розвитку уражень судин. Тому ця так звана первинна профілактика була рекомендована Американською діабетичною асоціацією. Такої ж точки зору дотримувалося й Німецьке діабетичне товариство.

Тим часом значна кількість досліджень свідчила про відсутність ефекту при використанні АСК для первинної профілактики. Це ще не все. У 2009 році група шведських дослідників опублікувала повідомлення про збільшення смертності серед хворих на ЦД без попе-

реднього ССЗ при прийомі АСК. Робота була опублікована під промовистою назвою «Аспірин збільшує смертність у хворих на ЦД без серцево-судинних захворювань». Смертність зросла у 50-річних на 17 %, а у 85-річних — на 29 % [24].

Ситуація з використанням АСК як первинної профілактики у різних контингентів більше прояснилася після публікації результатів трьох найбільших досліджень (ASCEND, ARRIVE, ASPREE). Ці великі рандомізовані дослідження були проведені з метою визначення користі від первинної профілактики АСК у різних популяціях пацієнтів із середнім серцево-судинним ризиком.

Дослідження ASCEND

У дослідженні ASCEND взяли участь 15 480 пацієнтів з ЦД без ССЗ на момент включення, вони були рандомізовані в групи з щоденним прийомом 100 мг АСК з кишковорозчинною оболонкою або плацебо. Середній вік пацієнтів становив 63 роки, жінок було 35 %. Після прийому АСК протягом 7,4 року зазначалось абсолютне зниження частоти інфаркту міокарда на 1,1 % (8,5 проти 9,6 %: $p = 0,01$) і порівнянне абсолютне підвищення частоти великих кровотеч на 0,9 % (4,1 проти 3,2 %; $p = 0,003$). За частотою виникнення шлунково-кишкових злоякісних новоутворень і взагалі раку групи АСК і плацебо статистично не відрізнялися [18].

Дослідження ARRIVE

У дослідженні ARRIVE 12 546 пацієнтів без ССЗ і ЦД із середнім ризиком серцево-судинних подій (10–20 % протягом 10 років) були рандомізовані для прийому 100 мг АСК в кишковорозчинній оболонці або плацебо. Середній вік учасників становив 63 роки, жінок в обох групах було 30 %.

Первинна кінцева точка включала: смерть з причини серцево-судинних подій, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, транзиторну ішемічну атаку й інсульт. Після п'яти років спостереження групи не мали відмінностей ні за первинною кінцевою точкою (приблизно 4,5 % в обох групах), ні за її окремими компонентами.

Відзначимо, що у групі пацієнтів з комплаєнсом > 60 % прийом АСК асоціювався з відносним зниженням частоти всіх інфарктів міокарда, в тому числі нефатальних, на 47 і 45 % відповідно. Частота шлунково-кишкових кровотеч (переважно легких) була вищою в групі АСК порівняно з групою плацебо (0,97 проти 0,46 % відповідно), однак за частотою фатальних кровотеч групи не відрізнялися [17, 25].

Дослідження ASPREE

Метою дослідження ASPREE була оцінка доцільності профілактики АСК (100 мг в кишковорозчинній оболонці) у практично здорових осіб похилого віку. У дослідження включали пацієнтів віком > 70 років (> 65 років для афро- і латиноамериканців) без ССЗ,

цереброваскулярної патології та деменції. Одним із критеріїв виключення був високий геморагічний ризик. У дослідженні взяли участь понад 19 000 пацієнтів (середній вік — 74 роки; 56 % жінок, 11 % з ЦД). Середній період спостереження становив 4,7 року.

Частота первинної кінцевої точки (смерть від будь-яких причин, деменція при фізичній недієздатності) становила 21,5 % у групі АСК проти 21,2 % у групі плацебо ($p = 0,79$).

Частота серцево-судинних подій у групах АСК і плацебо становила 10,7 і 11,3 на 1000 пацієнтів (відносний ризик — 0,95 %; різниця статистично несуттєва). До того ж прийом АСК асоціювався зі значно підвищеним ризиком кровотеч (відносний ризик — 1,38; $p < 0,001$) за рахунок внутрішньочерепного крововиливу і кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Загальна смертність була вищою у групі АСК (5,9 проти 5,2 % у групі плацебо; $p < 0,05$) внаслідок високої смертності від раку (3,1 проти 2,3 %; $p < 0,05$) [19, 25].

Імовірні причини нейтральних результатів щодо серцево-судинних подій

1. Дослідження не мали достатньої статистичної сили, щоб продемонструвати ефект від лікування АСК у популяціях з низьким або середнім серцево-судинним ризиком

Згідно з протоколом ASPREE очікувана частота серцево-судинних подій повинна становити 22,4 на 1000 пацієнтів. Реальний показник виявився приблизно вдвічі меншим. У ARRIVE частота подій становить лише 1/3 від прогнозованої. Ймовірно, це зумовлено відносно добрим станом здоров'я пацієнтів на момент включення, а також збільшенням використання й ефективності стратегії контролю інших факторів ризику протягом останніх 10 років [25].

Учасники всіх цих досліджень загалі мали середній серцево-судинний ризик на момент включення, однак цей ризик не є стійкою величиною.

ASCEND — єдине дослідження із трьох, в якому був отриманий статистично вірогідний позитивний ефект АСК щодо серцево-судинних подій, хоча цей результат компенсувався порівнянним підвищенням частоти кровотеч. Слід взяти до уваги, що на відміну від більш ранніх досліджень ASCEND характеризувалося широким використанням інших профілактичних стратегій. На додаток до цукрознижувальних препаратів більшість пацієнтів отримували статини (75 %) й антигіпертензивні засоби. Водночас інгібітори протонної помпи в кінці дослідження отримували лише 25 % пацієнтів.

Дослідження ASCEND свідчить, що, з одного боку, добре контрольований ЦД вже не може розглядатися як еквівалент ІХС щодо серцево-судинного ризику, а з іншого — що навіть в умовах призначення додатково до сучасних кардіопротекторних стратегій низькодозова терапія АСК може запобігати серцево-судинним подіям у хворих на ЦД [18, 25].

2. *Терапевтичний ефект використовуваної дози ацетилсаліцилової кислоти 100 мг міг не реалізуватися через специфічну лікарську форму*

У всіх трьох дослідженнях використовували АСК у дозі 200 мг у кишковорозчинній оболонці, яка на той час вважалась захищаючою шлунок від шкідливої дії АСК. Однак на сьогодні встановлено, що шлунково-кишкові та інші побічні реакції є наслідком системних ефектів АСК. Крім того, на використання АСК в кишковорозчинній оболонці як важливу причину аспіринорезистентності вказує багато досліджень. Наприклад, в дослідженні Т. Groszer та співавт. [26] інгібування циклооксидози-1, за допомогою якого реалізується антиагрегантний ефект препарату, через вісім годин після прийому було достатнім у всіх пацієнтів, які використовували АСК у звичайній формі. Водночас у групі прийому АСК у кишковорозчинній оболонці достатній ефект інгібування ЦОГ був досягнутий лише в 83 % випадків.

3. *Тривала прихильність до низькодозової терапії АСК є визначальним фактором досягнення кардіопротективних ефектів*

Як вже згадувалося, в загальній популяції учасників ARRIVE прийом АСК не зменшував частоту серцево-судинних подій. Однак у підгрупі пацієнтів з високим комплаєнсом (прийом > 60 % призначених доз) терапія АСК значно знижувала частоту інфаркту міокарда, а зниження відносного ризику первинної кінцевої точки на 19 % майже досягло статистичної значущості. Це в черговий раз підтверджує, що біологічний ефект АСК стабільно проявляється в осіб, які її дійсно приймають. Можливо, низька прихильність до лікування в дослідженні ASPREE (в кінці спостереження АСК приймали лише 2/3 пацієнтів, спочатку рандомізованих на цю терапію) була причиною недосягнення статистично значущого зниження числа серцево-судинних подій [18, 25].

Практичні рекомендації та висновки, що впливають з проведених досліджень

Прагматичний висновок після отримання результатів цих досліджень полягає в підтвердженні раніше відомого факту, що пацієнти з низьким або середнім ризиком серцево-судинних подій в умовах належного контролю інших факторів ризику не потребують первинної профілактики АСК.

Невирішеним залишається питання, як оцінювати такий ризик, оскільки ці дослідження продемонстрували обмежену цінність використовуваних шкал [27–29].

Наявні переконливі докази свідчать, що в осіб з перенесеним інфарктом міокарда або інсультом (або високими ризиками за Фрамінгемською шкалою) АСК у низьких дозах значно зменшує частоту майбутніх судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту і судинної смерті) [30–32].

З огляду на це Американська асоціація серця разом з Американською колегією кардіологів (АНА/ACC) рекомендують щоденний прийом АСК (75–162 мг) чоловікам і жінкам з діагностованою ІХС або атеросклеротичною хворобою судин (рівень доказів А).

На сьогодні Європейське товариство кардіологів (ESC) не вважає за доцільне призначати антиагрегантну терапію пацієнтам без ССЗ.

Загалом, чим вище серцево-судинний ризик, тим більше користі від низькодозової терапії АСК. Тому рішення щодо початку профілактичного прийому АСК необхідно приймати в індивідуальному порядку після детального обговорення між лікарем і пацієнтом очікуваної користі та потенційних ризиків, з урахуванням побажань пацієнта, вартості лікування й інших чинників.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що інфаркт міокарда та інсульт, яким запобігає АСК, розглядаються пацієнтами як більш небезпечні події, ніж шлунково-кишкові кровотечі.

ESC у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) в 2019 році випустили нові рекомендації з лікування та профілактики ССЗ у хворих на ЦД і предіабет [33]. Основною відправною точкою цих рекомендацій є класифікація серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД на підставі наявності супутніх захворювань, тривалості хвороби, а не просто твердження про необхідність первинної або вторинної профілактики ССЗ.

Тобто ми більше не повинні говорити про первинну і вторинну профілактику: замість цього слід класифікувати осіб як таких, що мають середній, високий або дуже високий ризик розвитку ССЗ.

Таким чином, доцільність довічного прийому АСК для вторинної профілактики, тобто в осіб з діагностованими ССЗ, є безперечною (рівень доказів А). Водночас підходи до первинної профілактики відрізняються

Таблиця 1. Рекомендації з використання антиагрегантної терапії з метою первинної профілактики у пацієнтів з ЦД

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
У пацієнтів із ЦД при високому і дуже високому ризику АСК (75–100 мг/добу) може розглядатися як препарат для первинної профілактики за умови відсутності протипоказань	IIb	A
У хворих на ЦД при середньому ризику серцево-судинних захворювань призначення АСК з метою первинної профілактики не рекомендується	III	B
<i>Захист слизової оболонки шлунка</i>		
При використанні низьких доз АСК слід розглянути призначення інгібіторів протонної помпи з метою профілактики шлунково-кишкових кровотеч	IIa	A

Таблиця 2. Категорії серцево-судинного ризику у хворих на ЦД

Середній ризик	Молоді пацієнти (вік до 35 років при ЦД 1-го типу і вік до 50 років при ЦД 2-го типу) і тривалість ЦД до 10 років без інших факторів ризику
Високий ризик	Пацієнти з тривалістю ЦД 10 років і більше без уражень органів-мішеней і наявності будь-яких додаткових факторів ризику
Дуже високий ризик	Пацієнти з ЦД і діагностованими ССЗ, або іншими ураженнями органів-мішеней, або наявністю трьох чи більше факторів ризику, або раннім розвитком ЦД 1-го типу з тривалим перебігом (менше 20 років)

в різних країнах світу [34–37]. При цьому акцентується, що первинна профілактика АСК в сучасних умовах зберігає вигідний баланс співвідношення користі/ризик. У нових рекомендаціях зазначається, що при прийомі рішення щодо призначення АСК пацієнтам без ССЗ не слід враховувати обчислений 10-річний ризик серцево-судинних подій. Замість цього слід брати до уваги всі наявні фактори ризику в кожного пацієнта, зокрема обтяжений сімейний анамнез, нездатність досягти цільових рівнів ліпідів і глікемії, а також рівень кальцифікації коронарних судин [38–41].

Висновки

В кожного пацієнта перед призначенням АСК для первинної або вторинної профілактики слід визначити ступінь серцево-судинного ризику і оцінювати співвідношення ризик/користь препарату, що рекомендується більшістю сучасних настанов. Абсолютна користь АСК демонструє число судинних подій, яким можна запобігти шляхом призначення препарату 1000 пацієнтам, і залежить від вираженості серцево-судинного ризику в кожного пацієнта.

Користь залежить від того, які пацієнти приймають цей препарат. У групі пацієнтів, які нещодавно перенесли серцево-судинні події, для порятунку одного життя необхідно лікувати АСК 25 осіб протягом року. Водночас у групі пацієнтів, які перенесли серцево-судинної події декілька років тому, для порятунку одного життя необхідно пролікувати 200 осіб протягом одного року. Серед здорових осіб без серцево-судинних подій цей показник становить 1000 осіб (результати засідання експертів Королівського медичного товариства Великобританії, Лондон, 2011 р.).

Отже, ще раз підтверджений висновок про те, що АСК має доказову ефективність при проведенні вторинної профілактики в пацієнтів із ССЗ. Тому застосування АСК є економічно виправданим методом профілактики і стратегією, що рятує людські життя. Щодо первинної профілактики серцево-судинних подій, в тому числі у здорових осіб, доцільність, тривалість прийому і вибір препарату АСК повинні визначатися з урахуванням 10-річного розвитку серйозних подій, наявності супутніх захворювань і ризику виникнення кровотечі (табл. 2).

У рекомендаціях пацієнти з ЦД класифікуються наступним чином. Групи хворих, яким показано призначення АСК як первинної профілактики: хворі на ЦД з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком, десятирічний ризик серцево-судинних подій > 10; пацієнти не отримують статини; низький ризик шлунко-

во-кишкових кровотеч. Як видно з табл. 2, тривалий прийом АСК показаний пацієнтам з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 10 років вище 10 %. Щодо ризику розвитку побічних ефектів довгострокової терапії АСК, перш за все кровотеч, необхідно відзначити, що ризик розвитку геморагічних інсультів при цьому в 10 разів нижче ризику виникнення шлунково-кишкових кровотеч (найчастішого побічного ефекту застосування АСК). Слід пам'ятати, що ризик розвитку кровотечі залежить від наявності інших факторів, зокрема модифікованих (куріння, підвищення артеріального тиску) і супутніх захворювань (виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки). З огляду на ці дані зменшується ймовірність виникнення таких ускладнень.

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

Список літератури

1. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E., Brunetti A., Indolfi C., Foti D.P. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002.
2. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension. (Poland)*. 2019. 23(3). 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
3. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(5). 1835. doi: 10.3390/ijms21051835.
4. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018. 25(1). 27-39. doi: 10.5551/jat.RV17014.
5. Santilli F., Simeone P., Liani R., Davi G. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015. 120. 28-39. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.002.
6. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. 17(1). 121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
7. Fidler T.P., Marti A., Gerth K., Middleton E.A., Campbell R.A., Rondina M.T., Weyrich A.S., Abel E.D. Glucose Metabolism Is Required for Platelet Hyperactivation in a Murine Model of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2019. 68(5). 932-938. doi: 10.2337/db18-0981.

8. Suslova T.E., Sotzhevskii A.V., Ogurkova O.N., Kravchenko E.S., Kologrivova I.V., Anfinogenova Y., Karpov R.S. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated platelet aggregation. *Front. Physiol.* 2015. 5. 501. doi: 10.3389/fphys.2014.00501.
9. Asrat D., Tesfaye G., Gedefaw L., Addisu W., Yemane T. Hemostatic Abnormality and Associated Factors in Diabetic Patients at Jimma University Specialized Hospital, Jimma, Southwest Ethiopia: A Comparative Cross-sectional Study. *Ethiop. J. Health Sci.* 2019. 29(2). 251-258. doi: 10.4314/ejhs.v29i2.12.
10. Eleftheriadou I., Tentolouris A., Grigoropoulou P., Tsilingiris D., Anastasiou I., Kokkinos A., Perrea D. et al. The association of diabetic microvascular and macrovascular disease with cutaneous circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2019. 33(2). 165-170. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008.
11. Rehman K., Akash M.S.H., Liaqat A., Kamal S., Qadir M.I., Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2017. 27(3). 229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.
12. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010. 11(1). 61-74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4.
13. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018. 41(Suppl. 1). S86-S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>
14. Bliden K.P., Patrick J., Pennell A.T., Tantry U.S., Gurbel P.A. Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid. *Future Cardiol.* 2016. 12(1). 45-58. doi: 10.2217/fca.15.60.
15. Fernandez-Ruiz I. Aspirin for primary prevention of CVD: a matter of balance. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. 15(11). 651. doi: 10.1038/s41569-018-0096-7.
16. Santulli G. In diabetes with no CVD, aspirin reduced serious vascular events but increased major bleeding at 7.4 years. *Ann. Intern. Med.* 2018. 169(12). JC67. doi: 10.7326/ACPJC-2018-169-12-067.
17. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B., Howard G., et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018. 392(10152). 1036-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
18. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K. et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379(16). 1529-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
19. McNeil J.J., Nelson M.R., Woods R.L., Lockery J.E., Wolfe R., Rewid C.M. et al. For ASPREE Investigator Group. Effects of Aspirin on All-Cause Mortality in Healthy Elderly. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379. 1519-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1803955.
20. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F., Pellegrini F., Graziano G., Tognoni G., Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009. 339. b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531.
21. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T., Uemura S., Kanouchi M., Doi N., Jinnouchi H. et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008. 300(18). 2134-41. doi: 10.1001/jama.2008.623.
22. Belch J., MacCuish A., Campbell I., Cobbe S., Taylor R., Prescott R., Lee R. et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008. 337. a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.
23. Fowkes F.G., Price J.F., Stewart M.C., Butcher I., Leng G.C., Pell A.C., Sandercock P.A. et al.; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010. 303(9). 841-8. doi: 10.1001/jama.2010.221.
24. Welin L., Wilhelmsen L., Björnberg A., Odén A. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009. 18(12). 1143-9. doi: 10.1002/pds.1828.
25. Schrör K., Nitschmann S. Importance of acetylsalicylic acid in primary prevention: ASCEND, ARRIVE and ASPREE as well as a meta-analysis by Rothwell et al. *Internist (Berl.)*. 2019. 60(2). 209-216. (in German). doi: 10.1007/s00108-018-0541-z.
26. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., Kapoor S.C., Grant G.R., FitzGerald G.A. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013. 127(3). 377-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
27. Ridker P.M. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? *N. Engl. J. Med.* 2018. 379(16). 1572-1574. doi: 10.1056/NEJMe1812000.
28. Thabrah M.M., Sharma R. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease events in diabetes: the balancing act? *J. R. Coll. Physicians. Edinb.* 2018. 48(4). 332-333. doi: 10.4997/JRCPE.2018.410.
29. Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Senger C.A., O'Connor E.A., Whitlock E.P. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2016. 164(12). 804-13. doi: 10.7326/M15-2113.
30. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J. et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaborators. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009. 373(9678). 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
31. Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., Braun L.T., Creager M.A., Franklin B.A., Gibbons R.J. et al.; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation.* *Circulation.* 2011. 124(22). 2458-73. doi: 10.1161/CIR.0b013e318235eb4d.

32. Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* 2016. 164(12). 836-45. doi: 10.7326/M16-0577.

33. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Capotano A.L., Cooney M.T. et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016. 37(29). 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

34. de Gaetano G.; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet.* 2001. 357(9250). 89-95. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03539-x.

35. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., Gordon D., Gaziano J.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005. 352(13). 1293-304. doi: 10.1056/NEJMoa050613.

36. Belch J., MacCuish A., Campbell I., Cobbe S., Taylor R., Prescott R., Lee R. et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo

controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008. 337. a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.

37. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S., Sugawara M. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014. 312(23). 2510-20. doi: 10.1001/jama.2014.15690.

38. Van't Hof J.R., Duval S., Walts A., Kopecky S.L., Luepker R.V., Hirsch AT. Contemporary Primary Prevention Aspirin Use by Cardiovascular Disease Risk: Impact of US Preventive Services Task Force Recommendations, 2007–2015: A Serial, Cross-sectional Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. 6(10). e006328. doi: 10.1161/JAHA.117.006328.

39. Raju N., Sobieraj-Teague M., Bosch J., Eikelboom J.W. Updated Meta-Analysis of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Am. J. Med.* 2016. 129(5). e35-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.046.

40. Desideri G., Ferri C. Aspirin for primary prevention in elderly hypertensive patients: to treat or not to treat? *J. Hypertens.* 2019. 37(6). 1154-1156. doi: 10.1097/HJH.0000000000002059.

41. Gelbenegger G., Postula M., Pecan L., Halvorsen S., Lesiak M., Schoergenhofer C., Jilma B. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med.* 2019. 17(1). 198. doi: 10.1186/s12916-019-1428-0.

Отримано/Received 01.03.2021

Рецензовано/Revised 26.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.04.2021 ■

Information about authors

Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Head of the course of endocrinology, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: gegefa53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5879-9279>

Antonina Gendeleka, physician, Municipal non-profit enterprise CPMSD 5, Odesa, Ukraine

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

G.F. Gendeleka¹, A.N. Gendeleka²

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² Municipal non-profit enterprise CPMSD 5, Odesa, Ukraine

Diabetes mellitus, platelet function and acetylsalicylic acid

Abstract. Diabetes mellitus is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Accelerated development of atherosclerosis in patients with diabetes is a consequence of endothelial dysfunction, low-grade inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and platelet dysfunction. The results of studies have shown that among diabetic patients there is a high percentage of no effect when using both acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel. It is necessary to distinguish between patients with a weak response and people with no effect — resistant to aspirin. The frequency of the so-called aspirin resistance, according to modern research, is different and depends on the methods used to study platelet function. In diabetic patients, it ranges from 5 to 45 % when taking ASA and from 4 to 30 % when taking clopidogrel. Recent studies show an even higher proportion of such individuals among people with diabetes. The appropriateness of lifelong ASA for secondary prevention in people diagnosed with CVD is indisputable (level of evidence A). At the same time, approaches

to primary prevention vary in different countries. It is emphasized that the primary prevention with ASA in modern conditions maintains a favorable balance of benefits/risks. The new guidelines state that the calculated 10-year risk of cardiovascular events should not be considered when deciding whether to prescribe ASA to patients without CVD. Instead, all risk factors present in each patient should be considered, including burdensome family history, inability to achieve lipid and glycemic levels, and coronary calcification. The conclusion that ASA has evidence-based efficacy in secondary prophylaxis in patients with CVD has been confirmed. Regarding the primary prevention of cardiovascular events, including healthy individuals, the appropriateness, duration of administration, and choice of ASA should be determined taking into account the 10-year development of serious events, the presence of comorbidities, and the risk of bleeding.

Keywords: diabetes mellitus; endothelial dysfunction; platelet aggregation; acetylsalicylic acid; review

Кравчун Н.О.^{1,3}, Дунаєва І.П.², Кравчун П.П.²

¹ Багатопрофільний медичний центр «Life Park», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

R-енантіомер α-ліпоєвої кислоти. Можливості та перспективи клінічного використання

Резюме. У роботі наведено аналіз сучасних літературних даних стосовно застосування R-енантіомеру α-ліпоєвої кислоти як гіпотензивного лікування у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Проведено аналіз літератури щодо застосування вищезазначеного засобу як протизапального при запальних захворюваннях. Зараз дуже важливим аспектом досліджень є можливість застосування R-α-ліпоєвої кислоти як мікронутрієнту та терапевтичного засобу для лікування діабетичних полінейропатій та нейродегенеративних захворювань, в першу чергу хвороби Альцгеймера, порушень вуглеводного обміну та метаболічного синдрому. Ліпоєва кислота сьогодні стала важливим інгредієнтом у полівітамінних формулах, добавках проти старіння. R-α-ліпоєва кислота — це метаболічний антиоксидант, її молекула вміщує дитіоланове кільце в окисненій формі, яке має здатність до розщеплювання з утворенням дигідроліпоєвої кислоти. А через те, що α-ліпоєва кислота, фізіологічна форма тіоктової кислоти, є сильним антиоксидантом, який знімає симптоми діабетичної нейропатії, то в літературному огляді було проаналізовано дані різних авторів стосовно антиоксидантних ефектів R-енантіомеру α-ліпоєвої кислоти і виявлено, що засіб проявляє дуже високі антиоксидантні ефекти, а його доза 300 мг біоеквівалентна 600 мг рацемічної α-ліпоєвої кислоти. Як подано в достатній кількості проаналізованих джерел, біологічна роль ліпоєвої кислоти досить різноманітна. Важливо визначити точний причинно-наслідковий зв'язок між ліпоєвою кислотою та її клітинними мішенями негайної дії. Ліпоєва кислота може чинити низку важливих та різноманітних фізіологічних дій на стимуляцію нейрогормональної функції і, таким чином, опосередковано впливати на множинні клітинні сигнальні шляхи в периферичних тканинах.

Ключові слова: R-енантіомер α-ліпоєвої кислоти; артеріальна гіпертензія; метаболічний синдром; огляд

Вступ

Альфа-ліпоєва кислота (LA), або 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота вперше була виділена в 1951 році (Reed L.J. et al.) як кофермент у циклі (цикл Кребса) трикарбонових кислот [1]. Ця сполука належить до ліпоамідів, функціонує як кофактор у мультиферментних комплексах, що каталізують окислювальне декарбоксілювання таких α-кислот, як піруват, α-кетоглутарат [2, 3]. Було також встановлено, що ліпоєва кислота міс-

титься у R- та S-енантіометричних структурах, однак лише R-форма є важливим кофактором в біологічних системах.

Відкриття ліпоєвої кислоти як дитіолової сполуки природного походження, що синтезується з октанової кислоти ферментами в мітохондріях, викликало значний інтерес дослідників щодо її ролі як модулятора окисно-відновного потенціалу (редокс-потенціалу) клітин.

D.E. Estrada та співавт. встановили, що саме R-ізомер ліпоєвої кислоти збільшує захват глюкози на периферії. Його спільна з інсуліном дія призводить до переміщення у мембрану клітин глюкозотранспортуючих протеїнів GLUT-1, GLUT-3 та GLUT-4, зменшуючи їх уміст у внутрішньоклітинних мікосомах.

Нині дуже важливим аспектом досліджень є можливість застосування R- α -ліпоєвої кислоти як мікро-нутриєнту та терапевтичного засобу для лікування діабетичних полінейропатій та нейродегенеративних захворювань, в першу чергу хвороби Альцгеймера; порушень вуглеводного обміну та метаболічного синдрому (МС). LA натеper стала важливим інгредієнтом у полівітамінних формулах, додатках проти старіння. Вона вилучає вільні радикали, хелатує метали, поновлює рівні внутрішньоклітинного глутатіону.

R- α -ліпоєва кислота — це метаболічний антиоксидант, її молекула вміщує дитіоланове кільце в окисленій формі, це кільце має здатність до розщеплювання з утворенням дигідроліпоєвої кислоти.

LA є необхідним кофактором мітохондріального де-гідрогенезу α -кетокислоти і тому відіграє важливу роль в мітохондріальному енергетичному метаболізмі. Вона всмоктується в незмінній формі з харчових джерел і тимчасово накопичується у багатьох тканинах. З'являється все більше доказів, що LA, яка вводиться перорально, викликає унікальний набір біохімічних активностей з потенційною фармакотерапевтичною цінністю проти багатьох патофізіологічних уражень. LA описана як потужний біологічний антиоксидант для детоксикації і лікарський засіб при цукровому діабеті (ЦД). Цей засіб використовується для поліпшення пов'язаних із віком серцево-судинних, когнітивних та нервово-м'язових дефіцитів, а також як модулятор різноманітних запальних сигнальних шляхів [4–11]. Цей вражаючий набір клітинних і молекулярних функцій викликав значний інтерес серед непрофесіоналів та дослідницького суспільства щодо використання LA як харчової добавки і у фармакотерапії. Нижче більш детально проаналізовано можливості використання R-форми LA.

Використання LA як кофактора

LA, також відома як 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота, або тіоктова кислота, має один хіральний центр і, отже, існує як в R-, так і в S-енантіомерних формах (рис. 1).

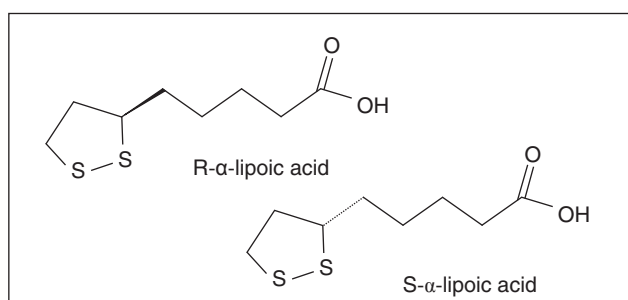


Рисунок 1. R- та S-енантіомери ліпоєвої кислоти

Однак тільки R-LA кон'югований із консервативними залишками лізину в амідному зв'язку, що робить цю ізоформу важливою як кофактора в біологічних системах [12]. Ферменти, що містять ліпоамід, завжди являють собою мітохондріальні мультиферментні комплекси, які каталізують окиснювальне декарбоксілювання α -кетокислот (наприклад, піруватдегідрогеназа, 2-оксoglutarатдегідрогеназа, транскетолаза) та розщеплення гліцину [13]. Хоча синтез *de novo*, напевно, забезпечує всю необхідну LA для її ролі в проміжному метаболізмі, вона також може абсорбуватися з їжею. Хоча пряма роль LA як кофактора добре відома, зараз накопичені докази того, що LA одночасно є біодоступною, безпечною в умовних дозах і викликає метаболічні та клінічні ефекти.

Біологічна доступність та безпека перорального застосування LA Дієтичне застосування

Потенційні біохімічні та терапевтичні ефекти перорального застосування LA можна оцінити тільки з поняттям її біодоступності, накопичення в тканинах та метаболічній участі. У даний час ясно, що клітини підтримують активні системи для транспортування, утилізації та виділення небілкової LA. Типовими дієтичними джерелами LA є м'язове м'ясо, серце, нирки та печінка і, меншою мірою, фрукти та овочі [14–16]. Хоча ці звичайні харчові джерела й доступні, малоімовірно, що помітна кількість LA споживається в типовій західній дієті. Більша частина інформації про її біодоступність надходить із досліджень з використанням добавок, які зазвичай мають дозу від 50 до 600 мг і є основними джерелами LA. Так, Takaishi et al. досліджували механізми, які беруть участь в поглинанні LA з харчових джерел з використанням клітинної моделі трансвел-системи Caco-2 для трансепітеліального транспорту. Результати показали, що LA швидко перетинає клітинний моношар залежно від pH [17]. Транспорт LA також інгібується бензойною кислотою та жирними кислотами з середньою довжиною, що дозволяє припустити відповідальність за кишкову абсорбцію LA переносника монокарбоксилату. На додаток до цього транспортера інші дослідження *in vitro* ідентифікували LA як субстрат для Na^+ -залежного мультівітамінного транспортера, який може не тільки сприяти його шлунково-кишковому поглинанню, але й брати участь у транспорті LA в тканини з плазми крові [18, 19]. Отже, біодоступність LA може залежати від декількох білків-носіїв. Ідентифікація такої багатогранної системи поглинання і розподілу тканин передбачає, що різні фактори (наприклад, субстратна конкуренція, транскрипційні, трансляційні та посттрансляційні регуляторні механізми) можуть впливати на загальні характеристики абсорбції LA.

У поєднанні з мультимодальним транспортом абсорбція LA в шлунково-кишковому тракті досить мінлива. Наприклад, Teichert et al. виміряли LA в плазмі у добровольців, які отримували 200 мг R-, S-LA (рацемічна суміш, отримана в процесі виробництва), і спо-

стерігали, що приблизно 20–40 % абсорбувалося [20]. Ефективність поглинання LA також знижувалася при її введенні в їжу, що передбачало конкуренцію поглинання з іншими поживними речовинами із залученням білків-носіїв. Carlson et al. спостерігали появу R-LA в плазмі після введення його натрієвої солі людям і виявили, що як пікова поява плазми (C_{max}), так і загальне поглинання LA (площа під кривою) були вище, ніж у вільної кислоти [21]. Таким чином, загальна біодоступність LA може коливатися залежно від того, чи потрапляє вона всередину у вигляді вільної кислоти або солі, а також під час їжі, чи ні.

Окрім цього, оскільки більшість комерційних добавок LA являє собою суміш як R-, так і S-енантіомерів, виникли питання про переважне поглинання одного ізомеру порівняно з іншим. В одному дослідженні добровольці отримували 600 мг R-, S-LA, а концентрація R-LA в плазмі була на 40–50 % вище, ніж S-LA [22], причому останній з них, мабуть, очищався швидше, ніж R-LA. Ці результати свідчать, що R-енантіомер буде найбільш придатною формою для забезпечення пероральних добавок.

Розподіл у тканинах та метаболічний цикл

Швидка абсорбція LA в шлунково-кишковому тракті й її поява в плазмі супроводжуються однаково швидким кліренсом, що відображає як транспорт у тканини, так і клубочкову фільтрацію і ниркову екскрецію [23]. LA в основному, але тимчасово накопичується в печінці, серці та скелетних м'язах, але трапляється і в інших тканинах. В обмеженій кількості досліджень було показано, що LA проникає через гематоенцефалічний бар'єр; внутрішньовенні дози 25 мг/кг маси тіла, що вводяться шуром, призводили до її накопичення в корі головного мозку протягом 60 хвилин після введення [24], а внутрішньовенні дози 100 мг/кг маси тіла — до її накопичення в корі головного мозку протягом 7–14

днів — як у молодих, так і у старих шурів спостерігалося накопичення LA в різних ділянках мозку [25]. Однак нещодавнє дослідження не виявило значних рівнів LA в головному мозку після перорального прийому [25].

Окрім катаболізму дослідження *in vitro* показують, що LA швидко відновлюється до дигідроліпоєвої кислоти (рис. 2), яка так само швидко виводиться з клітин [26].

У всіх вивчених моделях на тваринах LA та її метаболіти легко виводяться, перш за все із сечею [27]. Отже, LA або з харчових джерел, або як харчова добавка легко всмоктується, метаболізується і виводиться, внаслідок чого у тканинах після прийому їжі залишається незначна кількість вільної LA.

Безпека та токсичність

Можливість використання LA якнутрицевтичної добавки значно розширилася, й тому виникли питання стосовно її безпеки та ефективності. Однак верхня межа застосування LA людиною не встановлена.

Механізм дії

Попри відносно короткочасне низьке клітинне накопичення LA після її перорального прийому у даний час численні дослідження показали, що вона викликає низку важливих клітинних дій, починаючи від потужного антиоксиданту та закінчуючи хелатором металів і посередником клітинних сингнальних шляхів.

LA/DHLA як антиоксидант

Хімічна реакційна здатність LA в основному обумовлена її дитіолоановим кільцем. Окислена (LA) і відновлена (DHLA) форми створюють потужну окиснювально-відновлювальну пару, яка має стандартний відновлювальний потенціал $-0,32$ В. Це робить DHLA одним із найпотужніших природних антиоксидантів [28]. Фактично існують докази того, що і LA, і DHLA

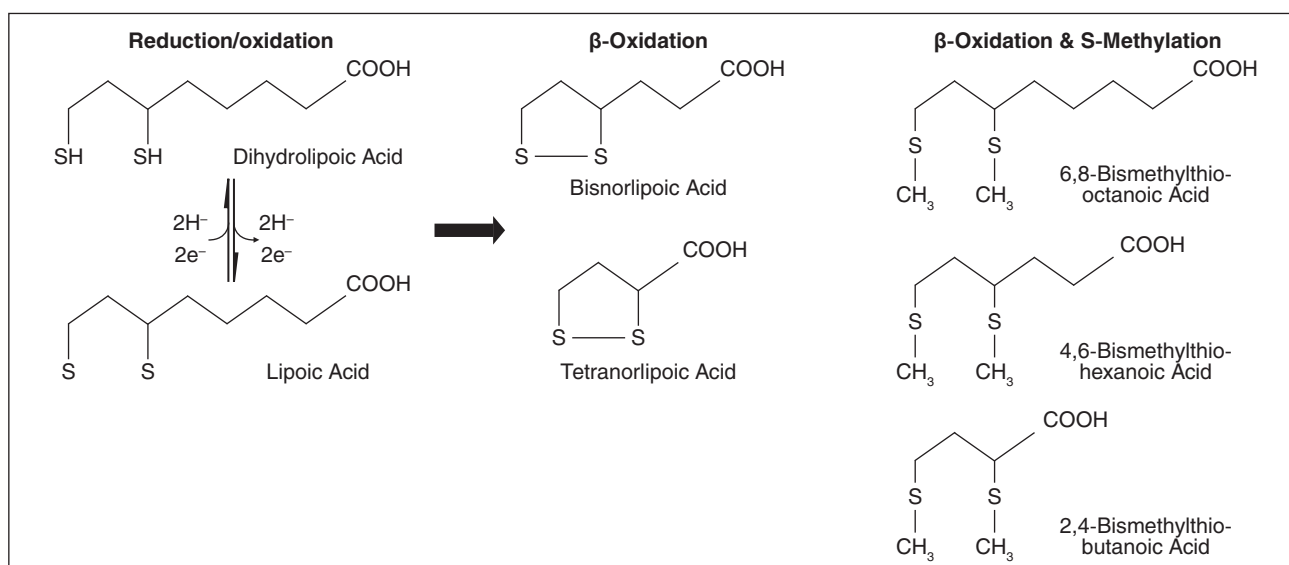


Рисунок 2. Ліпоєва кислота та її відновлена форма, дигідроліпоєва кислота, з 5 найбільш поширеними метаболітами

здатні поглинати різні активні форми кисню. І LA, і DHLA можуть поглинати гідроксильні радикали і хлорноватисту кислоту, тоді як LA також нейтралізує синглетний кисень [5, 6, 29–32]. Жоден вид не активний проти перекису водню [5, 32]. Крім того, DHLA, найімовірніше, регенерує інші ендогенні антиоксиданти (наприклад, вітаміни С і Е) [27, 33] і має властивість нейтралізувати вільні радикали, не перетворюючись при цьому в один із них.

LA як хелатор металів

На додаток до того, що вони є прямими поглиначами активних форм кисню, як LA, так і DHLA хелатують окислювально-відновлювальні метали *in vitro* та *in vivo*. Окислена і відновлена форми зв'язують низку іонів металів, але з різними властивостями залежно від хелатованого металу. Дослідження *in vitro* показують, що LA переважно зв'язується з Cu^{2+} , Zn^{2+} і Pb^{2+} , але не може хелатувати Fe^{3+} , тоді як DHLA утворює комплекси з Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} і Fe^{3+} [34]. Є *in vitro* докази того, що DHLA, але не LA сильно інгібує Cu (II) (гіс-тидин) 2-опосередковане окислення аскорбату залежно від концентрації [35]. Ці результати узгоджуються з доповіддю, яка показує, що тільки DHLA запобігає Cu(II)-опосередкованому окисленню ліпопротеїнів низької щільності *in vitro* [9]. DHLA-опосередковане хелатування заліза і міді в головному мозку позитивно вплинуло на патобіологію хвороби Альцгеймера внаслідок зниження ушкодження вільними радикалами [36]. Отже, все більше даних свідчить про те, що DHLA хелатує перехідні метали окислювально-відновлювальним чином і, в свою чергу, пом'якшує каталізовані металами вільнорадикальні реакції в умовах їх накопичення. Ще передбачається вивчити, чи ефективно LA/DHLA хелатує і видаляє перехідні метали *in vivo*. У зв'язку з цим Goralska та її колеги показали, що обробка епітеліальних клітин кришталика LA значно знижує швидкість поглинання заліза і розмір внутрішньоклітинного лабільного його пулу [37]. Згодовування R-LA старим щурам протягом двох тижнів нормалізувало вікове збільшення вмісту заліза в корі головного мозку [35]. Важливо відзначити, що годування LA не впливало ні на нормальний рівень металів у молодих щурів, ні на більш низький рівень заліза у старих щурів, ніж у молодих тварин. Також LA або DHLA не були здатні видалити залізо з аконітази або мідь з супероксиддисмутази. Ці результати передбачають, але ще не доводять, що додавання LA може модулювати лабільний пул окислювально-відновлювальних перехідних металів, не викликаючи виснаження металу.

Чи є LA антиоксидантом прямої дії?

Хоча переконливі дані *in vitro* підтверджують роль LA/DHLA як потужного антиоксиданту, залишається сумнівним, чи можуть вони ефективно поглинати вільні радикали *in vivo*. Оскільки LA тільки тимчасово накопичується *in vivo* і швидко катаболізується, важко уявити, як LA може збільшити ендогенну антиоксидантну

здатність на стійкій основі. Антиоксидантні властивості LA *in vitro* можуть бути пояснені так: 1) дослідження клітинних культур часто проводяться з концентраціями LA, які в декілька разів перевищують те, що відзначалося в плазмі або тканинах після перорального застосування; 2) LA та DHLA не очищаються від культурально-го середовища зі швидкістю, яка відтворює утилізацію в організмі, де 98 % радіоактивно міченого LA виводиться з сечею протягом 24 годин [38]. Таким чином, типові умови культивування клітин, імовірно, переоцінюють пряму антиоксидантну здатність LA через індивідуальну взаємодію з вільними радикалами. Крім того, здатність LA опосередковано індукувати або підтримувати ендогенні рівні антиоксидантів навіть під час окислювального або токсикологічного стресу може бути більш актуальною, ніж роль антиоксиданту прямої дії.

LA як індуктор ендогенних антиоксидантів

Сьогодні з'являється все більше доказів того, що LA може побічно підтримувати клітинний антиоксидантний статус, або індукуючи поглинання, або посилюючи синтез ендогенних низькомолекулярних антиоксидантів чи антиоксидантних ферментів. Так, численні звіти показують, що LA збільшує внутрішньоклітинний рівень аскорбату. Навіть у щурів, які синтезують аскорбат, годування LA підвищує рівень аскорбату в печінці, який в іншому випадку знижується з віком [39]. Michels et al. розширив це дослідження, щоб показати, що вікова втрата натрійзалежного транспортера вітаміну С 1 (SLC23A1) була, принаймні, частково відповідальна за зниження печінкового аскорбату [40]. Тому згодовування LA старим щурам може індукувати поглинання аскорбату з екзогенного середовища. Кардіоміоцити щурів демонструють вікове зниження концентрації аскорбату, але дієтичний R-LA відновлює рівень аскорбату і знижує швидкість вироблення окислювачів до рівня, що спостерігається у молодих щурів [41]. Більше того, Xu et al. спостерігали, що відновлення дегідроаскорбінової кислоти до аскорбату в мітохондріях печінки щурів посилювалося за наявності LA [42]. Отже, ці дослідження показують, що LA може побічно підвищувати рівень ендогенного аскорбату, індукуючи його поглинання з плазми крові. Поряд із поліпшенням аскорбатного статусу LA помітно збільшує внутрішньоклітинний глутатіон (GSH), багатий природний тіоловий антиоксидант і субстрат для ферментів детоксикації, в різних типах клітин і тканин [43, 44]. Packer та його колеги показали, що лікування LA підвищує рівень GSH в клітинних лініях людини та первинних клітинах, включаючи Т-клітини, еритроцити, лімфоцити, гліальні та нейробластомні клітини [45]. Ці автори дійшли висновку, що DHLA відновлює цистин до цистеїну, який є лімітуючим субстратом для синтезу GSH. Крім того, LA може також підвищувати рівень клітинного цистеїну, посилюючи поглинання цистину з плазми з подальшим його зниженням до цистеїну. Встановлено, що LA повертає назад вікове зниження рівня GSH в міокарді, збільшуючи доступ-

ність цистеїну, тим самим знімаючи обмеження цього лімітуючого субстрату на синтез GSH [46]. Ці результати демонструють, що LA є ефективним засобом для відновлення як пов'язаного з віком зниження окислювально-відновлювального відношення тіолів, так і підвищення рівня GSH, який в іншому випадку знижується з віком. Однак LA також довела свою ефективність як регулятор сигнальних шляхів. Деякі з недавніх робіт показали, що LA індукує транскрипційний синтез *de novo* GSH [8].

LA-опосередкована індукція GSH через транскрипційний фактор Nrf2

У деяких випадках стереохімія LA була важливою для захисту від ішемічного ушкодження, можливо, це вказувало на те, що LA не діяла як прямий антиоксидант, а замість цього модулювала GSH. Наприклад, Kilic et al. [47] показали, що в моделі катаракти R-LA на відміну від S-LA є захисним і чинить дію, підтримуючи рівень GSH. У моделі ішемії головного мозку гризунів Wolz et al. [48] було повідомлено, що R- або S-LA (100 мг/кг маси тіла) були так само захисними, як DHLA (50 мг/кг маси тіла) через дві години після підшкірного введення. Дослідники припускають, що LA зводиться до DHLA, щоб забезпечити цей ефект. Тоді як R-, так і S-LA відновлюються до DHLA, конверсія S-LA ліпоаміддегідрогеназою відбувається в 28 разів повільніше, ніж природна ізоформа [49]. Таким чином, через 4 години DHLA, утворена з R-LA, могла бути очищена, оскільки лише S-LA була захисною в цей момент часу. Разом з тим Hagen et al. показали, що R-LA захищає від токсичності t-BuOOH в гепатоцитах літніх щурів, тоді як S-LA не дає ніякого ефекту [50]. Спираючись на вищевказану роботу та показуючи, що рівень GSH знижується з віком у гепатоцитах щурів [50], Suh et al. встановлено, що GSH був на 35 % нижчим за віком у цільній тканині печінки [8]. Активність ферменту, що лімітує швидкість синтезу GSH, γ -глутамілцистеїнілази (GCL), з віком знижувалася на 50 %, що було пов'язано зі значною втратою рівнів двох його білкових субодиниць. Оскільки обидві субодиниці GCL є продуктами генів, що містять елемент антиоксидантної відповіді (ARE), була висунута гіпотеза, що синтетична здатність GSH в кінцевому результаті знижується з віком через дефіцит транскрипції ARE-опосередкованого гена.

Однак у старих щурів, які отримували R-LA (40 мг/кг маси тіла), спостерігалася значне підвищення активності GCL і концентрації GSH в печінці аж до рівнів, виявлених у молодих контрольних тварин. Оскільки Nrf2 має вирішальне значення для реакції детоксикації фази II, цілком імовірно, що існує механізм, який гарантує, що Nrf2 реагує на окислювальний або електрофільний стрес. У цьому випадку LA може діяти як прооксидант, викликаючи легке клітинне ушкодження, яке індукує ядерну локалізацію Nrf2. Moini et al. [51] підтримали цю концепцію, коли помітили, що введення R-LA в модель клітинної культури збільшувало GSH тільки через 24 години, що свідчить про

Nrf2-залежний механізм, а не про прямий антиоксидант або рециркуляцію GSH. LA, діючи як прооксидант, може підвищувати Nrf2-залежну транскрипційну активність, утворюючи ліпоїлцистеїнільні змішані дисульфіди на Keap1 [52], білка, який секвеструє Nrf2 і пов'язує його з убіквітинлігазами [53].

Взаємодія LA з кіназами та фосфатазами

На додаток до PKC δ LA активує Erk1/2 [54, 55], P38 MAPK [56], PI3-кіназу [56] і Akt [56–59]. Було також виявлено, що LA посилює експресію білка субстрату 1 рецептора інсуліну (IRS1) в м'язах щурів Zucker з ожирінням, а також викликає асоціацію IRS1 з регуляторною субодиницею p85 PI3K [60]. Крім того, LA знижує активність протеїнтирозинфосфатази 1B [61], протеїнофосфатази 2a [57], а також гомолога фосфатази і тензину PTEN [57], всі з яких містять критичні тіоли, як і при окисленні пригнічують їх активність [62–64]. Хоча LA може не націлюватися на специфічні сигнальні молекули (рецептор інсуліну може бути винятком) [65], зміни в окислювально-відновлювальній парі LA/DHLA можуть впливати на окислювально-відновлювальний статус критичних залишків цистеїну на цих білках, викликаючи конформаційні зміни, які активують або пригнічують їх активність. Наприклад, пригнічення активності PTEN і PP2A LA сприяє індукованому LA збільшенню фосфорилування Akt, що спостерігається в культивованих первинних гепатоцитах, оброблених 50 мкм LA, а також в тканині печінки щурів, які отримували LA в дозі 120 мг/кг маси тіла [57]. Крім того, добре відома регуляція поглинання м'язової глюкози при фізичному навантаженні/скороченні м'язів за допомогою протеїнкіназ, включаючи АМФ-активовану протеїнкіназу (АМПК) [66, 67], становить інтерес, оскільки LA активує периферичний АМПК [68–70]. Отже, через АМПК LA, як вважають: 1) індукує фосфорилування IRS1 Ser789 і активацію сигналізації IRS1/PI3K [71, 72] та 2) стимулює транслокацію GLUT4 через інактивацію субстрату Akt 160 кДа (AS160) незалежно від сигнального каскаду IRS1/PI3K/Akt [73, 74].

Інсуліновий шлях і регуляція глюкози

Вважається, що взаємодія LA і внутрішньоклітинної сигналізації пояснює позитивні ефекти LA, які спостерігаються через 24 години після введення [8, 51], що значно відстає від плазмового LA Tmax на ~1 годину [21]. Ця тимчасова різниця становить інтерес у світлі швидкого метаболізму LA і передбачає інший спосіб дії порівняно з іншими стимулами, які LA імітує. Наприклад, в культивованих клітинах інсулін індукував поглинання глюкози через 10 хвилин і максимальний ефект через 30 хв [75], тоді як LA потребувалася одна година, щоб викликати його максимальний ефект на поглинання глюкози, який міг бути досягнутий інсуліном вдвічі швидше [76]. Ця затримка навіть очевидна при порівнянні фосфорилування Akt на Ser473, індукованого інсуліном, з LA [57]. Така затримка передбачає, що вплив LA на регуляцію глюкози не є прямим,

але вимагає активації додаткових медіаторів, а також підтримує уявлення про те, що LA або DHLA модулюють шлях IR/PI3K/Akt на різних рівнях (рис. 3).

Передбачається, що в скелетних м'язах LA рекрутує GLUT4 зі свого місця зберігання в комплексі Гольджі в сарколему, так що поглинання глюкози стимулюється локальним збільшенням кількості переносників. Дані експериментів на клітинних культурах підтверджують участь інсулінового сигнального каскаду в LA-стимульованій транслокації GLUT1 і GLUT4. Група D.E. Estrada [77] досліджувала вплив R- та S-LA на поглинання глюкози в м'язових трубках L6 і адипоцитах 3T3-L1. R-LA стимулювала більше і більш швидко поглинання глюкози, ніж S-LA або рацемічна суміш, і при використанні в поєднанні з інсуліном посилювала його дію на поглинання глюкози. Клітинний розподіл транспортерів глюкози GLUT1 і GLUT4 реагував на R-LA аналогічно тому, як це спостерігалось з інсуліном, і поглинання глюкози у відповідь на всі форми LA було PI3K-залежним, як це було визначено за допомогою інгібуючого з'єднання LY294002. Використовуючи ті самі моделі клітинної культури, Moini et al. [51] показали, що R-LA стимулював транспорт глюкози до 6 годин. Тоді як S-LA і рацемічна суміш давали такий же ефект, DHLA — ні. R-LA також призводив до фосфорилювання тирозину рецептора інсуліну, а поглинання глюкози залежало від PI3K, як було показано за допомогою вортманіну.

На відміну від вищенаведених робіт, виконаних в основному в культурі тканин, Henriksen et al. встановлено, що дія LA на поглинання глюкози не завжди залежить від PI3K [78]. Ця група інкубувала 2 мм R-, S-LA зі скелетними м'язами, виділеними від худих або огряд-

них щурів Zucker (модель інсулінорезистентності), і показала, що значна частина (~75 %) стимульованого LA поглинання глюкози не залежить від PI3K. Невідповідність між м'язовими клітинними лініями та інтактними м'язовими препаратами вказує на те, що LA має потенціал впливу на різні компоненти клітинної сигналізації залежно від обраної моделі та умов експерименту. Слід зазначити, що в цих дослідженнях *in vitro* використовувалися концентрації LA, які значно перевищували пікові концентрації в плазмі крові, що спостерігаються у здорових добровольців, які отримували 200–600 мг [20, 21].

Група Tritschler's безпосередньо тестувала вплив R- та S-LA шляхом внутрішньовенного введення на метаболізм глюкози в скелетних м'язах щурів Zucker [79]. При гострій стадії (100 мг/кг маси тіла протягом однієї години) тільки R-LA збільшував поглинання глюкози. Тривале 10-денне введення S-LA (50 мг/кг маси тіла) дійсно покращило поглинання глюкози, але менше ніж наполовину порівняно з R-LA (30 мг/кг маси тіла). Ця група також вимірювала рівень інсуліну в плазмі, виявивши, що він знижується на R-LA, але збільшується на S-LA. Тільки R-LA був здатний збільшити синтез глікогену і окислення глюкози. У їх моделях рівні GLUT4 були трохи знижені при тривалому лікуванні S-LA, що є небажаним ефектом. Наведені результати свідчать про те, що R- та S-LA не можуть бути однаково корисні при лікуванні цукрового діабету (ЦД).

Важливо відзначити, що поєднання прийому LA (30 мг/кг на добу протягом 15 днів) із тренуванням на витривалість у тваринній моделі інсулінорезистентності (IP) покращувало транспортну активність глюкози і толерантність до глюкози всього організму більшою

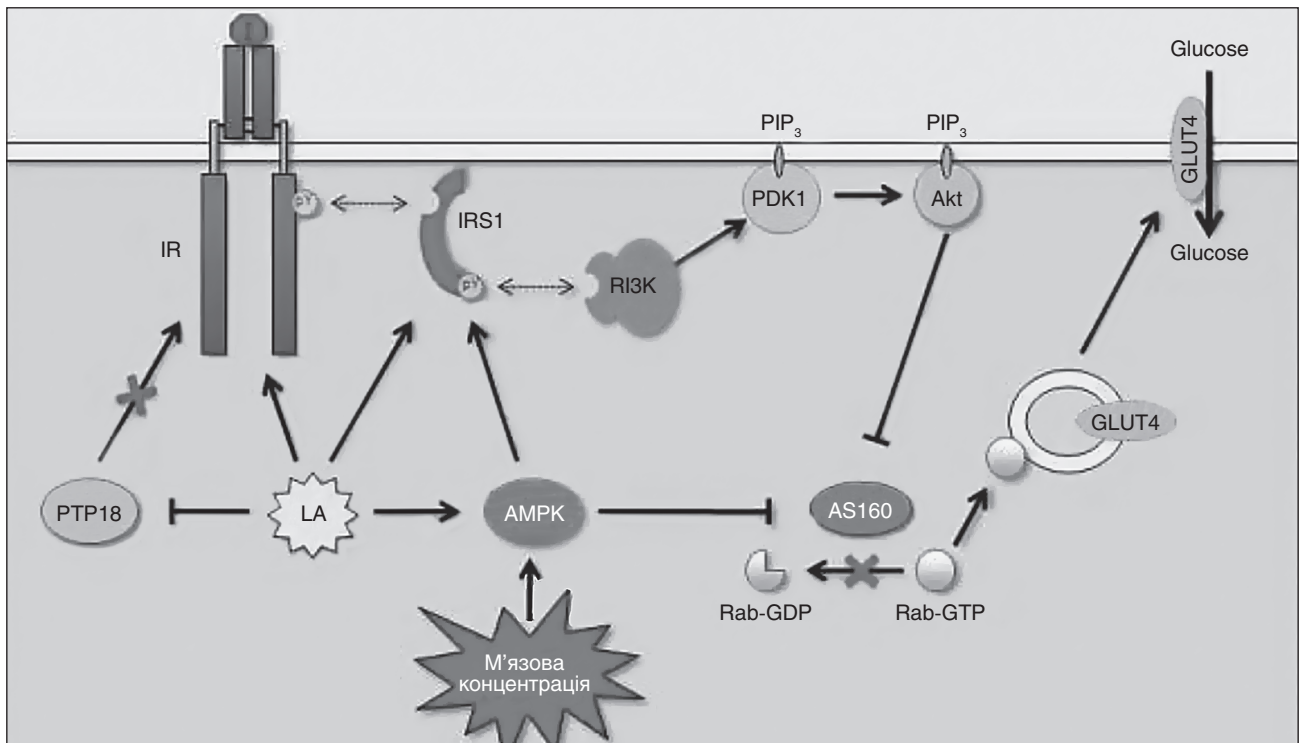


Рисунок 3. Роль ліпосової кислоти в IR/PI3K/Akt-залежній активації поглинання глюкози скелетними м'язами

мірою, ніж будь-яке інше втручання окремо [60]. Потенційним механізмом цього адитивного ефекту є підвищена регуляція експресії білка GLUT4 в тренуваних м'язах [80] в поєднанні з посиленою транслокацією GLUT4 у плазматичну мембрану, індукованої LA. Ще належить з'ясувати, чи є ця комбінація харчової добавки та фізичних вправ корисною для пацієнтів із ЦД.

Клініко-терапевтичні ефекти LA Діабетичні полінейропатії

Взаємодія LA з регуляторними компонентами інсулінового сигнального каскаду виявилася функціонально корисною для поглинання глюкози скелетними м'язами, толерантності до глюкози, сприяє зниженню IP на моделях тварин [79, 81]. Поліпшення утилізації глюкози спостерігалось також у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували LA внутрішньовенно або перорально [81–83]. Було проведено кілька клінічних випробувань для вимірювання ефективності рацемічної LA у зменшенні симптомів діабетичних полінейропатій.

Дослідження «Альфа-ліпоєва кислота при діабетичній нейропатії» (ALADIN) та «Симптоми діабетичної полінейропатії» (SYDNEY)

LA вводили перорально, внутрішньовенно або внутрішньовенно з подальшим пероральним застосуванням. Метааналіз чотирьох клінічних досліджень з використанням внутрішньовенного LA, включаючи ALADIN, SYDNEY та перші 3 тижні прийому ALADIN III, показав значне поліпшення діабетичних полінейропатій стоп і нижніх кінцівок у пацієнтів, які отримували LA 600 мг/добу протягом трьох тижнів [84]. Хворим на ЦД у дослідженні ALADIN II вводили LA внутрішньовенно у дозі 600 або 1200 мг/добу протягом п'яти днів, потім перорально протягом двох років, що призводить до поліпшення показників нейропатії [85]. Пацієнти в дослідженні ALADIN III отримували LA (600 мг/добу внутрішньовенно) або плацебо протягом трьох тижнів, а потім перорально (600 мг внутрішньовенно) або плацебо протягом шести місяців. Однак пероральна фаза цього дослідження не мала клінічно значущих переваг [86]. Одним із можливих висновків цих досліджень було те, що LA, яка вводилася внутрішньовенно, була більш ефективною, ніж пероральне застосування, що може бути пов'язано або з більшою біодоступністю, або з поганою розчинністю препарату в шлунковій кислоті. Однак деякі додаткові дослідження показали, що пероральне застосування LA дуже ефективне. Наприклад, пілотне дослідження (ORPIL) показало зниження діабетичних полінейропатичних симптомів після трьох тижнів прийому перорально 600 мг LA тричі на добу [87]. Тоді як у першому сіднейському дослідженні застосовувалося внутрішньовенне введення LA [88], в дослідженні SYDNEY II використовувалося пероральне застосування LA в дозі 600, 1200 або 1800 мг один раз на добу протягом п'яти тижнів [89]. Отже, обидва дослідження показали значне поліпшення нейропатичних кінцевих точок.

Вплив LA на судинну систему

Судинні ендотеліальні клітини, які вистилають про-світ кровоносних судини, утворюють фізичний інтерфейс між кров'ю та стінкою судини, запобігаючи адгезії тромбоцитів і регулюючи прохідність кровоносних судин. Еластичність стінок регулюється оксидом азоту (NO), газом, що виробляється ендотеліальною синтазою оксиду азоту (eNOS). Втрата активності eNOS викликає ендотеліальну дисфункцію (ЕД) без будь-яких обмежень і характеризується зниженою вазодилатацією, прозапальним середовищем. Окислювальний стрес був залучений до ЕД на тій підставі, що антиоксиданти, такі як аскорбат і LA, покращують окислювально-відновний стан плазми й ендотеліальну NO-опосередковану вазодилатацію [90, 91]. Але залишається питання про те, як LA досягає цього значного результату. Відомо, наприклад, що сигнальний шлях PI3K/Akt, який каскадує від рецептора інсуліну і стимульований LA, відіграє важливу роль в активації eNOS [92, 93]. Обробка ендотеліальних клітин аорти людини LA значно збільшує синтез NO [94], а LA покращує втрату фосфорилування eNOS, що спостерігається в аорті у літніх щурів через Akt [59]. Крім того, внутрішньовенне введення LA старим щурам відновлює вазорелаксацію, що характеризується підвищенням фосфорилуванням як eNOS, так і Akt, а також зниженням активності нейтральної сфінгомієлінази і супутнім зниженням концентрації цераміду [95]. Ці дослідження з використанням моделей *in vitro* та тварин зміцнюють розуміння ролі сигнального шляху інсуліну у вазомоторній функції та підкреслюють потенціал терапії LA для здоров'я. Однак до цього часу тільки клінічне дослідження ISLAND розглядало LA як потенційний засіб, який перешкоджає розвитку ЕД [96]. Це дослідження являло собою рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження порівняння з ірбесартаном, антагоністом рецепторів ангіотензину II, який використовується в основному для лікування артеріальної гіпертензії. Результати показали, що пероральне введення LA (300 мг/добу протягом чотирьох тижнів) та/або ірбесартану (150 мг/добу протягом чотирьох тижнів) 14–15 пацієнтам із метаболічним синдромом покращувало ендотеліальну опосередковану потоком вазодилатацію, яка вимірювалася за допомогою неінвазивного тесту реактивності плечової артерії. Однак для встановлення ефективності LA як терапевтичного засобу при судинній ЕД необхідні більш масштабні і тривалі дослідження.

LA як гіпотензивний засіб

Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику інсульту, інфаркту та артеріальної аневризми, а також провідною причиною хронічної ниркової недостатності. Навіть помірне підвищення артеріального тиску (АТ) корелює зі скороченням тривалості життя. Обґрунтування терапевтичного застосування LA проти АГ впливало з її здатності підвищувати рівень тканинного GSH і запобігати шкідливій модифікації сульфгідрильних груп в каналах Ca²⁺. Згодовування LA гіпертензивним щурам

нормалізувало систолічний АТ і цитозольний вільний Ca^{2+} , а також послабило несприятливі зміни ниркових судин [97–101]. Роль LA в регенерації зниженого GSH була додатково висунута El Midaoui і de Champlain [102, 103], які пов'язували відновлення активності глутатіонпероксидази, що спостерігається у щурів, які отримували LA, з нормалізацією продукції супероксиду аорти і АТ. Було також висловлено припущення, що дієтична LA інгібує ниркову і судинну гіперпродукцію ендотеліну-1, вазоконстриктора, який секретується ендотелієм [104]. З огляду на те, що NO є основним вазодилататором в провідних артеріях, і нещодавно відкриття того, що LA покращує синтез ендотеліального NO [95], у фармакологів є нове обґрунтування для вивчення ролі LA і високого АТ. Клінічне введення LA (у поєднанні з ацетил-L-карнітином) показало деяку перспективність як антигіпертензивна терапія через зниження систолічного тиску у пацієнтів із високим АТ і пацієнтів із метаболічним синдромом [105]. Навпаки, введення LA (300 мг/добу протягом чотирьох тижнів) пацієнтам із метаболічним синдромом не чинило істотного впливу на АТ порівняно з групою плацебо [96].

LA як протизапальний засіб

Запалення є результатом вродженої біологічної реакції судинних тканин на шкідливі агенти, такі як патогени або подразники. Це спроба організму усунути шкідливі подразники, захистити навколишні тканини і почати процес загоєння. Однак неослабне хронічне запалення також сприяє розвитку каскаду захворювань, таких як атеросклероз, астма і ревматоїдний артрит. Підвищений рівень окисного стресу відіграє важливу роль у хронічному запаленні. Вважається, що запалення, пов'язане з окислювальним стресом, провокує ранні судинні події в атерогенезі, включаючи підвищення регуляції молекул адгезії судин і активності матриксних металопротеїназ. Ці події потребують активації NF- κ B, транскрипційного фактора, який індукує експресію багатьох генів, що беруть участь у запаленні та міграції ендотеліальних клітин. З урахуванням окислювальної природи запалення терапевтичні стратегії, спрямовані на пом'якшення продукції окислювачів і окислювального ушкодження, десятиліттями вивчалися в різних моделях запалення.

Відповідно до цієї стратегії LA була вивчена на предмет її антиоксидантних властивостей при цитокініндукованому запаленні; вона також широко відома як інгібітор NF- κ B [106]. Результати показують, що LA знижує експресію молекули адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1) і ендотеліальну адгезію моноцитів людини [107], а також інгібує NF- κ B-залежну експресію металопротеїнази-9 *in vitro* [108]. Аналогічно LA (25–100 мкг/мл = 122–486 мкм) запобігає підвищеній регуляції молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1) і молекули адгезії судинних клітин 1 у спинному мозку і в стимульованих TNF- α культивованих ендотеліальних клітинах головного мозку [109]. Коллаген-індукований артрит послаблювався при застосуванні LA (10–100 мг/кг внутрішньовенно) у щурів

DBA/1 шляхом зниження запальних цитокінів, таких як TNF- α , і часткового інгібування зв'язування NF- κ B з ДНК [111]. У цьому дослідженні LA також інгібувала утворення остеокластів, припускаючи, що вона може бути корисною для запобігання ерозії кісток та руйнуванню суглобів при ревматоїдному артриті. В іншому дослідженні попередня обробка колагенових пластів LA (2 мг) перед імплантацією зменшувала індуковану TNF- α резорбцію кістки у щурів ICR [110]. При експериментальному аутоімунному енцефаломієліті (тваринна модель розсіяного склерозу) у щурів, які отримували LA, спостерігалось помітне поліпшення інфільтрації центральної нервової системи Т-клітинами і макрофагами, зниження демієлінізації та експресії в спинному мозку молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM-1) [109, 111]. Було висловлено припущення, що зниження рівня поверхневого CD4, що спостерігається в оброблених LA мононуклеарах крові, принаймні частково пояснює модуляцію інфільтрації запальних клітин у центральну нервову систему [112]. Це відбувається тому, що корецептор CD4 посилює сигнал, який генерується на Т-клітинному рецепторі, рекрутуючи лімфоцитарну протеїназу Lck, яка, в свою чергу, запускає каскад подій, що призводять до активації Т-клітин. Цікаво, що DHLA не пригнічує CD4 з поверхні мононуклеарних клітин периферичної крові людини [112]. Як альтернатива або на додаток до понижуючої регуляції CD4 імуномодуючі властивості LA можуть включати підвищувальну регуляцію cAMF у Т-клітинах і природних кілерах [113]. LA інгібує TNF- α -індуковану активацію NF- κ B і експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах аорти людини за механізмом, зовні відмінним від антиоксидантів, таких як аскорбат або відновлений GSH, але спільним з роботою металевого хелатора [114]. Нещодавно інгібування гострого запалення, індукованого ендотоксином LA, було пов'язано зі стимуляцією шляху PI3K/Akt [58].

Недавно було проведено дослідження стосовно протизапальних властивостей LA. Ця робота показала значне зниження рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові на 15 % після чотирьох тижнів прийому LA (300 мг/добу) [96]. Таке відкриття є важливим для здоров'я людини, оскільки інтерлейкін-6 є визнаним маркером запалення в коронарних атеросклеротичних бляшках, а також регулює експресію інших запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 і TNF- α [115].

Висновки

Як показано в достатній кількості проаналізованих джерел, біологічна роль LA досить різноманітна. Насправді, як нам відомо, існує декілька сполук, так само багатогранних, як і LA як біоактивний агент. Вона є індуктором клітинних сигнальних шляхів, міметиком інсуліну, гіпотригліцеридемічним агентом, вазорелаксантом/антигіпертензивною сполукою, хелатором металів і ад'ювантом для нейрокогнітивної функції. Отже, буде важливо визначити точний причинно-наслідковий зв'язок між LA та її клітинними мішенями

негайної дії. LA може чинити низку важливих та різноманітних фізіологічних дій на стимуляцію нейрогормональної функції й, отже, опосередковано впливати на множинні клітинні сигнальні шляхи в периферичних тканинах. У поєднанні з її потенціалом для централізованої дії також очевидно, що пероральне застосування LA впливає на безліч сигнальних і транскрипційних парадигм на клітинному рівні.

Дуже важливою є ефективна доза, а також використання відповідної енагіомерної ізоформи.

Проведений аналіз літературних даних дозволяє зробити такі висновки:

1. Тільки R(+)-енантіомер LA реалізує позитивні ефекти.
2. Цей засіб слід використовувати як гіпотензивне лікування у хворих на артеріальну гіпертензію та метаболічний синдром.
3. Також R(+)-енантіомер може застосовуватися як протизапальний засіб при запальних захворюваннях.
4. Головне — це дуже ефективний антиоксидант.
5. Доза R(+)-енантіомеру LA 300 мг біоеквівалентна 600 мг рацемічної LA.

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

Список літератури

1. Reed L.J., Debusk B.G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Jr. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951. 114(2952). 93-4. doi: 10.1126/science.114.2952.93.
2. Zdzisińska B., Żurek A., Kandefer-Szerszeń M. Alpha-Ketoglutarate as a Molecule with Pleiotropic Activity: Well-Known and Novel Possibilities of Therapeutic Use. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2017. 65(1). 21-36. doi: 10.1007/s00005-016-0406-x.
3. Liu S., He L., Yao K. The Antioxidative Function of Alpha-Ketoglutarate and Its Applications. *Biomed. Res. Int*. 2018. 2018. 3408467. doi: 10.1155/2018/3408467.
4. Smith A.R., Shenvi S.V., Widlansky M., Suh J.H., Hagen T.M. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr. Med. Chem*. 2004. 11(9). 1135-46. doi: 10.2174/0929867043365387.
5. Scott B.C., Aruoma O.I., Evans P.J., O'Neill C., Van der Vliet A., Cross C.E., Tritschler H., Halliwell B. Lipoic and dihydro-lipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res*. 1994. 20(2). 119-33. doi: 10.3109/10715769409147509.
6. Devasagayam T.P., Subramanian M., Pradhan D.S., Sies H. Prevention of singlet oxygen-induced DNA damage by lipoate. *Chem. Biol. Interact*. 1993. 86(1). 79-92. doi: 10.1016/0009-2797(93)90113-d. PMID: 8431966.
7. Liu J., Head E., Gharib A.M., Yuan W., Ingersoll R.T., Hagen T.M., Cotman C.W., Ames BN. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. *Proc. Natl. Acad Sci USA*. 2002. 99(4). 2356-61. doi: 10.1073/pnas.261709299.
8. Suh J.H., Shenvi S.V., Dixon B.M., Liu H., Jaiswal A.K., Liu R.M., Hagen T.M. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc. Natl. Acad Sci USA*. 2004. 101(10). 3381-6. doi: 10.1073/pnas.0400282101.
9. Lodge J.K., Traber M.G., Packer L. Thiol chelation of Cu²⁺ by dihydro-lipoic acid prevents human low density lipoprotein peroxidation. *Free Radic Biol. Med*. 1998. 25(3). 287-97. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00048-3.
10. Anuradha B., Varalakshmi P. Protective role of DL-alpha-lipoic acid against mercury-induced neural lipid peroxidation. *Pharmacol. Res*. 1999. 39(1). 67-80. doi: 10.1006/phrs.1998.0408.
11. Han D., Sen C.K., Roy S., Kobayashi M.S., Tritschler H.J., Packer L. Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am. J. Physiol*. 1997. 273(5). R1771-8. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.5.R1771.
12. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland)*. 2019. 23(3). 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
13. Vanden Boom T.J., Reed K.E., Cronan J.E. Jr. Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: isolation of null mutants defective in lipoic acid biosynthesis, molecular cloning and characterization of the *E. coli* lip locus, and identification of the lipoylated protein of the glycine cleavage system. *J. Bacteriol*. 1991. 173(20). 6411-20. doi: 10.1128/jb.173.20.6411-6420.1991.
14. Akiba S., Matsugo S., Packer L., Konishi T. Assay of protein-bound lipoic acid in tissues by a new enzymatic method. *Anal. Biochem*. 1998. 258(2). 299-304. doi: 10.1006/abio.1998.2615.
15. Packer L., Kraemer K., Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001. 17(10). 888-95. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00658-x.
16. Wollin S.D., Jones P.J. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease. *J. Nutr*. 2003. 133(11). 3327-30. doi: 10.1093/jn/133.11.3327.
17. Takaishi N., Yoshida K., Satsu H., Shimizu M. Transepithelial transport of alpha-lipoic acid across human intestinal Caco-2 cell monolayers. *J. Agric. Food Chem*. 2007. 55(13). 5253-9. doi: 10.1021/jf063624i. Epub 2007 May 31. PMID: 17536819.
18. Balamurugan K., Vaziri N.D., Said H.M. Biotin uptake by human proximal tubular epithelial cells: cellular and molecular aspects. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2005. 288(4). F823-31. doi: 10.1152/ajprenal.00375.2004.
19. Prasad P.D., Wang H., Kekuda R., Fujita T., Fei Y.J., Devoe L.D., Leibach F.H., Ganapathy V. Cloning and functional expression of a cDNA encoding a mammalian sodium-dependent vitamin transporter mediating the uptake of pantothenate, biotin, and lipoate. *J. Biol. Chem*. 1998. 273(13). 7501-6. doi: 10.1074/jbc.273.13.7501.
20. Teichert J., Kern J., Tritschler H.J., Ulrich H., Preiss R. Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 1998. 36(12). 625-8. PMID: 9876998.
21. Carlson D.A., Smith A.R., Fischer S.J., Young K.L., Packer L. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern. Med. Rev*. 2007. 12(4). 343-51. PMID: 18069903.

22. Breithaupt-Grögler K., Niebch G., Schneider E., Erb K., Hermann R., Blume H.H., Schug B.S., Belz G.G. Dose-proportionality of oral thioctic acid-coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999. 8(1). 57-65. doi: 10.1016/S0928-0987(98)00061-X.
23. Harrison E.H., McCormick D.B. The metabolism of dl-(1,6-14C)lipoic acid in the rat. *Arch. Biochem. Biophys.* 1974. 160(2). 514-22. doi: 10.1016/0003-9861(74)90428-7. PMID: 4598618.
24. Panigrahi M., Sadguna Y., Shivakumar B.R., Kolluri S.V., Roy S., Packer L., Ravindranath V. Alpha-lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 1996. 717(1-2). 184-8. doi: 10.1016/0006-8993(96)00009-1. PMID: 8738270.
25. Arivazhagan P., Shila S., Kumaran S., Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in various brain regions of aged rats. *Exp. Gerontol.* 2002. 37(6). 803-11. doi: 10.1016/S0531-5565(02)00015-3. PMID: 12175480.
26. Jones W., Li X., Qu Z.C., Perriott L., Whitesell R.R., May J.M. Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic Biol. Med.* 2002. 33(1). 83-93. doi: 10.1016/S0891-5849(02)00862-6.
27. Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen. Pharmacol.* 1997. 29(3). 315-31. doi: 10.1016/S0306-3623(96)00474-0.
28. Searls R.L., Sanadi D.R. Alpha-ketoglutaric dehydrogenase. 8. Isolation and some properties of a flavoprotein component. *J. Biol. Chem.* 1960. 235. 2485-91. PMID: 14444366.
29. Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Packer L. Antioxidant activities of dihydrolipoic acid and its structural homologues. *Free Radic Res. Commun.* 1993. 18(2). 115-22. doi: 10.3109/10715769309147348.
30. Yuzvenko T., Tarasenko S., Marchenko O. New Opportunities for the Use of Alpha-Lipoic Acid: The Role of Enantiomers. *International Journal Of Endocrinology (Ukraine)*. 2019. 15(6). 507-14. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414.
31. Devasagayam T.P., Di Mascio P., Kaiser S., Sies H. Singlet oxygen induced single-strand breaks in plasmid pBR322 DNA: the enhancing effect of thiols. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991 Mar 26. 1088(3). 409-12. doi: 10.1016/0167-4781(91)90133-7. PMID: 2015303.
32. Haenen G.R., Bast A. Scavenging of hypochlorous acid by lipoic acid. *Biochem. Pharmacol.* 1991. 42(11). 2244-6. doi: 10.1016/0006-2952(91)90363-a. PMID: 1659823.
33. Bast A., Haenen G.R. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors.* 2003. 17(1-4). 207-13. doi: 10.1002/biof.5520170120. PMID: 12897442.
34. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem. Pharmacol.* 1995. 50(1). 123-6. doi: 10.1016/0006-2952(95)00116-h.
35. Suh J.H., Moreau R., Heath S.H., Hagen T.M. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox. Rep.* 2005. 10(1). 52-60. doi: 10.1179/135100005X21624.
36. Bush A.I. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2002. 23(6). 1031-8. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00120-3. PMID: 12470799.
37. Goralska M., Dackor R., Holley B., McGahan M.C. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Exp. Eye Res.* 2003. 76(2). 241-8. doi: 10.1016/S0014-4835(02)00307-X. PMID: 12565812.
38. Schupke H., Hempel R., Peter G., Hermann R., Wessel K., Engel J., Kronbach T. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid. *Drug Metab. Dispos.* 2001. 29(6). 855-62. PMID: 11353754.
39. Lykkesfeldt J., Hagen T.M., Vinarsky V., Ames B.N. Age-associated decline in ascorbic acid concentration, recycling, and biosynthesis in rat hepatocytes-reversal with (R)-alpha-lipoic acid supplementation. *FASEB J.* 1998. 12(12). 1183-9. doi: 10.1096/fasebj.12.12.1183. PMID: 9737721.
40. Michels A.J., Joisher N., Hagen T.M. Age-related decline of sodium-dependent ascorbic acid transport in isolated rat hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003. 410(1). 112-20. doi: 10.1016/S0003-9861(02)00678-1. PMID: 12559983.
41. Suh J.H., Shigeno E.T., Morrow J.D., Cox B., Rocha A.E., Frei B., Hagen T.M. Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid. *FASEB J.* 2001. 15(3). 700-6. doi: 10.1096/fj.00-0176com. PMID: 11259388; PMCID: PMC4696539.
42. Xu D.P., Wells W.W. Alpha-lipoic acid dependent regeneration of ascorbic acid from dehydroascorbic acid in rat liver mitochondria. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1996. 28(1). 77-85. PMID: 8786242.
43. Bast A., Haenen G.R. Interplay between lipoic acid and glutathione in the protection against microsomal lipid peroxidation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1988. 963(3). 558-61. doi: 10.1016/0005-2760(88)90326-8. PMID: 3143421.
44. Busse E., Zimmer G., Schopohl B., Kornhuber B. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung.* 1992. 42(6). 829-31. PMID: 1418040.
45. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H., Tritschler H.J., Flohé L., Packer L. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors.* 1997. 6(3). 321-38. doi: 10.1002/biof.5520060303. PMID: 9288403.
46. Suh J.H., Wang H., Liu R.M., Liu J., Hagen T.M. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2004. 423(1). 126-35. doi: 10.1016/j.abb.2003.12.020. PMID: 14871476; PMCID: PMC4696556.
47. Kilic F., Handelman G.J., Traber K., Tsang K., Packer L., Trevithick J.R. Modelling cortical cataractogenesis XX. In vitro effect of alpha-lipoic acid on glutathione concentrations in lens in model diabetic cataractogenesis. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1998. 46(3). 585-95. doi: 10.1080/15216549800204112. PMID: 9818098.
48. Wolz P., Kriegelstein J. Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid and its enantiomers demonstrated in rodent models of focal cerebral ischemia. *Neuropharmacology.* 1996. 35(3). 369-75. doi: 10.1016/0028-3908(95)00172-7. PMID: 8783212.
49. Biewenga G.P., Dorstijn M.A., Verhagen J.V., Haenen G.R., Bast A. Reduction of lipoic acid by lipoamide dehydrogenase. *Biochem. Pharmacol.* 1996. 51(3). 233-8. doi: 10.1016/0006-2952(95)02124-8. PMID: 8573188.
50. Hagen T.M., Vinarsky V., Wehr C.M., Ames B.N. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-associated increase in susceptibility of hepatocytes to tert-butylhydroperoxide both in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal.* 2001. 2(3). 473-83. doi: 10.1089/15230860050192251. PMID: 11229361.
51. Moini H., Tirosh O., Park Y.C., Cho K.J., Packer L. R-alpha-lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2002. 397(2). 384-91. doi: 10.1006/abbi.2001.2680. PMID: 11795898.

52. Dinkova-Kostova A.T., Holtzclaw W.D., Cole R.N., Itoh K., Wakabayashi N., Katoh Y., Yamamoto M., Talalay P. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. 99(18). 11908-13. doi: 10.1073/pnas.172398899.
53. Zhang D.D., Lo S.C., Cross J.V., Templeton D.J., Han-nink M. Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex. *Mol. Cell Biol*. 2004. 24(24). 10941-53. doi: 10.1128/MCB.24.24.10941-10953.2004.
54. Suzuki Y.J., Shi S.S., Day R.M., Blumberg J.B. Differential regulation of MAP kinase signaling by pro- and antioxidant biothiols. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000. 899. 159-67. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06184.x.
55. Shi S.S., Day R.M., Halpner A.D., Blumberg J.B., Suzuki Y.J. Homocysteine and alpha-lipoic acid regulate p44/42 MAP kinase phosphorylation in NIH/3T3 cells. *Antioxid Redox Signal*. 1999. 1(1). 123-8. doi: 10.1089/ars.1999.1.1-123.
56. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes*. 2001. 50(6). 1464-71. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1464.
57. Shay K.P., Hagen T.M. Age-associated impairment of Akt phosphorylation in primary rat hepatocytes is remediated by alpha-lipoic acid through PI3 kinase, PTEN, and PP2A. *Biogerontology*. 2009. 10(4). 443-56. doi: 10.1007/s10522-008-9187-x.
58. Zhang W.J., Wei H., Hagen T., Frei B. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. 104(10). 4077-82. doi: 10.1073/pnas.0700305104.
59. Smith A.R., Hagen T.M. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem. Soc. Trans.* 2003. 31(Pt 6). 1447-9. doi: 10.1042/bst0311447.
60. Saengsirisuwan V., Perez F.R., Sloniger J.A., Maier T., Henriksen E.J. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 287(3). E529-36. doi: 10.1152/ajpendo.00013.2004.
61. Cho K.J., Moini H., Shon H.K., Chung A.S., Packer L. Alpha-lipoic acid decreases thiol reactivity of the insulin receptor and protein tyrosine phosphatase 1B in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Pharmacol.* 2003. 66(5). 849-58. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00395-2.
62. Foley T.D., Petro L.A., Stredny C.M., Coppa T.M. Oxidative inhibition of protein phosphatase 2A activity: role of catalytic subunit disulfides. *Neurochem. Res.* 2007. 32(11). 1957-64. doi: 10.1007/s11064-007-9394-x.
63. Ross S.H., Lindsay Y., Safrany S.T., Lorenzo O., Villa F., Toth R., Clague M.J. et al. Differential redox regulation within the PTP superfamily. *Cell. Signal*. 2007. 19(7). 1521-30. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.01.026.
64. Lee S.R., Yang K.S., Kwon J., Lee C., Jeong W., Rhee S.G. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H2O2. *J. Biol. Chem.* 2002. 277(23). 20336-42. doi: 10.1074/jbc.M111899200.
65. Diesel B., Kulhanek-Heinze S., Hölftje M., Brandt B., Hölftje H.D., Vollmar A.M., Kiemer A.K. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry*. 2007. 46(8). 2146-55. doi: 10.1021/bi602547m.
66. Jessen N., Goodyear L.J. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2005. 99(1). 330-7. doi: 10.1152/japplphysiol.00175.2005.
67. Cartee G.D., Wojtaszewski J.F. Role of Akt substrate of 160 kDa in insulin-stimulated and contraction-stimulated glucose transport. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007. 32(3). 557-66. doi: 10.1139/H07-026.
68. Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C., Jang P.G., Ryu J.W., Song H.S., Yun J.Y. et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2004. 10(7). 727-33. doi: 10.1038/nm1061.
69. Lee W.J., Lee I.K., Kim H.S., Kim Y.M., Koh E.H., Won J.C., Han S.M. et al. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2005. 25(12). 2488-94. doi: 10.1161/01.ATV.0000190667.33224.4c.
70. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H., Won J.C., Kim H.S., Park H.S., Kim M.S. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. 332(3). 885-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.035.
71. Paz K., Hemi R., LeRoith D., Karasik A., Elhanany E., Kanety H., Zick Y. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 1997. 272(47). 29911-8. doi: 10.1074/jbc.272.47.29911.
72. Jakobsen S.N., Hardie D.G., Morrice N., Tornqvist H.E. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J. Biol. Chem.* 2001. 276(50). 46912-6. doi: 10.1074/jbc.C100483200.
73. Treebak J.T., Glund S., Deshmukh A., Klein D.K., Long Y.C., Jensen T.E., Jørgensen S.B. et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits. *Diabetes*. 2006. 55(7). 2051-8. doi: 10.2337/db06-0175.
74. Shen Q.W., Zhu M.J., Tong J., Ren J., Du M. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2007. 293(4). C1395-403. doi: 10.1152/ajpcell.00115.2007.
75. Tsakiridis T., McDowell H.E., Walker T., Downes C.P., Hundal H.S., Vranic M., Klip A. Multiple roles of phosphatidylinositol 3-kinase in regulation of glucose transport, amino acid transport, and glucose transporters in L6 skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 1995. 136(10). 4315-22. doi: 10.1210/endo.136.10.7664650.
76. Yaworsky K., Somwar R., Ramlal T., Tritschler H.J., Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 2000. 43(3). 294-303. doi: 10.1007/s001250050047.
77. Estrada D.E., Ewart H.S., Tsakiridis T., Volchuk A., Ramlal T., Tritschler H., Klip A. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes*. 1996. 45(12). 1798-804. doi: 10.2337/diab.45.12.1798.
78. Henriksen E.J., Jacob S., Streeper R.S., Fogt D.L., Hokama J.Y., Tritschler H.J. Stimulation by alpha-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats. *Life Sci*. 1997. 61(8). 805-12. doi: 10.1016/s0024-3205(97)00562-6.

79. Streeper R.S., Henriksen E.J., Jacob S., Hokama J.Y., Fogt D.L., Tritschler H.J. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1997. 273(1 Pt 1). E185-91. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E185.
80. Hughes V.A., Fiatarone M.A., Fielding R.A., Kahn B.B., Ferrara C.M., Shepherd P., Fisher E.C. et al. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am. J. Physiol.* 1993. 264(6 Pt 1). E855-62. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.6.E855.
81. Jacob S., Streeper R.S., Fogt D.L., Hokama J.Y., Tritschler H.J., Dietze G.J., Henriksen E.J. The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes.* 1996. 45(8). 1024-9. doi: 10.2337/diab.45.8.1024.
82. Jacob S., Henriksen E.J., Schieman A.L., Simon I., Clancy D.E., Tritschler H.J., Jung W.I. et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung.* 1995. 45(8). 872-4. PMID: 7575750.
83. Konrad T., Vicini P., Kusterer K., Höflich A., Assadkhani A., Böhles H.J., Sewell A. et al. alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999. 22(2). 280-7. doi: 10.2337/diacare.22.2.280.
84. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004. 21(2). 114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
85. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W., Tritschler H.J., Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res.* 1999. 31(3). 171-9. doi: 10.1080/10715769900300721.
86. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care.* 1999. 22(8). 1296-301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
87. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R., Reljanovic M., Lobisch M., Schütte K., Nehrdich D. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet. Med.* 1999. 16(12). 1040-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x.
88. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A. et al.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003. 26(3). 770-6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
89. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006. 29(11). 2365-70. doi: 10.2337/dc06-1216.
90. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol. Med.* 2001. 31(1). 53-61. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00551-2.
91. Sena C.M., Nunes E., Louro T., Proença T., Fernandes R., Boarder M.R., Seica R.M. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. *Br. J. Pharmacol.* 2008. 153(5). 894-906. doi: 10.1038/sj.bjp.0707474.
92. Montagnani M., Ravichandran L.V., Chen H., Esposito D.L., Quon M.J. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol. Endocrinol.* 2002. 16(8). 1931-42. doi: 10.1210/me.2002-0074.
93. Federici M., Menghini R., Mauriello A., Hribal M.L., Ferrelli F., Lauro D., Sbraccia P. et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation.* 2002. 106(4). 466-72. doi: 10.1161/01.cir.0000023043.02648.51.
94. Hagen T.M., Moreau R., Suh J.H., Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann. NY Acad Sci.* 2002. 959. 491-507. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02119.x.
95. Petersen Shay K., Moreau R.F., Smith E.J., Hagen T.M. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life.* 2008. 60(6). 362-7. doi: 10.1002/iub.40.
96. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A., Khan-Merchant N., Menon R.G., Parthasarathy S, Khan BV. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation.* 2005. 111(3). 343-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000153272.48711.B9.
97. Vasdev S., Gill V., Longerich L., Parai S., Gadag V. Salt-induced hypertension in WKY rats: prevention by alpha-lipoic acid supplementation. *Mol. Cell. Biochem.* 2003. 254(1-2). 319-26. doi: 10.1023/a:1027354005498.
98. Pankiv V. Efficacy of Using Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2015. 5. doi: 10.22141/2224-0721.2.66.2015.75440.
99. Vasdev S., Ford C.A., Parai S., Longerich L., Gadag V. Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2000. 18(5). 567-73. doi: 10.1097/00004872-200018050-00009.
100. Vasdev S., Gill V., Parai S., Gadag V. Dietary lipoic acid supplementation attenuates hypertension in Dahl salt sensitive rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2005. 275(1-2). 135-41. doi: 10.1007/s11010-005-1095-7.
101. Louhelainen M., Merasto S., Finckenberg P., Lapatto R., Cheng Z.J., Mervaala E.M. Lipoic acid supplementation prevents cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2006. 24(5). 947-56. doi: 10.1097/01.hjh.0000222766.37971.9f.
102. El Midaoui A., de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. *Hypertension.* 2002. 39(2). 303-7. doi: 10.1161/hy0202.104345.
103. Midaoui A.E., Elimadi A., Wu L., Haddad P.S., de Champlain J. Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia, and the increase in heart mitochondrial superoxide production. *Am. J. Hypertens.* 2003. 16(3). 173-9. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03253-3.
104. Takaoka M., Kobayashi Y., Yuba M., Ohkita M., Matsumura Y. Effects of alpha-lipoic acid on deoxycorticosterone acetate-

salt-induced hypertension in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001. 424(2). 121-9. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01120-7.

105. McMackin C.J., Widlansky M.E., Hamburg N.M., Huang A.L., Weller S., Holbrook M. et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2007. 9(4). 249-55. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06052.x.

106. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol. Med.* 1995. 19(2). 227-50. doi: 10.1016/0891-5849(95)00017-r.

107. Kunt T., Forst T., Wilhelm A., Tritschler H., Pfuetzner A., Harzer O., Engelbach M. et al. Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. *Clin. Sci (Lond)*. 1999. 96(1). 75-82. PMID: 9857109.

108. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G., Kim Y.N., Kwon T.K., Park J.Y., Lee K.U. et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. *Exp. Mol. Med.* 2007. 39(1). 106-13. doi: 10.1038/emm.2007.12.

109. Chaudhary P., Marracci G.H., Bourdette D.N. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2006. 175(1-2). 87-96. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.03.007.

110. Lee E.Y., Lee C.K., Lee K.U., Park J.Y., Cho K.J., Cho Y.S., Lee H.R. et al. Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruc-

tion in mice. *Rheumatol. Int.* 2007. 27(3). 225-33. doi: 10.1007/s00296-006-0193-5. E

111. Morini M., Roccatagliata L., Dell'Eva R., Pedemonte E., Furlan R., Minghelli S., Giunti D. et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2004. 148(1-2). 146-53. doi: 10.1016/j.jneuroim.2003.11.021.

112. Marracci G.H., Marquardt W.E., Strehlow A., McKeon G.P., Gross J., Buck D.C., Kozell L.B., Bourdette D.N. Lipoic acid downmodulates CD4 from human T lymphocytes by dissociation of p56(Lck). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. 344(3). 963-71. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.172.

113. Schillace R.V., Pisenti N., Pattamanuch N., Galligan S., Marracci G.H., Bourdette D.N., Carr D.W. Lipoic acid stimulates cAMP production in T lymphocytes and NK cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. 354(1). 259-64. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.195.

114. Zhang W.J., Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J.* 2001. 15(13). 2423-32. doi: 10.1096/fj.01-0260com.

115. Ikeda U., Ito T., Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin. Cardiol.* 2001. 24(11). 701-4. doi: 10.1002/clc.4960241103.

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 25.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

Information about authors

Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067) 577-33-44; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

Inna Dunaeva, MD, PhD, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Pavlo Kravchun, MD, PhD, DSc, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7671-1077>

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

N.A. Kravchun^{1,3}, I.P. Dunaeva², P.P. Kravchun²

¹ Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

R-enantiomer of α-lipoic acid. Opportunities and prospects for clinical use

Abstract. The paper presents an analysis of current literature data on the use of the R-enantiomer of α-lipoic acid as an antihypertensive treatment in patients with hypertension and metabolic syndrome. An analysis of the literature was carried out on its use as an antiinflammatory agent in inflammatory diseases. Currently, a very important aspect of researches is the possibility of using R-α-lipoic acid as a micronutrient and therapeutic agent for the treatment of diabetic polyneuropathy and neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease, carbohydrate metabolism disorders and metabolic syndrome. Lipoic acid has now become an important ingredient in multivitamin formulas, anti-aging supplements. R-α-lipoic acid is a metabolic antioxidant, its molecule contains a dithiolane ring in oxidized form, this ring has the ability to cleave with formation of dihydrolipoic acid. And since α-lipoic acid, a

physiological form of thioctic acid, is a strong antioxidant that relieves the symptoms of diabetic neuropathy, the literature review analyzed data from various authors on the antioxidant effects of the R-enantiomer of α-lipoic acid and found that it had strong antioxidant effects, and its dose of 300 mg is bioequivalent to 600 mg of racemic α-lipoic acid. As presented in a sufficient number of analyzed sources, the biological role of lipoic acid is quite diverse. It is important to determine the exact causal relationship between lipoic acid and its immediate cellular targets. Lipoic acid can have a number of important and diverse physiological effects on the stimulation of neurohormonal function and, thus, indirectly affect multiple cellular signaling pathways in peripheral tissues.

Keywords: α-lipoic acid R-enantiomer; arterial hypertension; metabolic syndrome; review

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

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

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

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

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

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

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

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

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

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD)

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

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
 - П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
 - повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
 - контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в ан-

гломовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

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

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

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

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

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

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

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилення на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

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

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

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

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

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

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

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

або головного редактора (Паньків Володимир Іванович): endoctr@i.ua

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://http://iej.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

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



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

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

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

UA-GLUC-RIM-092019-026 RUS-CIS/GLUP/052020/0037

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK **acino**