



International journal of endocrinology

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

A stylized globe with a blue grid of latitude and longitude lines is centered in the upper half of the cover. It is set against a background of a light blue world map showing the outlines of continents.

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

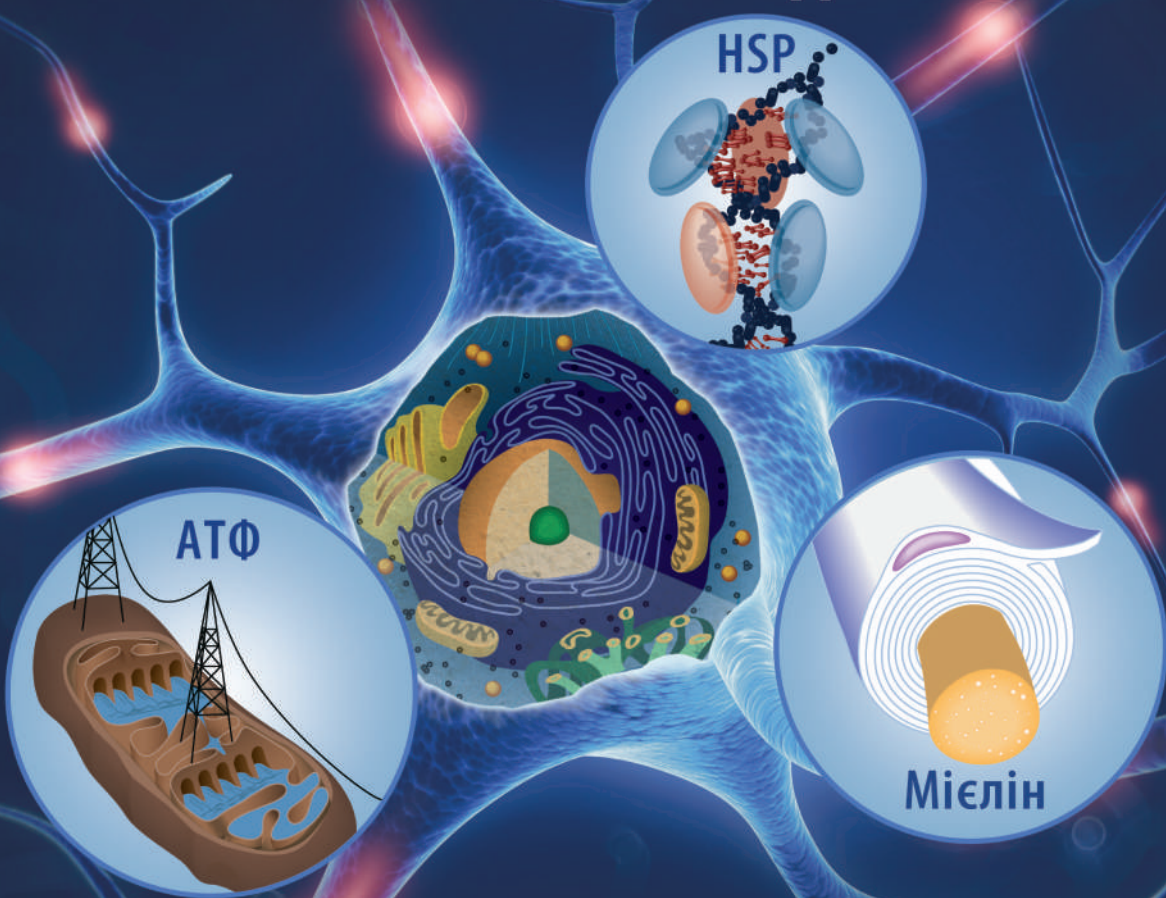
Том 18, № 4, 2022

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропічні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезувальної функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку, речовини, які відбуваються при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біохімічну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійкими цефалгіями, млявими паралічами. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопія, непроліферативна діабетична ретиніопія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочесним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобу Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регистраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2016

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**International
journal of endocrinology**

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

Том 18, № 4, 2022

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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 4, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 23.06.2022 р., протокол № 10

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 5,23
Тираж 3 000 прим. Зам. 2022-iej-124.

Адреса редакції:

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

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

Видавець Заславський О.Ю.

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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

Большова О.В. (Київ)

Соколова Л.К. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Товкай О.А. (Київ)

Вернигородський В.С. (Вінниця)

Урбанович А.М. (Львів)

Власенко М.В. (Вінниця)

Хижняк О.О. (Харків)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Гончарова О.А. (Харків)

Prof. Alekna V.

Дідушко О.М.

(Вільнюс, Литва)

(Івано-Франківськ)

Dr. Atashi H.

Івашук О.І. (Чернівці)

(Тегеран, Іран)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Prof. Czupryniak L.

Кирилюк М.Л. (Київ)

(Варшава, Польща)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Prof. Holick M.

Козаков О.В. (Харків)

(Бостон, США)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Prof. Mascarenhas R.

Корпачов В.В. (Київ)

(Лісабон, Португалія)

Кравченко В.І. (Київ)

Prof. Mota M.

Кравчун Н.О. (Харків)

(Крайова, Румунія)

Лучицький Є.В. (Київ)

Prof. Papanas N.
(Александруполіс, Греція)

Мітченко О.І. (Київ)

Prof. Radzevičienė L.

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

(Каунас, Литва)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Prof. Standl E.

Резніков О.Г. (Київ)

(Мюнхен, Німеччина)

Сергієнко О.О. (Львів)

Prof. Tkáč I.

Сіренко Ю.М. (Київ)

(Кошице, Словаччина)

Скрипник Н.В.

Prof. Yki-Järvinen H.

(Івано-Франківськ)

(Гельсінкі, Фінляндія)

Відповідальний секретар

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, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



International journal of endocrinology

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 18, № 4, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (23.06.2022, Protocol № 10)

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 5,23
Circulation 3000. Order 2022-iej-124.*

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

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
DK № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

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

Bolshova O.V. (Kyiv)	Sokolova L.K. (Kyiv)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)	Tovkai O.A. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)	Urbanovych A.M. (Lviv)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv)
Gendeleka H.F. (Odesa)	Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)
Goncharova O.A. (Kharkiv)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Didushko O.M. (Ivano-Frankivsk)	Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)
Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Kyryliuk M.L. (Kyiv)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Kobyliak N.M. (Kyiv)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kozakov O.V. (Kharkiv)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv)	Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Korpachev V.V. (Kyiv)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Kravchenko V.I. (Kyiv)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Kravchun N.O. (Kharkiv)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)	
Mitchenko O.I. (Kyiv)	
Pasiechko N.V. (Ternopil)	
Pertseva N.O. (Dnipro)	
Reznikov O.H. (Kyiv)	
Sergienko O.O. (Lviv)	
Sirenko Yu.M. (Kyiv)	
Skrypyuk N.V. (Ivano-Frankivsk)	

Executive secretary

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, 2022
© Zaslavsky O. Yu., 2022

Зміст

Contents

Передова стаття

Leading Article

Микитюк М.Р., Караченцев Ю.І.
Менеджмент пацієнтів
із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів
в умовах збройного конфлікту 5

Mikityuk M.R., Karachentsev Yu.I.
Management of type 1 type 2
diabetes mellitus in conditions
of armed conflict 5

Оригінальні дослідження

Original Researches

Камишна І.І.
Роль вітаміну D в лікуванні депресії
в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом
та гіпотиреозом у населення
західноукраїнського регіону 10

Булдигіна Ю.В., Зелінська А.В., Зурнадзхи Л.Ю.,
Тарашченко Ю.М., Шляхтич С.Л., Тронько М.Д.
Морфологічні особливості
доброякісних вогнищевих новоутворень
щитоподібної залози при хворобі Грейвса 15

Громнацька Н.М., СклярOVA О.Є., Куля О.О.
Інсулінорезистентність:
метаболичні і соматичні зміни у дітей 21

Iryna Kamyshna
The role of vitamin D for the management
of depression in patients with autoimmune
thyroiditis and hypothyroidism
in the West-Ukrainian population 10

Buldygina Yu.V., Zelinskaya A.V., Zurnadzhy L.Yu.,
Tarashchenko Yu.M., Shlyakhtych S.L., Tronko M.D.
Morphological features
of thyroid benign focal neoplasms
in Graves' disease 15

Gromnatska N.M., Sklyarova O.Y., Kulya O.O.
Insulin resistance:
metabolic and somatic changes in children 21

Огляд літератури

Literature Review

Товкай А.О.
Йодний дефіцит і поширеність
вузлового зоба в Україні 28

Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В.
Продукт метаболічної активності кишкового
мікробіому триметиламін-N-оксид (ТМАО) —
біомаркер прогресування атеросклерозу
й серцево-судинних ускладнень у хворих
на цукровий діабет 2-го типу 33

Tovkai A.O.
Iodine deficiency and prevalence
of nodular goitre in Ukraine 28

K.O. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych
Product of metabolic activity of intestinal
microbium trimethylamine-N-oxide (TMAO) —
biomarker of progression
of atherosclerosis-copy in the heart
of the heart 33

Клінічний випадок

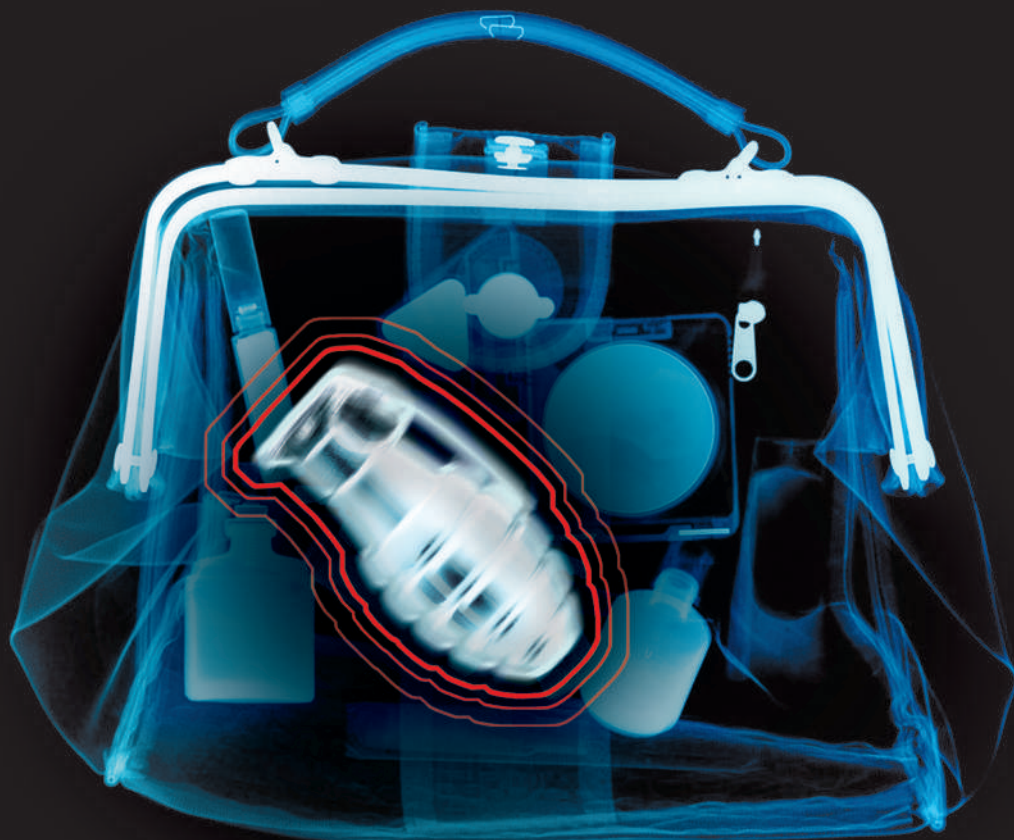
Clinical Case

Ляшук П.М., Ляшук Р.П., Марчук Ю.Ф.,
Станкова Н.І., Кудіна М.Б.
Гіпоглікемія:
різновиди етіології, патогенезу та клініки.
Спостереження з практики 41

P.M. Liashuk, R.P. Liashuk, Yu.F. Marchuk,
N.I. Stankova, M.B. Kudina
Hypoglycemia:
varieties of etiopathogenesis and clinic.
Observations from practice 41

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС® – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

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

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

www.immunologs.com.ua

**IGP
pharm**



ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



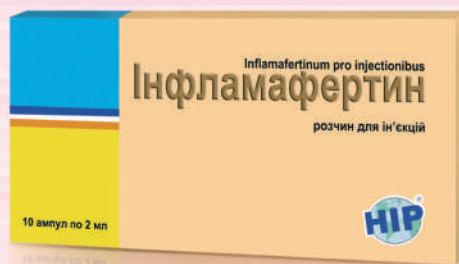
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



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

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

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

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Микитюк М.Р.¹, Караченцев Ю.І.^{1,2}
¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Менеджмент пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів в умовах збройного конфлікту

Резюме. Гуманітарні кризи, обумовлені збройними конфліктами, постійно зростають і являють собою серйозну глобальну проблему для систем охорони здоров'я. Війна в Україні змусила близько 4,8 млн українців шукати тимчасовий захист за кордоном, а близько 10 млн отримали статус внутрішньо переміщеної особи. Ситуацію в Україні охарактеризовано як потенційно найбільшу міграційну кризу в Європі за останнє століття. Оскільки гуманітарні кризи стають значно поширеними й тривалими, проблема хронічних захворювань, таких як цукровий діабет (ЦД), стає все більш важливою. Продовольча безпека, обмежений доступ до медичних установ і ліків, а також економічні труднощі — це лише деякі з багатьох труднощів, з якими стикаються хворі на ЦД в умовах збройного конфлікту. Досвід функціонування системи охорони здоров'я в умовах збройного конфлікту на прикладі інших країн свідчить, що в коротко-строківій перспективі пріоритетом має бути забезпечення безперервності інсулінотерапії і доступу до основних пероральних цукрознижувальних засобів і освітніх програм для пацієнтів із самоконтролю захворювання з акцентом на розпізнавання симптомів гіпоглікемії, діабетичного кетоацидозу й зневоднення; у довгостроковій перспективі — забезпечення доступу до якісної медичної допомоги й ліків, навчання місцевих і міжнародних постачальників медичних послуг щодо діагностики й лікування ЦД і його гострих ускладнень і розробка клінічної настанови щодо менеджменту хворих у цих умовах. Гуманітарні кризи у світі стали більш затяжними, тому медичні працівники мусять виходити за рамки безпосередньої базової первинної медичної допомоги й вирішувати проблеми довгострокових наслідків для стану здоров'я постраждалих. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на підвищення якості надання медичної допомоги хворим на ЦД в умовах гуманітарної кризи, зумовленої збройним конфліктом, є потреба в розробці спрощених, економічно ефективних моделей моніторингу стану хворих, якості медичної допомоги й доступності ліків для хворих цієї категорії.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; цукровий діабет 2-го типу; менеджмент; збройний конфлікт; гуманітарна криза

На планеті Земля з 2011 по 2022 рік було 13 війн, які військові теоретики визначають як збройні конфлікти [1, 2]. 24 лютого 2022 року почалася повномасштабна фаза російсько-української війни, що тривала як гібридна з 2014 року. Гуманітарні кризи, обумовлені збройними конфліктами, постійно зростають і являють собою серйозну глобальну проблему для систем охорони здоров'я. Медична система — одна зі сфер, яку росіяни «денацифікують» в Україні. За три місяці

повномасштабної війни вони пошкодили понад 600 лікарень, убито щонайменше 12 медиків, 47 — тяжко поранені [3].

Збройні конфлікти призводять до рекордного зростання кількості переміщених осіб. До 2022 року громадянська війна в Сирії вважалася найзначнішою гуманітарною кризою, у результаті якої понад 5 млн сирійців стали біженцями і 6,1 млн — внутрішньо переміщеними особами (ВПО) [4]. Війна в Україні

змусила близько 4,8 млн українців шукати тимчасовий захист за кордоном, а близько 10 млн отримали статус ВПО [5]. Ситуацію в Україні охарактеризовано як потенційно найбільшу міграційну кризу в Європі за останнє століття.

Насильство суперечить нашій місії як професіоналів, а моральна сторона — як людей. Система охорони здоров'я під час реагування в умовах збройного конфлікту зі зрозумілих причин зосереджена на травмах, інфекційних захворюваннях та інших гострих станах. Хронічним неінфекційним захворюванням, до яких належить цукровий діабет (ЦД) 1-го і 2-го типів, історично надавався низький пріоритет. Оскільки гуманітарні кризи стають значно поширеними й тривалими, проблеми хронічних захворювань, таких як ЦД, стають все більш важливими. Право на охорону здоров'я існує навіть у збройних конфліктах, де наслідки війни для цивільного населення повинні бути пом'якшені шляхом безперервності медичних послуг, наприклад лікування хворих на ЦД, які є одним з найбільш вразливих контингентів хворих [6].

Є численні публікації про стихійні лиха і їх наслідки для життя хворих на ЦД [7, 8]. Війна і збройні конфлікти створюють серйозні проблеми для хворих на ЦД, постачальників медичних послуг і гуманітарних працівників. Крім того, ці кризи часто виникають у країнах, що розвиваються, де національних планів подолання цих лих може не бути, а місцеві ресурси системи охорони здоров'я вже вичерпані. В опитуванні 2019 року, у якому взяли участь понад 10 тисяч сирійських біженців, які проживали в Туреччині, 15,2 % респондентів повідомили про хронічне захворювання (гіпертонічна хвороба, психічні розлади, ЦД тощо) [9]. Крім того, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 50 відсотків сирійських біженців у Туреччині перебували в зоні високого ризику (мали 3–5 факторів ризику) розвитку хронічного захворювання [10]. «Провали» в лікуванні й відстрочення належного обстеження й догляду можуть призвести до декомпенсації ЦД, розвитку або прогресування хронічних ускладнень і погіршення перебігу коморбідної патології.

У звичайних умовах лікування ЦД є складним завданням і потребує наявності цукрознижувальних засобів, засобів моніторингу глюкози й витратних матеріалів до них, дотримання дієтичних рекомендацій, навчання принципів самоконтролю й регулярних візитів до лікаря. Практика показує, що під час гуманітарних криз переміщені особи й ті, хто знаходиться безпосередньо в зоні конфлікту, стикаються з безліччю перешкод, коли справа доходить до лікування ЦД. Продовольча безпека, обмежений доступ до медичних установ і ліків, а також економічні труднощі — це лише деякі з багатьох труднощів, з якими стикаються хворі на ЦД в умовах збройного конфлікту.

Якості їжі і терміни прийому їжі також непередбачувані, оскільки продукти з високим вмістом вуглеводів стають основою раціону. При оцінці харчування сирійських біженців у Лівані 21 % домогосподарств повідомили про низьку дієтичну різноманітність (мен-

ше за 4,5 групи продуктів щодня), і лише 18 % — про високу дієтичну різноманітність (понад 6,5 групи продуктів щодня) [11]. Оцінка раціону харчування 1159 біженців з Бірми показала, що вуглеводи становили 84 % від загальної кількості калорій [12]. Фізична активність також знижується, частково через обмежений простір і проблеми безпеки.

Можливо, найбільшим бар'єром, з яким стикаються люди в умовах збройного конфлікту, є психосоціальна травма, яка знижує важливість піклування про здоров'я в списку їхніх пріоритетів. Під час збройного конфлікту жінки особливо вразливі, оскільки на них покладаються як на первинних опікунів для своїх сімей і вони не можуть надавати пріоритет власному здоров'ю. Мовні бар'єри також утруднюють спілкування під час надання медичної допомоги. У звичайних ситуаціях у пацієнтів із ЦД поширеність депресії і тривоги збільшується в чотири рази порівняно з їхніми однолітками без ЦД, на додаток до більш високого ризику самогубства [13, 14].

До цієї вразливості додається занепокоєння з приводу потенційного дефіциту життєво важливих ліків для лікування ЦД, а також емоційний ефект, властивий самій війні. Ці ситуації доповнюють сценарій неминучої психологічної катастрофи. Доступ до ліків є серйозною проблемою для хворих на ЦД, які є переміщеними особами. Підраховано, що більшість переміщених осіб із хронічними захворюваннями були змушені перервати своє лікування на деякий час [10]. Доступ до якісної допомоги хворим на ЦД ускладнений, оскільки система охорони здоров'я навантажена великим напливом людей під час гуманітарної кризи. У випадку сирійської кризи в таких країнах, як Ліван і Йорданія, більшість біженців не жили в облаштованих таборах, а перебували в містах, де й отримували медичну допомогу в центрах, як і приймаюче населення. За даними Організації Об'єднаних Націй, 39 % сирійських біженців в Йорданії, які мешкали поза таборами, повідомляли про труднощі з доступом до медичних послуг при хронічних захворюваннях [15]. За даними сирійсько-американського медичного товариства в співпраці з Міжнародною діабетичною федерацією (IDF) в Лівані, з 1722 переміщених осіб із ЦД лише у 28 % захворювання було добре контрольоване ($HbA_{1c} < 7\%$). Дослідження якості лікування ЦД у таборах біженців, а також у таборах ВПО виявило, що більшість не мають доступу до цукрознижувальних ліків, причому 34 % не забезпечувалися інсуліном [16]. Відсутність своєчасного втручання й доступу до лікування ЦД спричиняє серйозні довгострокові наслідки для здоров'я, що можуть призвести до летального кінця. Затяжний конфлікт у Ємені, наприклад, призвів до того, що приблизно половина медичних установ округу вийшла з ладу, а четверта частина ампутацій кінцівок у центрах Міжнародного комітету Червоного Хреста пов'язана із ЦД [17].

Багато країн під час збройного конфлікту також стикаються із серйозною нестачею людських ресурсів, оскільки кількість медичних працівників, які мають підготовку й досвід у галузі ендокринології, обмежена,

зокрема в діабетології. Хворі на ЦД зазнають труднощів у здійсненні самоконтролю рівня глікемії внаслідок дефіциту глюкометрів, тест-смужок та інших витратних матеріалів.

В умовах збройного конфлікту ситуація для пацієнтів з ЦД 1-го типу може виявитися вкрай тяжкою, оскільки переривання інсулінотерапії є питанням життя або смерті. У деяких південно-східних містах України, таких як Маріуполь, люди зіткнулися з критичною нестачею продовольства, води й інсуліну, що посилювалася блокадою гуманітарних конвоїв. У розпал гуманітарної кризи пацієнти із ЦД у цих регіонах відчувають зменшення ресурсів системи охорони здоров'я з безпрецедентною швидкістю [18].

Під час гуманітарної кризи препарати інсуліну та засоби для його введення можуть виявитися недоступними, що може призвести до гіперглікемії або діабетичного кетоацидозу. Крім того, пацієнти із ЦД 1-го типу, які отримують не аналоги інсуліну, в умовах воєнного конфлікту піддаються ризику виникнення небезпечної для життя гіпоглікемії, коли запаси їжі та терміни прийому їжі непередбачувані. Навіть коли інсулін доступний, розподіл інсуліну та інших необхідних ліків може бути ускладненим через географічні й політичні бар'єри. Крім того, інсулін вимагає при транспортуванні холодового ланцюга й підтримання температури від 2 до 8 °C. Зберігання інсуліну пацієнтами є додатковою проблемою, оскільки відсутність охолодження і вплив високих температур можуть поставити під загрозу його придатність. Збільшення доступності інсуліну в умовах збройного конфлікту може розглядатися як частина руху на захист глобального права людини.

Хоча в сучасній інсулінотерапії надається перевага аналогам інсуліну, людський інсулін залишається найбільш економічно обґрунтованим призначенням. Так, ВООЗ прийняла рішення виключити аналоги інсуліну тривалої дії зі списку необхідних ліків у 2017 році на користь менш дорогого людського інсуліну [19]. Міжнародні організації включають людський інсулін (нейтральний протамін Хагедорна, інсулін-регуляр і суміш людського інсуліну 70/30) разом зі шприцями в набори для невідкладної допомоги. Як вже йшлося вище, збільшення доступності інсуліну в кризових умовах може розглядатися як частина руху на захист глобального права людини.

Крім інсуліну, пероральні цукрознижувальні препарати є основою терапії ЦД 2-го типу. У список основних цукрознижувальних лікарських засобів, який оновлюється ВООЗ кожні два роки, входять недорогі й доступні метформін і гліклазид [19]. Гліклазид кращий за глібенкламід, оскільки з ним пов'язаний більш низький ризик гіпоглікемії [20]. У списку ВООЗ також є антигіпертензивні засоби (еналаприл, гідрохлоротіазид і лозартан), серцево-судинні препарати (аспірин і симвастатин) і глюкагон. У довгостроковій перспективі це сприяє комплексному підходу до лікування хворих на ЦД з урахуванням високого кардіоваскулярного ризику. Оптимальне лікування хворих на ЦД вимагає доступу до витратних матеріалів. Центри, що надають медичну допомогу переміщеним особам із ЦД під час

гуманітарної кризи, мають бути забезпечені лабораторними й портативними (глюкометр) аналізаторами глюкози, тест-смужками для визначення цукру крові, кетонів у крові й сечі, шприцями, 40% розчином глюкози або 50% розчином декстрози, а там, де дозволяють ресурси, — тест-системами для визначення рівнів глікованого гемоглобіну, ліпідів, креатиніну крові, мікроальбуміну в сечі, що є критеріями ефективності лікування в довгостроковій перспективі [21].

Досвід функціонування системи охорони здоров'я в умовах збройного конфлікту на прикладі Сирії показує, що в короткостроковій перспективі (дні — тижні) пріоритетом має бути забезпечення безперервності інсулінотерапії і доступу до основних пероральних цукрознижувальних засобів і освітніх програм для пацієнтів із самоконтролем захворювання з акцентом на розпізнавання симптомів гіпоглікемії, діабетичного кетоацидозу й зневоднення; у довгостроковій перспективі (тижні — місяці) — забезпечення доступу до якісної медичної допомоги й ліків, навчання місцевих і міжнародних постачальників медичних послуг щодо діагностики й лікування ЦД і його гострих ускладнень і розробка клінічної настанови щодо менеджменту хворих у цих умовах [4].

Отже, гуманітарна криза, спровокована збройним конфліктом, суттєво впливає на різні сфери надання медичної допомоги хворим на ЦД 1-го і 2-го типів, переважує її та ускладнює прогнозування доступності медичної допомоги хворим на цю ендокринопатію. Триваючий збройний конфлікт, комендантська година, руйнування медичних установ, аптек і зосередження уваги на гострих травмах перешкоджають належному доступу хворих на ЦД до цукрознижувальних засобів, самоконтролю глікемії і якісної медичної допомоги на всіх ланках [22].

Поданий у клінічних настановах Американської діабетичної асоціації (АДА) 2021 року менеджмент пацієнтів з ЦД 1-го і 2-го типів не враховує особливостей надання спеціалізованої медичної допомоги в умовах гуманітарної кризи, спровокованої збройним конфліктом [23]. У той же час збройні конфлікти в Іраку, Сирії, Ємені, Грузії, Нагірному Карабаху оголили проблеми в менеджменті хронічних неінфекційних захворювань, до яких належить ЦД 1-го і 2-го типів [24, 25]. У 2021 році при Державному експертному центрі Міністерства охорони здоров'я України групою фахівців була розпочата робота над клінічною настановою менеджменту ЦД 1-го і 2-го типів. Оскільки за прототип було обрано клінічну настанову АДА, вона не буде враховувати особливості управління ЦД під час гуманітарної кризи, спровокованої збройним конфліктом.

Система охорони здоров'я України вперше за останні 70 років стикається з необхідністю функціонування в умовах такого потужного й масивного збройного конфлікту [26]. Крім того, гуманітарні кризи у світі стали більш затяжними, тому медичні працівники мусять виходити за рамки безпосередньої базової первинної медичної допомоги й вирішувати проблеми довгострокових наслідків для стану здоров'я постраждалих. Необхідні подальші дослідження, спрямовані

на підвищення якості надання медичної допомоги хворим на ЦД в умовах гуманітарної кризи, зумовленої збройним конфліктом, є потреба в розробці спрощених, економічно ефективних моделей моніторингу стану хворих, якості медичної допомоги й доступності ліків хворим цієї категорії.

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

Список літератури

1. Gonçalves Júnior J., de Amorim L.M., Neto M.L.R., Uchida R.R., de Moura A.T.M.S., Lima N.N.R. The impact of “the war that drags on” in Ukraine for the health of children and adolescents: Old problems in a new conflict? *Child Abuse Negl.* 2022. 128. 105602. doi: 10.1016/j.chiabu.2022.105602.
2. Korinek K., Teerawichitchainan B., Zimmer Z., Brindle E., Nguyen T.K.C., Nguyen H.M., Tran K.T. Design and measurement in a study of war exposure, health, and aging: protocol for the Vietnam health and aging study. *BMC Public Health.* 2019. 19(1). 1351. doi: 10.1186/s12889-019-7680-6. PMID: 31646987; PMCID: PMC6806496.
3. Awuah W.A., Mehta A., Kalmanovich J., Yarlagadda R., Nasato M., Kundu M., Abdul-Rahman T. et al. Inside the Ukraine war: health and humanity. *Postgrad. Med. J.* 2022. 98(1160). 408-410. doi: 10.1136/postgradmedj-2022-141801.
4. Khan Y., Albache N., Almasri I., Gabbay R.A. The Management of Diabetes in Conflict Settings: Focus on the Syrian Crisis. *Diabetes Spectr.* 2019. 32(3). 264-269. doi: 10.2337/ds18-0070.
5. Jaroszewicz M., Grzymski J., Krępa M. The Ukrainian refugee crisis demands new solutions. *Nat. Hum. Behav.* 2022. doi: 10.1038/s41562-022-01361-3. Epub ahead of print. PMID: 35589829.
6. Curchoe C.L., Chang T.A., Trolice M.P., Telfer E.E., Quaas A.M., Kearns W.G., Stern J.E., Albertini D.F. Protecting life in a time of war. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022. 39(3). 555-557. doi: 10.1007/s10815-022-02463-7.
7. Fonseca V., Smith H., Kuhadiya N. et al. Impact of a natural disaster on diabetes: exacerbation of disparities and long-term consequences. *Diabetes Care.* 2009. 32. 1632-1638. DOI: 10.2337/dc09-0670.
8. Kishimoto M., Noda M. Diabetes care: after the great east Japan earthquake. *J. Diabetes Investig.* 2013. 4. 97-102. DOI: 10.1111/jdi.12025.
9. World Health Organization Regional Office for Europe. Survey on the Health Status, Services Utilization and Determinants of Health of the Syrian Refugee Population in Turkey. World Health Organization Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark, 2019.
10. Balcilar M. Health Status Survey of Syrian Refugees in Turkey: Non-Communicable Disease Risk Factor Surveillance among Syrian Refugees Living in Turkey. Ministry of Health; Ankara, Turkey, 2016. <https://hsgm.saglik.gov.tr/>
11. United Nations High Commission for Refugees Vulnerability Assessment of Syrian Refugees in Lebanon — VASyR 2017. data2.unhcr.org/en/documents/details/61312.
12. Banjong O., Menefee A., Sranacharoenpong K., Chittchang U., Eg-kantrong P., Boonpradern A., Tamachotipong S. Dietary assessment of refugees living in camps: a case study of Mae La Camp, Thailand. *Food Nutr. Bull.* 2003. 24(4). 360-7. doi: 10.1177/156482650302400406.
13. United Nations Population Fund *Worlds apart: reproductive health and rights in an age of inequality.* www.unfpa.org/sites/default/files/sowp/downloads/UNFPA_PUB_2017_EN_SWOP.pdf.
14. Owens-Gary M.D., Zhang X., Jawanda S., Bullard K.M., Allweiss P., Smith B.D. The Importance of Addressing Depression and Diabetes Distress in Adults with Type 2 Diabetes. *J. Gen. Intern. Med.* 2019. 34(2). 320-324. doi: 10.1007/s11606-018-4705-2.
15. Alessi J., Scherer G.D.L.G., Erthal I.N., Teixeira J.B., de Oliveira G.B., Jaeger E.H., de Carvalho T.R. et al. One in ten patients with diabetes have suicidal thoughts after 1 year of the COVID-19 pandemic: We need to talk about diabetes and mental health not only during Suicide Prevention Awareness Month. *Acta Diabetol.* 2022. 59(1). 143-145. doi: 10.1007/s00592-021-01807-6.
16. Kherallah M., Alahfez T., Sahloul Z., Eddin K.D., Jamil G. Health care in Syria before and during the crisis. *Avicenna J. Med.* 2012. 2(3). 51-53. doi: 10.4103/2231-0770.102275.
17. United Nations High Commission for Refugees Health access and utilization survey: access to health services in Jordan among Syrian and non-Syrian refugees. data2.unhcr.org/en/documents/download/62404. Accessed 4 April 2019.
18. Kehlenbrink S., Mahboob O., Al-Zubi S., Boule P., Aebischer Perone S., Alani A.H., Kiapi L. et al. An inter-humanitarian agency study of diabetes care and surveillance in humanitarian settings. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. 10(3). 159-162. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00036-5.
19. World Health Organization WHO model list of essential medicines, 2017. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf.
20. Tessier D., Dawson K., Tetrault J.P., Bravo G., Meneilly G.S. Glibenclamide vs. gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med.* 1994. 11. 974-980. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00256.x
21. Besançon S., Fall I., Doré M., Sidibé A., Hagon O., Chapuis F., Beran D. Diabetes in an emergency context: the Malian case study. *Confl. Health.* 2015. 9. 15-21 DOI: 10.1186/s13031-015-0042-9.
22. Alessi J., Yankiv M. War in Ukraine and barriers to diabetes care. *Lancet.* 2022. 399(10334). 1465-1466. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00480-9.
23. Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022. 45 (Suppl. 1). S1-S2. <https://DOI.org/10.2337/dc22-SINT>.
24. Elliott J.A., Das D., Cavailler P., Schneider F., Shah M., Ravaut A., Lightowler M., Boule P. A cross-sectional assessment of diabetes self-management, education and support needs of Syrian refugee patients living with diabetes in Bekaa Valley Lebanon. *Confl. Health.* 2018. 12. 40. doi: 10.1186/s13031-018-0174-9.
25. Khader A., Farajallah L., Shahin Y., Hababeh M., Abu-Zayed I., Kochi A., Harries A.D. et al. Cohort monitoring of persons with diabetes mellitus in a primary healthcare clinic for Palestine refugees in Jordan. *Trop. Med. Int. Health.* 2012. 17(12). 1569-76. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03097.x.
26. Maystruk G., Perone S.A., Anufriyeva V., Boule P., Chapuis F., Lab B., Beran D. Caring for people with diabetes and non-communicable diseases in Ukraine: a humanitarian emergency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. 10(5). 308. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00105-X.

Отримано/Received 31.05.2022

Рецензовано/Revised 14.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.06.2022 ■

Information about authors

Mykytyuk Myroslava, MD, Professor, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: myroslavamk@ukr.net; phone +38 (067) 438 24 25; <https://orcid.org/0000-0002-6169-7628>

Yuri Karachentsev, MD, Professor, Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director, Head of the Surgical Department, State Institution "V. Danilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>

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

Mikityuk M.R.¹, Karachentsev Yu.I.^{1,2}

¹ V. Ya. Danilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Management of type 1 type 2 diabetes mellitus in conditions of armed conflict

Abstract. Humanitarian crises caused by armed conflict are constantly growing and present a serious global problem for health systems. The war in Ukraine produced about 4.8 million Ukrainians seeking temporary protection abroad, and about 10 million received the status of an internally displaced person. The situation in Ukraine has been described as potentially the largest migration crisis in Europe in the last century. As humanitarian crises become widespread and prolonged, chronic diseases such as diabetes mellitus (DM) are becoming increasingly important. Food security, limited access to medical facilities and medicines, and economic difficulties are just some of the many difficulties faced by patients with DM in armed conflict. The experience of the functioning of the health care system in conditions of armed conflict, on the example of other countries, shows that in the short term, the priority should be to ensure the continuity of insulin therapy and access to basic oral sugar-lowering agents and educational programs for patients on self-control of the disease with an emphasis on recognizing the

symptoms of hypoglycemia, diabetic ketoacidosis, and dehydration; in the long term — ensuring access to high-quality medical care and medicines, training of local and international providers of medical services for the diagnosis and treatment of DM and its acute complications and the development of clinical guidance on the management of patients in these conditions. Humanitarian crises in the world have become more protracted, and therefore health workers must go beyond direct basic primary care and address the long-term health consequences of those affected. Further research is needed to be aimed at improving the quality of medical care for patients with DM in the context of the humanitarian crisis caused by the armed conflict, there is a need to develop simplified, cost-effective models of monitoring the condition of patients, the quality of medical care and the availability of medicines to patients in this category.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; management; armed conflict; humanitarian crises

The role of vitamin D for the management of depression in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the West-Ukrainian population

Abstract. Background. Hashimoto's thyroiditis is known to be an essential endocrine disease that affects the population and may lead to hypothyroidism. This disease is one of the most commonly spread autoimmune diseases. Hypothyroid patients frequently experience features of depression, which is prevalent among other symptoms in hypothyroidism. Data from recent research has proved that vitamin D deficiency may cause depression manifestations in the population. The purpose of the work is to study the effect of cholecalciferol in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the West-Ukrainian population on the level of depression in these patients. **Materials and methods.** The study included the 56 patients with hypothyroidism (H) caused by autoimmune thyroiditis (AIT). We identified the severity of depression levels using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), which is reliable for depression assessment. Examinations were performed at the beginning and end of the 12-week treatment. **Results.** In patients of group 1 who received cholecalciferol and L-thyroxine, the level of depression on the Hamilton scale decreased by 40 %, while in patients who received only L-thyroxine, the level of depression decreased by 25 %. In addition, there was a significant difference between patients in groups 1 and 2 after treatment ($p = 0.003$). That is, treatment with additional cholecalciferol on the background of L-thyroxine was more effective than treatment with L-thyroxine alone. Analyzing the effect of treatment in patients with Group 1 with the additional appointment of cholecalciferol on the background of L-thyroxine in 21.4 % of patients disappeared depression. In addition, there was a decrease in depression in other patients in this group. Thus, in the remaining patients the severity of depressive manifestations decreased from moderate severity to mild depressive disorder. At the same time, after treatment only L-thyroxine depressive disorder of moderate severity decreased from 78.6 to 35.7 % to mild depressive disorder, but complete disappearance of depression in this group of patients after treatment was not observed. **Conclusions.** Vitamin D supplementation should be administered in patients suffering from autoimmune thyroiditis and hypothyroidism which may correct depression disorders in these patients.

Keywords: autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; depression

Introduction

Hashimoto's thyroiditis (HT) is known to be an essential endocrine disease that affects the population and may lead to hypothyroidism. This disease is one of the most commonly spread autoimmune diseases [1]. Hypothyroid patients frequently experience features of depression which is prevalent among other symptoms in hypothyroidism [2]. In terms of thyroid disorders, the rate of depression moderately increases in patients suffering from hypothyroidism

[3]. Different polymorphisms of vitamin D receptors highly contribute to the risk development for autoimmune thyroiditis (AIT) [4]. Data from recent research has proved that vitamin D deficiency may cause depression manifestations in the population generally [5].

The insufficient intake of vitamin D is a common problem throughout the world, and people lacking vitamin D are more likely at the risk of experiencing major depressive disorder. Therefore, vitamin D supplementation is endorsed

for the prevention and treatment of such conditions. Although preclinical investigations demonstrate limited and poor-quality evidence on the feasible mechanisms based on the favorable effects of vitamin D for the therapy of these disorders, most of the clinical studies prove that vitamin D supplementation enhances the reduction of the prevalence of depressive symptoms [6].

The purpose of our work is to study the effect of cholecalciferol in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the West-Ukrainian population on the level of depression in these patients.

Materials and methods

Our research was conducted in Bukovinian State Medical University, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, and I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

The study included the 56 patients with hypothyroidism (H) caused by AIT. These patients were distributed into two groups. Patients in the first group (n = 28) received cholecalciferol at a dose of 4000 IU/day (28,000 IU/week) and L-thyroxine (88.39 ± 12.70 µg/day). Patients in the second group (n = 28) were prescribed only L-thyroxine (87.50 ± 12.73 µg/day). Examinations were performed at the beginning and end of the 12-week treatment.

Ethical approval. The study fully ensured standards described in the 1975 Helsinki Declaration of Human Rights (amended in 2008). The participants completed and signed a written informed consent before enrolling voluntarily in the research. Ethical approval was taken from I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (09.02.2021).

To diagnose hypothyroidism, we were guided by recommendations required by the American Association of Clinical Endocrinologists 2012 [7]. The corresponding clinical features were considered when verifying AIT, namely the results of a sonogram of the thyroid gland (reduced echogenicity) and circulating antibodies against thyroid peroxidase (TPO-Ab), and thyroglobulin (TG-Ab) were detected.

Blood samples from patients and controls were taken in the morning (8 to 10 am) after a night fast. Using STAT FAX303/Plus analyzer (Awareness Technology Inc, USA), we determined levels of free thyroxine (fT4, normal range 6.0–13.0 pmol/L for males and 7.0–13.5 pmol/L for females), thyroid-stimulating hormone (TSH, normal range 0.3–4.0 mIU/mL), TPO-Ab (normal range 0–30 IU/mL) and TG-Ab (normal range 0–65 IU/mL) in each individual who participated in the study.

Study exclusion criteria were the following: less than 18 years of age, malignancy, inflammation resulting from rheumatic diseases or acute/chronic infection, diabetes mellitus, vascular, chronic diseases of liver and kidneys, and pregnancy. Individuals administering drugs that could influence thyroid function were also ruled out from the study.

We identified the severity of depression levels using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), which is reliable for depression assessment. Due to the HDRS, scores of 0–7, 8–13, 14–18, 19–23, and 23–53 are regarded as normal, mild, medium, severe, and very severe, correspondingly [8].

Statistical analysis. Quantitative variables were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test (when the number of subjects was less than 50) or the Kolmogorov-Smirnov test (when the number of subjects was more than 50). Quantitative variables following non normal distribution were described using median (Me) and lower and upper quartiles (Q1–Q3). Comparisons of three or more groups on a quantitative variable whose distribution differed from normal were made using the Kruskal-Wallis test and Dunn’s criterion with Holm correction as a post-hoc method. Comparison of frequencies in the analysis of multifield contingency tables was performed using Pearson’s chi-square test (for expected values greater than 10).

Results

In our study, after treatment, there was a decrease in TPO-Ab levels in patients taking cholecalciferol and L-thyroxine by 31.25 % (p < 0.001), while in patients in group 2 who received only L-thyroxine, TPO-Ab levels decreased only at 14.1 % (p < 0.05)

When comparing TG-Ab after treatment, there was a significant decrease in TG-Ab levels in patients receiving cholecalciferol and L-thyroxine by 18.84 % (p < 0.001), while in patients of group 2 who received only L-thyroxine TPO-Ab level decreased by only 8.82 %.

We performed analysis of depression conditioning on presence of depression on the Hamilton scale.

After treatment, there is a decrease in the level of depression on the Hamilton scale (Table 2). Thus, in patients of group 1 who received cholecalciferol and L-thyroxine, the level of depression on the Hamilton scale decreased by 40 %, while in patients who received only L-thyroxine, the level of depression decreased by 25 %. In addition, there was a significant difference between patients in groups 1 and 2 after treatment (p = 0.003). That is, treatment with additional cholecalciferol on the background of L-thyroxine was more effective than treatment with L-thyroxine alone.

Table 1. Analysis of Depressive disorders on the Hamilton scale

Variable	Categories	Depression			P
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Presence of depression on the Hamilton scale	Group 1	15.00	12.00–16.00	28	< 0.001* p _{Group 1 after treatment — Group 1} < 0.001 p _{Group 2 — Group 1 after treatment} < 0.001 p _{Group 2 after treatment — Group 1 after treatment} = 0.003 p _{Group 2 after treatment — Group 2} = 0.003
	Group 1 after treatment	9.00	7.00–12.00	28	
	Group 2	16.00	15.00–16.00	28	
	Group 2 after treatment	12.00	12.00–15.00	28	

Note: * — differences are statistically significant (p < 0.05).

Table 2. Analysis of Depressive disorders on the Hamilton scale

Variable	Categories	Presence of depression on the Hamilton scale				P
		Group 1	Group 1 after treatment	Group 2	Group 2 after treatment	
Presence of depression	Mild depressive disorder	8 (28.6)	22 (78.6)	6 (21.4)	18 (64.3)	$< 0.001^*$ $p_{\text{Group 1} - \text{Group 1 after treatment}} < 0.001$ $p_{\text{Group 1 after treatment} - \text{Group 2 after treatment}} = 0.001$
	Normal	0 (0.0)	6 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Depressive disorder of moderate severity	20 (71.4)	0 (0.0)	22 (78.6)	10 (35.7)	

Note: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Analyzing the effect of treatment in patients with Group 1 with the additional appointment of cholecalciferol on the background of L-thyroxine in 21.4 % of patients depression disappeared. In addition, there was a decrease in depression frequency in other patients in this group (Figure 1). Thus, in the remaining patients the severity of depressive manifestations decreased from moderate severity to mild depressive disorder.

At the same time, after treatment only L-thyroxine depressive disorder of moderate severity decreased from 78.6 to 35.7 % to mild depressive disorder, but complete disappearance of depression in this group of patients after treatment was not observed (Figure 2).

Discussion

Thyroid dysfunctions are closely connected with deterioration of brain function [9]. The valuable insights on the correlation between thyroid hormone deficiency with depression have been discussed substantially in various credible studies [10]. Symptoms of depression tend to coincide in patients. However, the treatment of these disorders remains controversial. Vitamin D deficiency is a universal health problem. The prevalence of vitamin D deficiency or insufficiency exceeds a billion worldwide [11].

HT is considered chronic autoimmune thyroiditis characterized by lymphocytic infiltration, which may finally lead to the progressive loss of thyroid tissue [12]. Some studies prove that HT is the outcome of the united action of genetic susceptibility and environmental factors, but the precise route is still not established [13]. One study claimed that in the case of normal thyroid function, HT could also induce neuro-inflammation, resulting in emotional alterations [14]. Nowadays, the possibilities of HT are also growing; most subjects do not manifest symptoms, which are commonly observed at the physical checkups. Some studies have favored that vitamin D produces a positive protective influence on autoimmune thyroid diseases and thyroid malignancies, but the mechanism has not been elucidated [15].

One essential of the numerous functions of vitamin D implies the regulation of nervous system development in addition to being involved in calcium regulation [16]. Vitamin D attenuates and easily passes the blood-brain barrier [17]. Vitamin D receptors are widely found in different brain sites, i.e., the prefrontal cortex, substantia nigra, and hypothalamus [18]. Vitamin D is also closely connected with the synthesis of monoamines, such as serotonin, dopamine, and norepinephrine, and its steroid properties en-

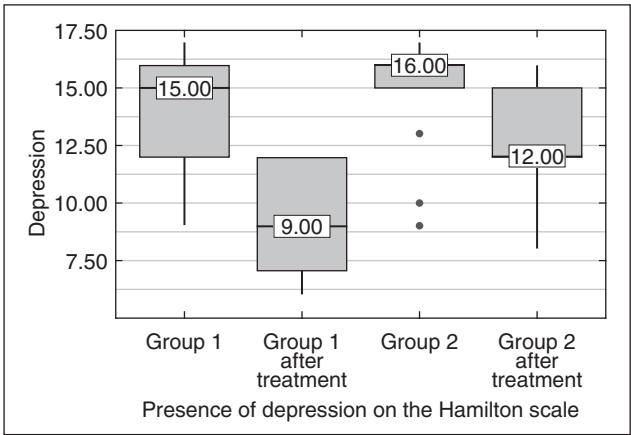


Figure 1. Analysis of Depressive disorders on the Hamilton scale

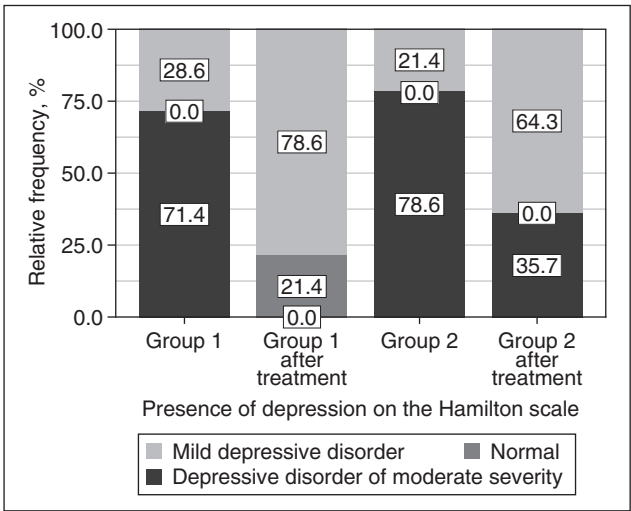


Figure 2. Analysis of Depressive disorders on the Hamilton scale

able modulating the activity of GABA-A receptors [18–20]. Furthermore, several studies have suggested that vitamin D is related to nerve growth factor enhancement and antioxidant effects in the central nervous system [20–22].

A meta-analysis identified the impact of vitamin D administration on depression. The findings reported positive results of vitamin D for the treatment of depression [23].

In our study, after treatment with additional administration of cholecalciferol on the background of L-thyroxine in 21.4 % of patients disappeared depression. In addition, there was a reduction in depression in other patients in this

group. Thus, in the remaining patients the severity of depressive symptoms decreased from moderate to mild depressive disorder.

For the last three decades, a complicated association between peripheral immune activation, neuroinflammation, and changes in brain circuits linked to depression has been traced [24]. In this respect, vitamin D is considered a well-known regulator of innate immunity that acts not only as transcription and a growth factor but also interacts with surface receptors in different immune cells [25]. Therefore, numerous positive effects of vitamin D influencing the behavior might be related to its capability to stabilize peripheral and central nervous system (CNS) immune responses.

In the CNS, 1,25(OH)D is often connected with neuroprotective properties. A contemporary study proved that 1,25(OH)D was able to inhibit serotonin reuptake transport and monoamine oxidase-A gene expression (MAO-A; the enzyme which is in charge of monoamine degradation) in cultured rat serotonergic neuronal cell lines, presupposing that calcitriol tends to act similarly to antidepressants [26].

In our study after treatment, there is a decrease in the level of depression on the Hamilton scale. Thus, in patients of Group 1 who received cholecalciferol and L-thyroxine, the level of depression on the Hamilton scale decreased by 40 %, while in patients who received only L-thyroxine, the level of depression decreased by 25 %. That is, treatment with additional cholecalciferol on the background of L-thyroxine was more effective than treatment with L-thyroxine alone. Regarding that vitamin D contributes to neuro-immunomodulation and neuroplasticity and may decrease oxidative stress [27], it has been researched as a possible strategy for the treatment of symptoms of depression.

Conclusions

Considering our results, vitamin D3 supplementation should be administered in patients suffering from autoimmune thyroiditis and hypothyroidism which may correct depression disorders in these patients.

Ongoing and prospective long-term randomized controlled trials are necessary to gain insight into the effectiveness and safety of Vitamin D as a therapeutic agent for these thyroid disorders and the prevention and treatment of neurological complications.

References

1. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 2014. 13(4-5). 391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
2. Gorkhali B., Sharma S., Amatya M., Acharya D., Sharma M. Anxiety and Depression among Patients with Thyroid Function Disorders. *J. Nepal Health Res. Counc.* 2020. 18(3). 373-378. doi: 10.33314/jnhrc.v18i3.2499. PMID: 33210626.
3. Itermann T., Völzke H., Baumeister S.E., Appel K., Grabe H.J. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2015. 50(9). 1417-25. doi: 10.1007/s00127-015-1043-0.
4. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. The impact of exogenous vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and early-onset androgenic alopecia. *Pharmacol. Rep.* 2021. doi: 10.1007/s43440-021-00295-3.
5. Erensoy H. The association between anxiety and depression with 25(OH)D and thyroid stimulating hormone levels. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019. 24(4). 290-295. doi: 10.17712/nsj.2019.4.20190028.
6. Casseb G.A.S., Kaster M.P., Rodrigues A.L.S. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*. 2019. 33(7). 619-637. doi: 10.1007/s40263-019-00640-4.
7. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012. 18(6). 988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
8. Blacker D. Rating Scales in Psychiatry. In: Sadock B.J., Sadock V.A., Eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007. P. 929-943.
9. Leyhe T., Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav. Immun.* 2014. 41. 261-6. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.008.
10. Siegmann E.M., Müller H.H.O., Luecke C., Philipsen A., Kornhuber J., Grömer T.W. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018. 75(6). 577-584. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190.
11. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. 87(4). 1080S-6S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
12. Wang S., Liu Y., Zhao N., Cui X., Huang M., Li Y., Shan Z., Teng W. IL-34 Expression Is Reduced in Hashimoto's Thyroiditis and Associated With Thyrocyte Apoptosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 629. doi: 10.3389/fendo.2018.00629.
13. Kust D., Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin. Belg.* 2020. 75(2). 104-108. doi: 10.1080/17843286.2018.1555115.
14. Cai Y.J., Wang F., Chen Z.X., Li L., Fan H., Wu Z.B. et al. Hashimoto's thyroiditis induces neuroinflammation and emotional alterations in euthyroid mice. *J. Neuroinflammation*. 2018. 15(1). 299. doi: 10.1186/s12974-018-1341-z.
15. Roehlen N., Doering C., Hansmann M.L., Gruenwald F., Vorlaender C., Bechstein W.O. et al. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in Hashimoto's Thyroiditis and Differentiated Thyroid Cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 527. doi: 10.3389/fendo.2018.00527.
16. Häusler D., Weber M.S. Vitamin D Supplementation in Central Nervous System Demyelinating Disease-Enough Is Enough. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(1). 218. doi: 10.3390/ijms20010218.
17. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007. 10(1). 12-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e328010ca18.
18. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev.* 2009. 67(8). 481-92. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00220.x.
19. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014. 28(6). 2398-413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
20. Pertile R.A.N., Cui X., Hammond L., Eyles D.W. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. *FASEB J.* 2018. 32(2). 819-828. doi: 10.1096/fj.201700713R.
21. Moradi H., Sohrabi M., Taheri H., Khodashenas E., Movahedi A. The effects of different combinations of perceptual-motor exercises, music, and vitamin D supplementation on the nerve growth factor in children with high-functioning autism. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2018. 31. 139-145. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.02.005.

22. Sepehrmanesh Z., Kolahdooz F., Abedi F., Mazroei N., Asarian A., Asemi Z., Esmailzadeh A. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Nutr.* 2016. 146(2). 243-8. doi: 10.3945/jn.115.218883.
23. Cheng Y.C., Huang Y.C., Huang W.L. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depress. Anxiety.* 2020. 37(6). 549-564. doi: 10.1002/da.23025.
24. Lopez R.B., Denny B.T., Fagundes C.P. Neural mechanisms of emotion regulation and their role in endocrine and immune functioning: A review with implications for treatment of affective disorders. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2018. 95. 508-514. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.019.
25. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. 23. 442-451. English, Ukrainian. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
26. Sabir M.S., Haussler M.R., Mallick S., Kaneko I., Lucas D.A., Haussler C. et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018. 13. 19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7. PMID: 30008960. PMCID: PMC6042449.
27. Moore M.E., Piazza A., McCartney Y., Lynch M.A. Evidence that vitamin D3 reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. *Biochem. Soc. Trans.* 2005. 33(Pt 4). 573-7. doi: 10.1042/BST0330573.

Received 18.05.2022

Revised 11.06.2022

Accepted 15.06.2022 ■

Information about author

Iryna Kamyshna, PhD, Associate Professor, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: iryna.bilous2017@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

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

Камішна І.І.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Роль вітаміну D в лікуванні депресії в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом у населення західноукраїнського регіону

Резюме. Актуальність. Відомо, що тиреоїдит Хашимото є одним із найчастіших ендокринних захворювань, яке вражає населення різних вікових груп і може призвести до гіпотиреозу. Ця патологія також є одним із найбільш поширених автоімунних захворювань. Пацієнти з гіпотиреозом часто відчують ознаки депресії, яка переважає серед інших симптомів гіпотиреозу. Дані останніх досліджень довели, що дефіцит вітаміну D може викликати прояви депресії в населення. **Метою** проведеної роботи є вивчення впливу холекальциферолу в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом у західноукраїнській популяції на рівень депресії у цих хворих. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 56 пацієнтів із гіпотиреозом, спричиненим автоімунним тиреоїдитом. Визначали наявність депресії за допомогою шкали депресії Гамільтона (HDRS). Обстеження проводили на початку та в кінці 12-тижневого лікуван-

Результати. У пацієнтів першої групи, які отримували холекальциферол і L-тироксин, рівень депресії за шкалою Гамільтона знизився на 40 %, тоді як у пацієнтів, які отримували тільки L-тироксин, рівень депресії знизився на 25 %. Крім того, спостерігалася вірогідна різниця між пацієнтами першої та другої груп після лікування ($p = 0,003$). При аналізі ефекту лікування в пацієнтів першої групи з додатковим призначенням холекальциферолу на тлі L-тироксину у 21,4 % пацієнтів зникли прояви депресії. Крім того, спостерігалася зниження рівня депресії у решти пацієнтів цієї групи. Ступінь вираженості депресивних проявів зменшився від середньої тяжкості до легкого депресивного розладу. **Висновки.** Пацієнтам, які страждають на автоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз, слід призначати вітамін D, що сприяє зменшенню в них частоти депресивних розладів.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; депресія

UDC 616.441-006.5-053.5-053.2-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1174>

Buldygina Yu.V.¹, Zelinskaya A.V.¹, Zurnadzhy L.Yu.¹,
Tarashchenko Yu.M.¹, Shlyakhtych S.L.², Tronko M.D.¹
¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² 3rd Kyiv City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Graves' disease

Abstract. Background. The morphology of the thyroid in Graves' disease (GD) can be quite diverse: in most cases there is a diffuse enlargement of the thyroid gland (diffuse goiter), in some cases it is not increased, and in some patients there are focal neoplasms (single and multiple), including thyroid cancer. According to some studies, in patients with Graves' disease, focal formations are observed in 10–31% of cases, and in half of the patients, they appear against the background of treatment with thionamides. The purpose of this paper was a retrospective study of the morphological features of benign thyroid neoplasms due to GD based on the results of cytological and pathomorphological studies. **Materials and methods.** The study was performed at the clinic of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients with GD who were operated in the Department of Endocrine Surgery from 2008 to 2019 (1854 patients) were first selected, and then those who had benign focal formations according to the pathohistological examination were selected among them. **Results.** The frequency of benign thyroid neoplasms in GD is 22.06 % in women aged 26 to 55 years. Cytological studies of thyroid neoplasm punctures in GD made it possible to clearly establish their benign nature (BSRTC-2) in 94.3 % of cases. In 5.7 % of cases, cytological categories BSRTC-3 and BSRTC-4 were established. Positive immunocytochemical reactions to thyroid peroxidase and thyroglobulin, and the absence of CK17 allow avoiding cytological overdiagnosis, characteristic of benign neoplasms of the thyroid gland in GD. **Conclusions.** Among pathohistologically confirmed benign neoplasms of the thyroid gland in GD, in 63.82 % of cases a histological diagnosis was adenomatous or colloid goiter, in 34.47 % — signs of nodular hyperplasia, in 1.71 % — the presence of thyroiditis.

Keywords: Graves' disease; thyroid gland; benign thyroid neoplasms

Introduction

Graves' disease (GD) is an organ-specific autoimmune disease which develops as a result of the production of the pituitary thyrotropin receptor autoantibodies (TSH-R-Ab) (immunoglobulin (Ig) G), clinically manifested by damage to the thyroid gland with the development of thyrotoxicosis syndrome, in combination with extrathyroid pathology (endocrine ophthalmopathy, pretibial myxedema, acropathy, lesions of the cardiovascular system accompanied by tachycardia, etc.) [1–3].

In recent decades, there has been an in-depth study of the etiology and pathogenesis of GD. This pathology has been proven to be a classic autoimmune disease, in which the synthesis of antibodies to the pituitary thyroid stimulating hormone (TSH) and their binding to the α -subunit of the TSH receptor on the thyrocyte membrane leads to the activation of adenylate cyclase, an increase in the level of intracellular cAMP, resulting in phosphorylation of protein kinase A and activation of various transcription factors. These processes cause an increase in iodine uptake, an in-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Булдігіна Юлія Валеріївна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com

For correspondence: Yu.V. Buldygina, PhD, Leading Research Fellow at the Department of general endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com

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

crease in the synthesis of thyroid peroxidase and thyroglobulin, and, ultimately, thyroid hyperfunction [4, 5].

The morphology of the thyroid in Graves' disease can be quite diverse: in most cases there is a diffuse enlargement of the thyroid gland (diffuse goiter), in some cases it is not increased, and in some patients there are focal neoplasms (single and multiple), including thyroid cancer [6, 7]. According to some studies, in patients with Graves' disease, focal formations are observed in 10–31 % of cases [8], and in half of the patients they appear against the background of treatment with thionamides [9].

A factor contributing to the nodule formation in GD is considered to be a long course of the disease, during which there is a decrease in the ratio of epithelium and stroma in the gland, sclerosis and replacement of follicles with connective tissue, the accumulation of a denser colloid adjoins directly to the wall of the follicles, there are practically no vacuoles in it. In parallel, in A- and B-cells, a pronounced proliferative activity with high polymorphism is observed. At the same time, in the thyroid gland, due to the uneven development of hyperplastic processes, dystrophic changes in the epithelium occur (the volume and vascularization of the cytoplasm increases, the nucleus shrinks), which ends with the development of fibrous connective tissue with hyalinization and possible further necrotization of the lobule or parenchymal fragment. The focus of proliferation with colloid and necrosis in the center indicates the presence of a macrofollicular node [10, 11].

The purpose of the paper is a retrospective study of the features of the morphology of benign thyroid neoplasms due to Graves' disease based on the results of cytological and pathomorphological studies.

Materials and methods

The study was performed at the clinic of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The study was conducted in accordance with the ethical standards of the committee responsible for such experiments (part of the institution or national committee), the main provisions of "Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164)", adopted by the Council of Europe 04.04.1997, Good Clinical Practice of 1996, Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with human participation as an object of study", adopted in June 1964 and revised from 1975 to 2008, and the order of the Ministry of Health of Ukraine "About approval of the Procedure for carrying out clinical testing of medicines and examinations of materials of clinical testing and the Standard regulations on the commissions on questions of ethics" № 66 of 13.02.2006, as amended in 2006–2008.

Through the Medical Information System "TerDep" [12] from the clinical database of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", all patients with GD who were operated in the Department of Surgery of the Endocrine Glands from 2008

to 2019 (1854 patients) were first selected, and then those who had benign focal formations according to the pathohistological examination were selected among them.

Diagnosis of Graves' disease was established on the basis of laboratory data, which included the determination of pituitary TSH and stimulating TSH-R-Ab. The determination of TSH was carried out in the laboratory of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" by chemiluminescent immunoassay on the Cobas e411 analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Germany. Reference values for TSH were 0.27–4.20 μ U/ml. The study of TSH-R-Ab was performed by chemiluminescent immunoassay using a Siemens Architect 2000 analyzer. The reference values for TSH-R-Ab were > 0.55 U/L for a positive result, and < 0.55 U/L for a negative result.

To determine the thyroid volume and structure, an ultrasound examination, fine-needle aspiration biopsy (FNAB) with cytological and immunocytochemical studies of punctates was performed. Ultrasound examination of all patients was carried out by ultrasonic devices TOSHIBA Nemio (SSA-550A) and TOSHIBA Nemio XG (SSA-580A) (Japan) with electronic linear transducers with a frequency of 9–12 MHz and a scanning surface length of 6 cm.

Cytological studies were performed on the material of FNAB. The obtained punctates were fixed with methanol and stained by the Romanovsky-Giemsa's method. The results of the cytological study were evaluated using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) with a clear systematization of cytological findings and a specific clinical and diagnostic algorithm for managing patients for each of them [12]. For immunocytochemical studies, an indirect immunoperoxidase method was used using mouse monoclonal antibodies against thyroid peroxidase (TPO) (TPO-47, Dako Cytomation, Denmark, dilution 1 : 50), thyroglobulin (Tg) (DAK-Tg6, Dako, Denmark) and cytokeratin-17 (CK17) (E3, Dako Cytomation, Denmark, 1 : 50 dilution). Antibodies against mouse γ -globulins labeled with horseradish peroxidase (Dako Cytomation, Denmark, 1 : 100) were used as secondary ones.

Analysis of the histological structure of benign thyroid neoplasms in Graves' disease: all pathological documentation (macro-description of biopsy specimens, micro-description of preparations) in relation to these 409 patients with benign focal formations of the thyroid gland were checked, as well as additionally reviewed and analyzed archival histological specimens (stained with hematoxylin and eosin) according to recommendations of the latest editions of the WHO Histological Classification of Thyroid Tumors [13].

Results

According to the results of a pathomorphological study, benign neoplasms of the thyroid gland were detected in 409 (22.06 %) patients out of 1854 operated patients with GD. The group consisted of 363 women and 46 men with an average age of 47.52 ± 7.01 years. The main characteristics of the group of patients and their comparison with the characteristics of patients without focal nodular neoplasms are presented in Table 1.

Table 1. The main characteristics of the group of patients and their comparison with those without focal nodular neoplasms

Indicator	Patients with focal nodular neoplasms, n = 409	Patients without focal nodular neoplasms, n = 60	P
Gender, m/w	46/363	5/56	
Age, years	47.52 ± 7.01	40.79 ± 8.66	> 0.05
Age at the diagnosis of GD, years	46.6 ± 2.4	35.3 ± 4.3	< 0.05
Disease duration, years	5.50 ± 0.91	4.10 ± 1.23	> 0.05
Total thyroid volume, cm ³	41.85 ± 6.67	39.52 ± 5.83	> 0.05
TSH, μ U/ml	0.31 ± 0.15	0.43 ± 0.17	> 0.05
TSH-R-Ab, U/L	11.43 ± 2.54	14.33 ± 4.22	> 0.05

Note: P — significant difference of indicators according to Student's criterion.

As can be seen from Table 1, in patients with focal nodular neoplasms and diffusely enlarged gland, no significant differences were found in terms of such indicators as age, duration of the disease, levels of TSH and TSH-R-Ab. The significant difference was observed in one indicator — the age at which Graves' disease was diagnosed. Thus, patients with focal nodular neoplasms were significantly older at the onset of Graves' disease than patients with diffusely altered glands without focal nodular neoplasms.

Further, the age distribution of patients with focal thyroid neoplasms due to Graves' disease was analyzed.

As can be seen from Table 2, among patients with GD and benign neoplasms predominated patients aged 26–55 years, which was 49.63 %, the second largest group was patients aged 56 to 65 years — 29.58 % of the total number of patients with benign thyroid neoplasms.

Out of 409 patients with GD and thyroid nodule formations, 123 patients were referred for FNAB. The results of cytological examination are presented in Table 3.

Analysis of cytological examinations of FNA smears of histologically confirmed benign focal neoplasms of the thyroid gland in Graves' disease showed that the frequencies of cytological conclusions were distributed as follows. Cytological conclusions — nodular goiter and adenomatous

Table 2. Distribution of patients with benign neoplasms of the thyroid gland by age

Age, years	Number of patients (n)	Number of patients (%)
0–18	6	1.47
19–25	10	2.44
26–55	203	49.63
56–65	121	29.58
Older than 65	69	16.87
Total	409	100

node (BSRTC-2) were established in 116 cases (94.3 %). A detailed analysis of the cytological characteristics of these benign neoplasms showed that nodular and adenomatous nodes were characterized by a classic cytological picture for them, with the presence of epithelial layers of regular architecture without signs of atypia and polymorphism, with the presence of colloid or cystic degeneration. A pronounced immunocytochemical reaction of almost all epithelial cells with antibodies to Tg and TPO and the absence of CK17 was shown (Fig. 1).

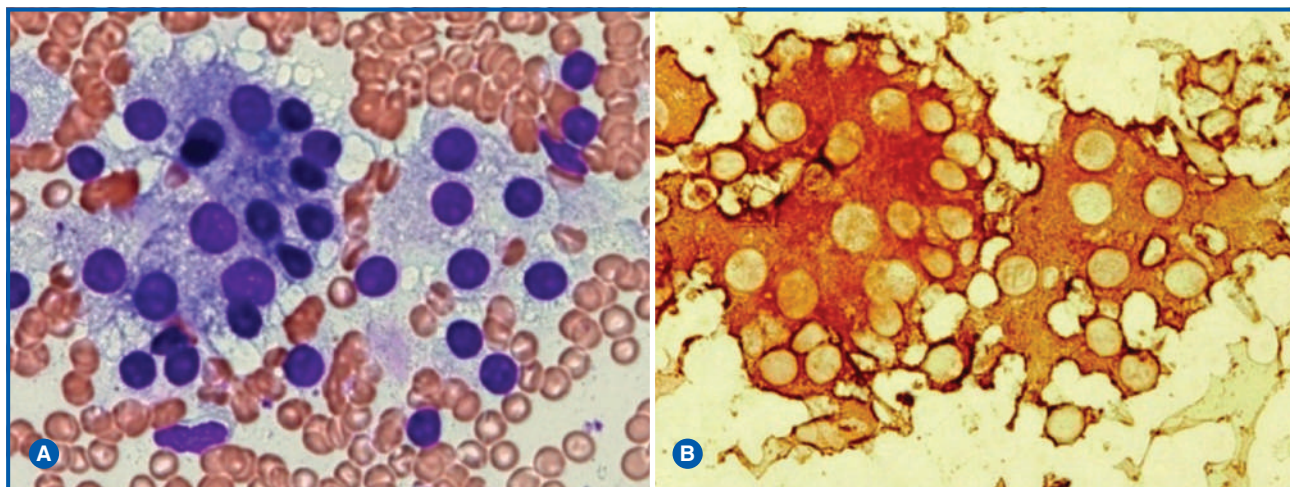


Figure 1. Cytological picture of adenomatous nodular goiter: A — FNA smears stained according to the Romanovsky-Giemsa's method; B — bright positive immunocytochemical reaction with antibodies to Tg, $\times$ 400

Table 3. Distribution of patients with GD and focal thyroid neoplasms depending on the results of cytological examination

Bethesda	Number (n = 123)	%
2	116	94.3
3	2	2.4
4	5	3.3

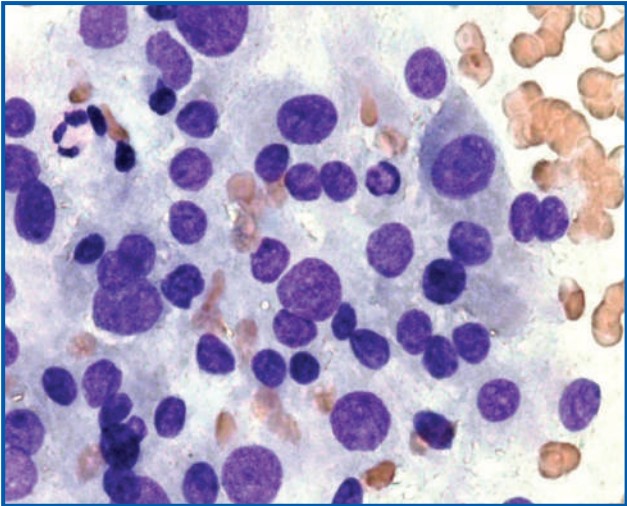


Figure 2. Cytological signs of epithelial polymorphism in the FNA smears of a histologically confirmed benign neoplasm in GD. Romanovsky-Giemsa's staining, × 400

Cytological signs of atypia of the follicular epithelium (BSRTC-3) were identified in 2 examined cases (2.4 %). These cases were characterized by polymorphism and signs of a certain atypia of a part of the follicular epithelium, and an intense immunocytochemical reaction of most part of the epithelium with antibodies to Tg and TPO and the absence of CK17, indicating their benign nature (Fig. 2) [14, 15].

Cytological signs of microfollicular tumor structure were identified in 5 cases (3.3 %). At the same time, a large number of microfollicular structures were found in the FNA smears, the immunocytochemical reaction with antibodies to TG and TPO was also positive in most thyrocytes, and

Table 4. The structure of histological variants of thyroid benign nodular neoplasms in GD

Histological variant	Number of cases (absolute number)	Number of cases (%)
GD with adenomatous goiter	104	25.43
GD adenoma	70	17.11
GD colloid multinodular goiter	78	19.07
GD cysts/nodular hyperplasia	141	34.47
GD solid node	9	2.20
GD thyroiditis	7	1.71
Totally	409	100

CK17 was not detected, indicating a benign nature of tumor (Fig. 3). In 2 of these cases, a histological diagnosis of adenoma was made, which did not contradict the cytological conclusion. In the other 3 cases, a multinodular goiter with signs of epithelial oxyphilia was histologically diagnosed.

The data of a histological examination of 409 patients with benign thyroid neoplasms who underwent thyroidectomy were analyzed. The distribution of patients with morphologically confirmed benign neoplasms by age is shown in Table 4.

As can be seen from Table 4, the total number of cases of adenomatous goiter was 104, which accounted for 25.43 % of the total number of patients. The number of adenomas was 70 cases, of which 6 were B-cell adenomas, which accounted for 8.57 % of the total number of adenomas. Nodular hyperplasia was recorded in 141 cases 34.47 %, of which 20 cases were thyroid cysts. Solid nodules were found in 9 cases, which accounted for 2.20 % of the total number of patients, and thyroiditis — in 7 cases, which accounted for 1.71 %. Thus, among the morphologically confirmed benign neoplasms in GD, cases of nodular hyperplasia and adenomatous goiter prevailed.

Discussion

Thus, the incidence of benign formations in GD in our study was 22.06 % of the total number — 1854 operated patients with GD. Among the group of patients, women

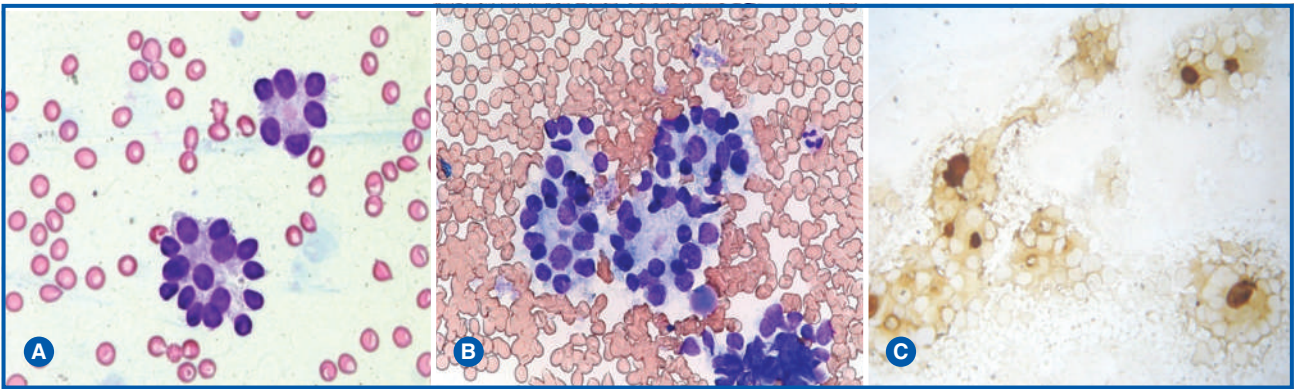


Figure 3. Cytoqram of punctates of tumors of microfollicular structure: A, B — microfollicles in FNA smears; Romanovsky-Giemsa' staining; C — positive immunocytochemical reaction of punctate cells with antibodies to TPO, × 200

aged 25–55 years prevailed, which accounted for 49.63 %, the second largest group was the group of patients aged 56 to 65 years — 29.58 % of the total number of patients with benign neoplasms of the thyroid gland. It should be noted that TSH-R-Ab levels of patients do not correlate with the presence of thyroid nodular neoplasms. It was found that patients with focal neoplasms were significantly ($P < 0.05$) older at the time of the onset of Graves' disease than patients with diffusely altered gland without focal neoplasms.

According to cytological studies of punctates from 123 histologically confirmed benign focal neoplasms of the thyroid gland in Graves' disease, BSRTC-2 was found in 94.3 %. At the same time, BSRTC-3 and BSRTC-4 were cytologically detected in 5.7 % of cases. In the epithelium of the FNA smears of these formations, signs of polymorphism and atypia were identified. According to the literature, Graves' disease is characterized by polymorphism and pronounced atypia of the epithelium, and nuclear characteristics even mimic signs of papillary carcinoma [16, 17]. Incorrect cytological hyperdiagnosis in such cases was avoided by conducting additional immunocytochemical studies to determine markers that increase the accuracy of cytological diagnosis (TG, TPO, and CK17), which demonstrated the benign nature of neoplasms.

The results of the morphological study made it possible to establish that cysts/nodular hyperplasia develop mainly against the background of GD, which accounted for 34.47 % of the total number of focal formations. The second most frequent ones were adenomatous nodes, the frequency of which was 25.43 %. Thus, the study made it possible to establish the features of the cytological and pathomorphological characteristics of thyroid benign neoplasms.

Conclusions

The incidence of benign thyroid neoplasms in Graves' disease is 22.06 % of women aged 26 to 55 years. Cytological studies of thyroid neoplasm FNA smears in GD made it possible to clearly establish their benign nature (BSRTC-2) in 94.3 % of cases. In 5.7 % of cases, cytological categories BSRTC-3 and BSRTC-4 were identified.

Positive immunocytochemical reactions to TPO and Tg, and the absence of CK17 allow avoid cytological overdiagnosis, characteristic of benign thyroid neoplasms in GD.

Among the pathohistologically confirmed benign thyroid neoplasms in GD, in 63.82 % of cases a histological diagnosis of adenomatous or colloid goiter was established, in 34.47 % — signs of nodular hyperplasia, and in 1.71 % — the presence of thyroiditis.

References

1. Ehlers M., Schott M., Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019. 24(1). 35-47. doi: 10.2741/4708.
2. Wiersinga W.M. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2016. 31(2). 213-22. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213.
3. Antonelli A., Ferrari S.M., Ragusa F., Elia G., Paparo S.R., Ruffilli I., Patrizio A. et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 34(1). 101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387.

4. Rapoport B., Aliesky H.A., Chen C.R., McLachlan S.M. Evidence that TSH Receptor A-Subunit Multimers, Not Monomers, Drive Antibody Affinity Maturation in Graves' Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):E871-5. doi: 10.1210/jc.2015-1528.
5. Bartalena L., Burch H.B., Burman K.D., Kahaly G.J. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2016. 84(1). 115-20. doi: 10.1111/cen.12688.
6. Lima P.C., Moura Neto A., Tambascia M.A., Zantut Wittmann D.E. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases. *ISRN Endocrinol.* 2013. 2013. 673146. doi: 10.1155/2013/673146.
7. Staniforth J.U.L., Erdirmanne S., Eslick G.D. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2016. 27. 118-125. doi: 10.1016/j.ijso.2015.11.027.
8. Casella C., Morandi R., Verrengia A., Galani A., Molfino S., Cuka D., Groppo G., Cappelli C., Portolani N. Thyroid Cancer and Nodules in Graves' Disease: A Single Center Experience. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021. 21(11). 2028-2034. doi: 10.2174/1871530321666201230111911.
9. Papanastasiou A., Sapalidis K., Goulis D.G., Michalopoulos N., Mareti E., Mantalovas S., Kesisoglou I. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019. 91(4). 571-577. doi: 10.1111/cen.14069.
10. Khan S.H., Rather T.A., Makhdoom R., Malik D. Nodular Graves' disease with medullary thyroid cancer. *Indian J. Nucl. Med.* 2015. 30(4). 341-4. doi: 10.4103/0972-3919.164022.
11. Kahaly G.J. Management of Graves Thyroidal and Extra-thyroidal Disease: An Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(12). 3704-20. doi: 10.1210/clinem/dgaa646.
12. Болгов М.Ю. Автоматизация медицинских систем. Киев: Издательство Куприянова, 2006. 464 с.
13. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. 3rd Edition. 2004. Vol. 8. Edited by DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. IARC Press, Lyon, France.
14. Зелінська Г.В. Цитохімічне та імуноцитохімічне дослідження експресії тиреоїдної пероксидази в передопераційній діагностиці папілярного раку щитоподібної залози та його радіоїодрезистентних метастазів. *Онкологія*. 2019. 21(3). 1-6. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7925.
15. Зелінська Г.В. Цитокератин 17 і тиреоїдна пероксидаза в якості імуноцитохімічних маркерів доопераційного прогнозування радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії папілярного раку щитоподібної залози. *Онкологія*. 2019. 21(1). 31-35. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7376.
16. Anderson S.R., Mandel S., LiVolsi V.A., Gupta P.K., Balloch Z.W. Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagn. Cytopathol.* 2004. 31(1). 64-7. doi: 10.1002/dc.20075.
17. Hang J.F., Lilo M.T., Bishop J.A., Ali S.Z. Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration in Thyroid Nodules Arising in Patients with Graves Disease. *Acta Cytol.* 2017. 61(2). 117-124. doi: 10.1159/000464094.

Received 20.05.2022

Revised 06.06.2022

Accepted 08.06.2022 ■

Information about authors

Buldygina Yu.V., Department of General Endocrinology, The State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9219-2737>

Zelinskaya A.V., The State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4320-6901>

Zurnadzhly L.Yu., The State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5138-4532>

Tarashchenko Yu.M., Department of Endocrine Surgery, The State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4787-359X>

Shlyakhtych S.L., Department of Endocrine Surgery, Kyiv City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7784-8320>

Tronko M.D., Director of the "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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

The contribution of the authors. Buldygina Yu.V., Tronko M.D. — concept and design of study, analysis of the data; Zelinskaya A.V., Zurnadzhly L.Yu., Shlyakhtych S.L. — collection and processing of the material, text writing, analysis of the data.

Булдігіна Ю.В.¹, Зелінська А.В.¹, Зурнаджи Л.Ю.¹, Тарашченко Ю.М.¹, Шляхтич С.Л.², Тронько М.Д.¹

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ, Україна

² Київська міська клінічна лікарня № 3, м. Київ, Україна

Морфологічні особливості доброякісних вогнищевих новоутворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса

Резюме. Актуальність. Морфологічні зміни щитоподібної залози при хворобі Грейвса (ХГ) досить різноманітні: у більшості випадків спостерігається дифузне збільшення щитоподібної залози (дифузний зоб), в окремих випадках залоза не збільшена, а в деяких пацієнтів наявні вогнищеві поодинокі й множинні новоутворення, включно з раком щитоподібної залози. За даними деяких досліджень, у пацієнтів із ХГ вогнищеві утворення спостерігаються в 10–31 % випадків, а в половини хворих вони виникають на тлі лікування тіонамідами. **Метою** даної роботи було ретроспективне вивчення морфологічних особливостей доброякісних новоутворень щитоподібної залози внаслідок ХГ за результатами цитологічних і патоморфологічних досліджень. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Спочатку були відібрані всі пацієнти із ХГ, прооперовані у відділенні ендокринної хірургії з 2008 по 2019 р. (1854 пацієнти). Потім серед них були відібрані ті, у кого за даними пато-

гістологічного дослідження були доброякісні вогнищеві утворення. **Результати.** Частота доброякісних утворень щитоподібної залози при ХГ становить 22,06 % у жінок віком від 26 до 55 років. Цитологічні дослідження пунктатів новоутворень щитоподібної залози при ХГ дозволили чітко встановити їх доброякісну природу (BSRTC-2) в 94,3 % випадків. У 5,7 % випадків були встановлені цитологічні категорії BSRTC-3 і BSRTC-4. Уникнути цитологічної гіпердіагностики, яка є характерною для доброякісних новоутворень щитоподібної залози на тлі ХГ, дозволяють позитивні імуноцитохімічні реакції до тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну і відсутність цитокератину-17. **Висновки.** Серед патогістологічно підтверджених доброякісних новоутворень щитоподібної залози при ХГ у 63,82 % випадків гістологічним діагнозом був аденоматозний або колоїдний зоб, у 34,47 % відзначалися ознаки вузлової гіперплазії, у 1,71 % — наявність тиреоїдиту.

Ключові слова: хвороба Грейвса; щитоподібна залоза; доброякісні новоутворення щитоподібної залози

Gromnatska N.M., Sklyarova O.Y., Kulya O.O.
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Insulin resistance: metabolic and somatic changes in children

Abstract. Background. Insulin resistance is the major sign of etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome and can precede its development for many years. Early identifying the beginning of insulin resistance in children is important to prevent diabetes mellitus in adult life. The purpose was to identify metabolic and somatic changes in children with insulin resistance. **Material and methods.** Out of 182 children of the general sample, who was estimated fasting plasma insulin and glucose, HOMA-IR, and glucose/insulin ratio, 2 groups were formed: group 1 — children with IR — 56 (30.8 %) and group 2 — 126 (69.2 %) children with normal insulin sensitivity. In children anthropometric data, lipid metabolism (total cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C, VLDL-C), blood pressure, leptin were determined. **Results.** From examined subjects 56 children were generally obese (BMI > 95th percentile), 71 children were abdominally obese (WC > 90th percentile), 55 children were with normal body mass (BMI < 90th percentile). Insulin resistance was identified in 21 (37.5 %) children with general obesity more rarely, than in 38 (39.4 %) children with abdominal obesity ($p = .049$) and in 7 (12.7 %) children with normal BMI ($p = .003$). In insulin-resistant children BMI, waist and hip circumference was larger than in children with normal insulin sensitivity. The lipid profile in children with different insulin sensitivity did not differ, but in insulin-resistant children an association of basal glucose with TG/HDL-C ratio ($r = .53$; $p = .001$), blood insulin with TG ($r = .34$; $p = .018$), and TG/HDL-C ratio ($r = .54$; $p = .001$) was estimated. The HOMA-IR significantly correlated with VLDL-C ($r = .40$; $p = .005$), TG ($r = .49$; $p = .001$), TG/HDL-C ratio ($r = .43$; $p = .002$). The glucose/insulin ratio was in significant association with the TG/non-HDL-C ratio. The incidence of hypertension (> 95th percentile) diagnosis in insulin-resistant children was by 33.8 % higher ($p = .001$). Blood leptin concentration was 1.8 fold higher in insulin-resistant children and significantly correlates with waist circumference, fasting insulin, HOMA-IR, and diastolic blood pressure. **Conclusions.** Insulin resistance is related to cardiometabolic risks, such as general and abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperleptinemia, and leptin resistance, and is a screening biomarker for children and adolescents with an increased risk of cardiometabolic diseases.

Keywords: insulin resistance; metabolic risk factors; children

Introduction

The widespread prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) and metabolic syndrome (MS) in the adult population and understanding that adult illnesses begin in childhood requires the early diagnosis of functional abnormalities of carbohydrate metabolism in children and their correction. Insulin resistance (IR) is one of the major signs of etiology and pathogenesis of type 2 DM and MS and can precede its development for many years [1–5]. Identifying the beginning of IR in children is important to prevent DM in the future [6].

The novel data indicate that IR and DM are common among children and adolescents [7] and increase in the children population [8]. In the meta-analysis, it was found that children's prevalence rates of IR are between 3.1 in Greece [9] and 44 % in Pacific Island teenagers (New Zealand) [10], with the gender higher difference in obese boys — 68.4 % [10]. However, it was also determined that a higher prevalence of IR was in girls than in boys, partly due to the difference in pubertal development [11].

It was estimated that changed carbohydrate metabolism and IR are estimated in 35 % children with abdominal obe-

sity and one MS criterion, in 60.7 % children with abdominal obesity and two MS criteria and in 75 % children with abdominal obesity and three MS criteria [12].

IR was formed in the process of evolution of human beings as a way to adapt to periods of prolonged food deficit and is a physiological norm in certain periods of life such as puberty. It was demonstrated that IR occurs both as a result of primary irreversible violations and as a result of secondary reversible factors. IR etiology can be divided into acquired, hereditary, and mixed. The great majority of people with IR fall into the acquired categories [13].

IR occurs imperceptibly gradually at an early age. In the beginning, IR is asymptomatic, and metabolic and functional changes are identified only during laboratory and instrumental examinations. Type 2 DM and MS develop in the late stages of IR when it is sometimes difficult to get back the disease [13].

Insulin is an anabolic hormone that plays an important role in the regulation of glucose, lipid homeostasis, and energy storage through its natural metabolic effects on classic insulin-responsive tissues: adipose tissue, liver, and skeletal muscle. Insulin increases glucose transport across the cell membrane, by the rise of hexokinase and 6-phosphofructokinase activity, enlarges the rate of glycolysis, stimulates glycogen synthesis, increases the storage of glucose as glycogen in the liver and skeletal muscles and decreases glycogen breakdown [14, 15].

The influence of insulin on lipid metabolism is in decreasing the rate of lipolysis in adipose tissue and lowering the plasma fatty acid level, stimulation of fatty acid and triacylglycerol synthesis, increasing the uptake of triglycerides (TG) from the blood into adipose tissue and muscles, decreasing the rate of fatty acids oxidation in muscle and liver [14].

With IR insulin-mediated metabolic consequences on lipid and carbohydrate metabolism are changed [15]. The metabolic effect of IR can result in hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, visceral adiposity, elevated inflammatory markers, endothelial dysfunction [13].

Overweight and adiposity, as the result of overnutrition, are the major causative factors that induce the state of low-grade inflammation due to which accumulation of elevated levels of glucose and/or lipids in blood stream occur that leads to the activation of various transcriptional mediated molecular and metabolic pathways and IR appearance [1]. The factors determining whether or not IR develops as a result of obesity and high body mass index (BMI) are still not completely understood.

The combination of multiple contributing factors (such as puberty, ethnic background, stress etc.) in the obese child along with incapacity of the subcutaneous fat to store excess lipid leading to intrahepatic, intramuscular, and visceral lipid deposition reduce insulin sensitivity and the development of IR and cardiovascular risk factors.

In patients who lost weight and reduce the amount of adipose tissue insulin sensitivity (IS) may return and the association of obese phenotype and type 2 DM incidence disappear even after adjusting for HOMA-IR [16, 17]. Metabolic stress in obesity causes organelle dysfunction, especially the endoplasmic reticulum and mitochondria which regulate the glucose, fat, protein, and cholesterol

metabolism. In patients with obesity occur disorders of carbohydrate and fat metabolism [18, 19].

The data of frequency of IR diagnosis, the state of carbohydrate and lipid metabolism discharge, and the nature of blood pressure, are debatable and not fully resolved which requires further study. To summarize peculiarities of metabolism and cardiovascular risk in children with IR are actual and known insufficiently.

The purpose of the study was to identify metabolic and somatic changes in children with IR.

Materials and methods

The research study was conducted at the Danylo Halytskiy Lviv National Medical University. Inclusion criteria: IR in children. Exclusion criteria: subjects suffering from infections, endocrine, and genetic disorders, consuming hormones, and suffering from secondary obesity due to other diseases.

Out of 182 children of the general sample, aged 9–18 years were involved in this research. Fasting plasma insulin and glucose, HOMA-IR, and glucose/insulin ratio was estimated and 2 groups were formed: group 1 — children and adolescents with IR — 56 (30.8 %) and group 2 — 126 (69.2 %) children and adolescents with normal insulin sensitivity (NIS). Children and adolescents of the group 1 and group 2 did not differ in age ($p = .527$) and gender ($p = .743$). The children's age of group 1 was 15 (12–16) years, of group 2 — was 15 (12–17) years.

Before the clinical assessment, the agreement in participation in the study according to the protocol which was approved by Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ethics Commission from parents and children was taken. A detailed medical history with a clinical examination including body mass, body mass index (BMI), neck, waist, and hip circumferences, body surface, and blood pressure (BP) were recorded.

Anthropometry was done according to standard methods. Subjects were classified as generally obese (BMI > 95 %) for sex and age. Abdominal obesity was diagnosed according to more than 90th percentile of waist circumference (WC) according to age and gender.

Glucose in serum was measured by the glucose oxidative method. Insulin was estimated by enzyme immunoassay DRG Insulin ELISA (Germany). IR was diagnosed according to HOMA-IR. It was determined that HOMA-IR is independently associated with IR, has diagnostic accuracy, and predicts IS [19]. The cut-off values used for the definition of hyperglycemia was 5.6 mM/l, IR for HOMA-IR 2.8, glucose/insulin ratio 0.48 and hyperinsulinemia 11.5 mcU/ml.

Blood pressure (BP) was measured by mechanical manometer three times, the average data were calculated. HDL-C and TG were estimated by the enzymatic method with Cobas Integra HDL-C Test and Cobas Integra TRIGL Test (Roche Diagnostics, Switzerland), respectively.

Data statistical analysis was done by integrative systems for statistical analysis and processing Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA). The overall prevalence of MS and its components were estimated from the data and were associated with 95 % confidence interval. The normality of distribution was estimated according to the Shapiro-Wil-Test

criterion. The results were presented as median with quartile distribution (25 and 75 percentile) and percent of the data in a group. The comparison of groups was done by using Student's T-test and Mann-Whitney U-test depending on parametric distribution of variables. Chi-square test was used for qualitative data presented as positive/negative. For estimation of the link between qualitative characteristics correct Fisher criterion was used. The difference was significant at p -value $< .05$.

Results

From 182 children of the study 56 children were generally obese (BMI $> 95^{\text{th}}$ percentile), 71 children were abdominally obese (WC $> 90^{\text{th}}$ percentile), 55 children were with normal body mass (BMI $< 90^{\text{th}}$ percentile). IR was identified in 21 (37.5 %) children with general obesity more rarely ($p = .049$), than in 38 (39.4 %) children with abdomi-

nal obesity ($p = .049$) and in 7 (12.7 %) children with normal BMI ($p = .003$) (Table 1).

BMI in children and adolescents with IR [26.8 (21.4–28.7) kg/m^2 ; $p = .011$] was larger than BMI in children and adolescents with NIS (24.5 (19.4–26.3 kg/m^2) (Table 2).

WC in children with IR by 9.2 % was higher than WC in children with NIS ($p = .003$). Hip circumference in children with IR by 8.0 % was larger than in children with NIS [93.5 (85.0–106.0) cm] ($p = .048$). Consequently, children and adolescents with IR were more likely to have higher BMI, WC, hip circumference than children and adolescents with NIS. No significant difference in body weight, height, neck circumference, WC/hip circumference ratio and WC/height ratio, body surface area in children with IR and NIS was observed.

It is natural that the parameters of carbohydrate metabolism in children with IR were significantly different from those in children with NIS (Table 3). Fasted plasma insu-

Table 1. The frequency of IR in children with general obesity, abdominal obesity and normal body mass

	Generally obese children, n = 56	Abdominally obese children, n = 71	Children with normal BMI, n = 55	p value
IR children, abs (%)	21 (37.5) ^{ab, ac}	28 (39.4) ^{ab, bc}	7 (12.7) ^{ab, bc}	$p^{ab} = .049$ $p^{ac} = .003$ $p^{bc} = .001$

Notes: ^{ab} — difference between the subgroups is significant with $p < .05$; ^{ac} — difference between the subgroups is significant with $p < .005$; ^{bc} — difference between the subgroups is significant with $p < .001$.

Table 2. Anthropometric parameters in IR and NIS children, median (25–75)

Parameters	IR, n = 56	NIS, n = 126	p
Body weight, kg	72.9 (55.0–82.0)	65.8 (47.5–76.0)	$p = .073$
Height, cm	165 (152–173)	164 (152–173)	$p = .991$
BMI, kg/m^2	26.8 (21.4–28.7) ^a	24.5 (19.4–26.3) ^a	$p = .011$
Neck circumference, cm	34.8 (32.0–37.8)	34.0 (31.0–37.0)	$p = .272$
Waist circumference, cm	83.0 (75.0–90.0) ^b	76.0 (68.0–86.0) ^b	$p = .003$
Hip circumference, cm	101.0 (92.5–107.0) ^a	93.5 (85.0–106.0) ^a	$p = .048$
Waist/hip circumference ratio	0.83 (0.79–0.87)	0.81 (0.76–0.86)	$p = .272$
Waist circumference/height ratio	0.50 (0.46–0.53)	0.47 (0.44–0.52)	$p = .282$
Body surface area, m^2	1.76 (1.5–1.99)	1.70 (1.47–1.91)	$p = .230$

Notes: ^a — difference between the groups is significant with $p < .005$; ^b — difference between the groups is significant with $p < .0005$.

Table 3. Carbohydrate metabolism parameters in IR and NIS children, median (25–75)

Parameters	IR, n = 56	NIS, n = 126	p
Fasted plasma insulin, mcU/ml	16.6 (14.2–22.5) ^a	7.3 (1.8–9.6) ^a	$p = .0001$
Fasted plasma glucose, mmol/l	5.2 (4.5–5.8) ^a	4.6 (4.0–5.2) ^a	$p = .0001$
HOMA-IR ratio	3.76 (3.2–4.78) ^a	1.47 (0.47–1.91) ^a	$p = .0001$
Fasted glucose/insulin ratio	0.32 (0.21–0.38) ^a	0.67 (0.46–2.2) ^a	$p = .0001$
HDL-C, mM/l	1.50 (0.8–1.8)	1.49 (1.01–1.80)	$p = .539$
LDL-C, mM/l	2.15 (1.69–2.59)	1.94 (1.56–2.64)	$p = .534$
VLDL-C, mM/l	0.50 (0.40–0.78)	0.50 (0.40–0.60)	$p = .304$
TG, mM/l	1.10 (0.90–1.64)	1.02 (0.81–1.40)	$p = .679$
Non-HDL-C, mM/l	2.78 (2.20–3.29)	2.50 (2.10–3.30)	$p = .397$
TG/HDL-C ratio	0.68 (0.52–0.93)	0.74 (0.53–1.23)	$p = .201$
IA	1.70 (1.30–2.10)	1.70 (1.20–2.60)	$p = .503$

Note: ^a — difference between the groups is significant with $p < .0001$.

lin level in children with IR was 2.3-fold, and fasted plasma glucose level was by 13.0 % higher than those in children with NIS.

A significant difference in the HOMA-IR ratio of 2.6-fold and the fasted glucose/insulin ratio of 2.1-fold were observed in IR children compared with NIS children. The study of the correlation dependence of anthropometric parameters and carbohydrate metabolism parameters in children with IR revealed a significant association of BMI with fasted plasma glucose ($r = .39$; $p = .023$).

The lipid profile of IR children and NIR children did not differ. Though, in IR children an association of basal glucose with TG/HDL-C ratio ($r = .53$; $p = .001$), basal blood insulin with TG ($r = .34$; $p = .018$), and TG/HDL-C ratio ($r = .54$; $p = .001$) was estimated. The HOMA-IR significantly correlated with VLD-C ($r = .40$; $p = .005$), TG ($r = .49$; $p = .001$), TG/HDL-C ratio ($r = .43$; $p = .002$). The glucose/insulin ratio was in significant association with the TG/non-HDL-C ratio.

Analysis of BP in children with different IS did not reveal the difference between systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) (Table 4).

However, the frequency of diagnosis of hypertension in IR children was by 33.8 % higher than in NIS children ($p = .001$).

It was found that WC in IR children significantly correlated with the SBP ($r = .29$; $p = .042$). A highly probable correlation was observed between carbohydrate metabolism and BP: fasting insulin and HOMA-IR significantly correlated with SBP ($r = .47$; $p = 0.001$ and $r = .53$; $p = 0.001$; respectively) and DBP ($r = .43$; $p = .002$ and $r = .46$; $p = .001$; respectively). A significantly inverse correlation of the glucose/insulin ratio with SBP was observed ($r = - .37$; $p = .008$).

In IR children blood leptin concentration was 1.8 falled higher than the content of leptin in the blood of NIS children (Table 5).

In IR children essential correlation of blood leptin with CW ($r = .41$; $p = .005$), fasting insulin ($r = .39$; $p = .007$), HOMA-IR ($r = .32$) ; $p = .031$), DBP ($r = .30$; $p = .046$) was found.

Discussion

Children with IR and NIS did not differ in age and gender, though it was estimated that children with abnormal glucose metabolism were older [20].

The range of IR was 12.7 % in children with normal body mass, 30.7 % in generally obese children, 39.4 % in abdominally obese children. Therefore, with the increase in BMI and the appearance of abdominal obesity the growth of the incidence of carbohydrate metabolism discharge was revealed [20]. It was demonstrated that regardless of the amount of total fat, the accumulation only of abdominal fat and adipose tissue dysfunction lead to an increase in adipokines and the IR appearance [21].

The study of the correlation dependence of anthropometric parameters and carbohydrate metabolism parameters in children with IR revealed a highly probable association of BMI with fasted plasma glucose ($r = .39$; $p = .023$). IR was observed to be higher with BMI increasing, which is similar to A. Ahila et al. [22]. The main visual sign in children that there is IR is the presence of general and especially abdominal obesity, in which excess adipose tissue is deposited mainly in the abdomen region. Though, the results demonstrated a notably elevated prevalence rate of IR in overweight and generally obese children [17, 23]. The same results were obtained by T. Takahashi et al. [24] that obese/overweight patients had significantly more glucose metabolism disorders than non-obese/non-overweight once. IR is usually one of the first metabolic damage diagnosed in obese children and the key risk factor for the development of comorbidities [25]. It was demonstrated that in patients with weight loss and reduction of the amount of adipose tissue NIS may return even after adjusting for HOMA-IR [16, 17].

Normally adipose tissue has a high sensitivity to insulin. In the NIS state, insulin stimulates lipid accumulation through fatty acid uptake, reesterification and lipogenesis and inhibits TG lipolysis [26]. In study of IR children an association of fasting blood glucose and insulin and HOMA-IR with the TG and TG/HDL-C ratio was revealed. That is similar to N. Çin et al. [4] who demonstrated the same positive correlation of HOMA-IR with the TG-glucose index and TG/HDL-C ratio. The Bogalusa Heart Study has shown that IR is closely related to TG levels.

Even compensatory hyperinsulinemia during long course can have a harmful influence on many tissues and, through different mechanisms, contribute to the development of other components of dyslipidemia, such as hypertriglyceridemia [27]. It was established that IR is associated with an increased lipid content and dyslipidemia [28, 29]. The obtained data prove that TG, VLDL-C, TG/HDL-C ratio can be used as IR biomarkers.

Table 4. Blood pressure in children with IR and NIS children, median (25–75)

Parameters	IR, n = 56	NIS, n = 126	p
SBP, mm Hg	128.0 (122.0–140.0)	120.0 (118.0–136.0)	$p = .098$
DBP, mm Hg	78.0 (68.0–89.0)	78.0 (68.0–86.0)	$p = .731$

Note: difference between the groups is insignificant with $p > .05$

Table 5. Blood leptin content in IR and NIS children, median (25–75)

Parameters	IR, n = 48	NIS, n = 102	p
Blood leptin, pmol/ml	16.05 (9.10–25.65) ^a	8.95 (1.90–17.95) ^a	$p = .005$

Note: ^a — difference between the groups is significant with $p < .001$.

However, the incidence of hypertension (> 95th percentile) diagnosis in IR children was 33.8 % higher than in NIS children 2 ($p = .001$). Insulin plays an important role in the maintenance of vascular homeostasis. Simultaneously insulin stimulates endothelial production of nitric oxide (NO), a crucial vasodilator exerting an antiaggregatory effect that prevents platelet aggregation and leukocyte adhesion to endothelial cells [30] and limiting vascular smooth muscle cells growth and migration, but mediates the release of endothelin 1, known to act as a strong vasoconstrictor. If IR appears, the balance is shifted towards mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK), which mediates inflammation, vasoconstriction, and vascular smooth muscle cell proliferation [31]. Therefore, IR co-exists with endothelial dysfunction and hypertension [32].

The pathogenesis of hypertension associated even with compensatory hyperinsulinemia is stimulation in vascular smooth muscle and endothelial cells increased production of endothelin, PAI-1, proinflammatory cytokines, and an augmented surface expression of adhesion molecules [27]. IR and hyperinsulinemia cause a number of hemodynamic changes that contribute to increased BP and the development of hypertension. An association was found between fasting insulin levels and subsequent increases in BP. The main role in the development and progression of IR and related metabolic disorders is played by adipose tissue of the abdominal area, neurohormonal disorders that accompany abdominal obesity, and increased activity of the sympathetic nervous system.

In the IR children's blood leptin concentration was 1.8 fallen higher than the content of leptin in the blood of NIS children, so with increasing blood insulin levels and the development of IR observed a proportional increase in leptinemia and the development of leptin resistance [33]. It was found that leptin mediates insulin secretion and sensitivity in peripheral tissues. Hyperleptinemia reflecting leptin resistance plays an important role in the development of IR making leptin its possible biomarker [34].

High correlation of leptin with basal insulin and HOMA-IR are in agreement with the findings of the studies done by P. Das et al. [35]. It was demonstrated that there is a simultaneous occurrence of IR and leptin resistance in obesity. The correlations of leptin levels with insulin, and HOMA-IR levels surely indicate the functional link between these two hormones. Leptin has an inhibitory effect on the insulin secretion, which is due to the leptin-induced proinflammatory cytokines such as C-reactive protein and Interleukin-6, causing apoptosis of pancreatic β -cells [34, 36].

It was demonstrated that leptin acts as a signal from adipocytes to pancreatic cells and reports IS. Leptin can be involved in the induction of IR by cross-reacting with insulin receptor substrates. Also, macrophage infiltration of adipose tissue and high levels of leptin in obesity lead to increased production of IL and TNF, which prevent the effects of insulin on IS tissues, and increase IR. Imbalance and dysregulation of adipokine production are involved in metabolic disorders of obesity [37].

In IR children was found an essential correlation of blood leptin with WC, which was in agreement with the findings of the studies done by J. Mohiti et al. stated that

it was obesity leading to increased insulin and leptin levels, resulting in IR and leptin resistance [38]. Leptin levels in general increase proportionately with body fat mass.

Leptin may be the marker of obesity and IR at the same time [34], and conversely obesity is the major pathogenic factor common to both leptin resistance and IR.

Conclusions

IR is related to cardiometabolic risks, such as general and abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperleptinemia, and leptin resistance.

IR is a screening marker for children and adolescents with an increased risk of cardiometabolic diseases.

Consolidation of the actions of pediatricians and endocrinologists, new methods of early diagnostics, and improvement of the system of IR prevention are necessary.

References

1. Rehman K., Akash M.S.H. *Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they inter-linked?* J. Biomed. Science. 2016. 23. 87. DOI: 10.1186/s12929-0303-y.
2. Martín-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F.J. *Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?* World J. Diabetes. 2014. 5(4). 444-70. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444.
3. Gayoso-Diz P., Otero-González A., Rodríguez-Alvarez M.X., et al. *Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study.* BMC Endocr. Disord. 2013. 13. 47. DOI: 10.1186/1472-6823-13-47.
4. Çin N.N.A., Yardımcı H., Koç N., et al. *Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride-glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study.* J. Pediatr. Endocrin. Metab. 2020. Published online. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0310>.
5. Sorokman T., Makarova O. *Somatic and mental health of obese children.* International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020. 16(7). 543-550. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219008>.
6. Bolshova O., Malinowska T. *The Content of Ghrelin and Leptin in the Blood Plasma of Children and Adolescents With Hypothalamic Dysfunction.* International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2018. 14 (8). 719-24. doi:10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849.
7. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobyliak N. *Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains.* Minerva Gastroenterol. (Torino). 2021. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
8. Castorani V., Polidori N., Giannini C., Blasetti A., Chiarelli F. *Insulin resistance and type 2 diabetes in children.* Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2020. 25(4). 217-226. doi: 10.6065/apem.2040090.045.
9. Manios Y., Moschonis G., Kourlaba G., et al. *Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study.* Diabet. Med. 2008. 25(1). 65-72. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02318.

10. Grant A.M., Taungapeau F.K., McAuley K.A., et al. Body mass index status is effective in identifying metabolic syndrome components and insulin resistance in Pacific Island teenagers living in New Zealand. *Metabolism: Clin. Experim.* 2008. 57(4). 511-516. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.13.
11. Hirscler V., Maccalini G., Karam C., et al. Age girls are insulin resistant than boys? *Clin. Biochem.* 2009. 42(10-11). 1051-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.03.002.
12. Gromnatska N., Cherkas A., Lemishko B., Kulya O. The pattern of metabolic syndrome in children with abdominal obesity. *Georgian Med. News.* 2019. 289. 68-72. PMID: 31215882.
13. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol. Rev.* 2018. 98(4). 2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
14. Czech M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat. Med.* 2017. 23(7). 804-814. doi: 10.1038/nm.4350.
15. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2019. 1(65). 53-58. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-53>.
16. Soriguer F., Gutiérrez-Repiso C., Rubio-Martín E., García-Fuentes E., et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(6). 2318-25. doi: 10.1210/jc.2012-4253.
17. Gepstein V., Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2019. 10. 568. doi: 10.3389/fendo.2019.00568.
18. Pankiv I.V. Intercommunication between serum vitamin D concentration and the body mass index. *Obesity Reviews.* 2020. 21 (Suppl. 1). EP 411. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/obr.13118>.
19. da Silva C.C., Zambon M.P., Vasques A.C.J., Camilo D.F., et al. Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS) Investigators. Homeostatic model assessment of adiponectin (HOMA-Adiponectin) as a surrogate measure of insulin resistance in adolescents: Comparison with the hyperglycaemic clamp and homeostatic model assessment of insulin resistance. *PLoS One.* 2019. 14(3). e0214081. doi: 10.1371/journal.pone.0214081.
20. Zabarsky G., Beek C., Hagman E., Pierpont B., Caprio S., Weiss R. Impact of severe obesity on cardiovascular risk factors in youth. *J. Pediatr.* 2018. 192. 105-14. Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.066.
21. Herskop K., Besor O., Santoro N., Pierpont B., Caprio S., Weiss R. Adipose insulin resistance in obese adolescents across the spectrum of glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101. 2423-31. Doi: 10.1210/jc.2016-1376.
22. Ahila A., Vimalraj V., Raghupathy P. Insulin resistance and adverse lipid profile in obese prepubertal South Indian children. *Intern. J. Pediatr. Endocrinol.* 2015. 78. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2015-81-P78>.
23. van der Aa M.P., Fazeli Farsani S., Knibbe C.A., de Boer A., van der Vorst M.M. Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. *J. Diabetes Res.* 2015. 2015. 362375. doi: 10.1155/2015/362375.
24. Takahashi T., Okamoto T., Sato Y., Hayashi A., Ueda Y., Ariga T. Glucose metabolism disorders in children with refractory nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2020. 35(4). 649-657. doi: 10.1007/s00467-019-04360-1.
25. Mastrangelo A., Martos-Moreno G.Á., García A., Barrios V., Rupérez F.J., Chowen J.A., Barbas C., Argente J. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *Int. J. Obes (Lond).* 2016. 40(10). 1494-1502. doi: 10.1038/ijo.2016.92.
26. Armstrong M.J., Hazlehurst J.M., Hull D., Guo K., Borrows S., Yu J., Gough S.C., Newsome P.N., Tomlinson J.W. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes. Metab.* 2014. 16(7). 651-60. doi: 10.1111/dom.12272.
27. Abbasi F., Kohli P., Reaven G.M., Knowles J.W. Hypertriglyceridemia: A simple approach to identify insulin resistance and enhanced cardio-metabolic risk in patients with prediabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. 120. 156-61. doi: 10.1016/j.diabres.2016.07.024.
28. Chmyr N.V., Dutka R.J. Pathogenetic and clinical features of the metabolic syndrome associated with obesity and their prognostic value. *Bukovinian Med. Bullet.* 2017. 23(3). 10-15. DOI: 10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.28. (in Ukrainian)
29. Mitsuhashi T., Hibi K., Kosuge M., et al. Relation between hyperinsulinemia and nonculprit plaque characteristics in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011. 4(4). 392-401. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.02.004.
30. Gao F., Lucke-Wold B.P., Li X., Logsdon A.F., Xu L.C., Xu S., LaPenna K.B., et al. Reduction of Endothelial Nitric Oxide Increases the Adhesiveness of Constitutive Endothelial Membrane ICAM-1 through Src-Mediated Phosphorylation. *Front Physiol.* 2018. 8. 1124. doi: 10.3389/fphys.2017.01124.
31. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. 6(1). a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191.
32. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators Inflamm.* 2016. 2016. 3634948. doi: 10.1155/2016/3634948.
33. Ibarra-Reynoso L.R., Pisarchyk L., Pérez-Luque E.L., Garay-Sevilla M.E., Malacara J.M. Whole-Body and Hepatic Insulin Resistance in Obese Children. *PLoS ONE.* 2014. 9(11). e113576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113576>.
34. Moonishaa T.M., Nanda S.K., Shamraj M., Sivaa R., Sivakumar P., Ravichandran K. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Appl Basic Med. Res.* 2017. 7(3). 176-180. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_278_16.
35. Das P., Bhattacharjee D., Bandyopadhyay S.K., Bhattacharya G., Singh R. Association of obesity and leptin with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus in Indian population. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 2013. 57(1). 45-50. PMID: 24020098.
36. Tibaldi J. Preserving insulin secretion in Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2008. 3(2). 147-159. doi: 10.1586/17446651.3.2.147.
37. Niswender K.D., Magnuson M.A. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J. Clin. Invest.* 2007. 117(10). 2753-6. DOI: 10.1172/JCI33528.
38. Mohiti J., Afkhami M., Babaei A. Relation between leptin and insulin in patients with type II diabetes mellitus. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2005. 3: 121-5.

Received 19.05.2022

Revised 14.06.2022

Accepted 16.06.2022 ■

Information about authors

Natalia Gromnatska, MD, Associate Professor at the Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: gromnatska@gmail.com; phone +38(067) 71 39 232; <https://orcid.org/0000-00002-9872-9451>.

O.Y. Sklyarova, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Olena O. Kulia, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, and Neonatology of Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kulya.olena@gmail.com; phone +38(098) 51 73 753; <https://orcid.org/0000-0001-6054-2475>.

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

Authors' contributions. Gromnatska N.M. — conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of article; Sklyarova O.Y., Kulya O.O. — writing the article; drafting and critical review of article; final approval of article.

Громнацька Н.М., СклярOVA О.Є., Куля О.О.

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

Інсулінорезистентність: метаболічні і соматичні зміни у дітей

Резюме. Актуальність. Інсулінорезистентність є базовим фактором етіології та патогенезу цукрового діабету 2-го типу та метаболічного синдрому і може передувати їм за багато років. Раннє виявлення початку інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних факторів ризику у дітей запобігає розвитку цукрового діабету в дорослому житті. **Мета:** виявити метаболічні і соматичні зміни у дітей з інсулінорезистентністю. **Матеріали та методи.** З 182 дітей загальної вибірки, у яких визначено рівень базального інсуліну і глюкози, НОМА-IR та індексу глюкоза/інсулін сформовано дві групи: група 1 — 56 (30,8 %) дітей з інсулінорезистентністю, група 2 — 126 (69,2 %) дітей з нормальною чутливістю до інсуліну. Дітям проведено антропометрію, ліпідограму (загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ), лептин. **Результати.** З обстеженої когорти 56 дітей мали генералізоване ожиріння (ІМТ > 95-го перцентилія), 71 дитина — абдомінальне ожиріння (окружність талії > 90-го перцентилія), 55 дітей — нормальну масу тіла (ІМТ < 90-го перцентилія). Інсулінорезистентність виявлена у 21 (37,5 %) дитини з генералізованим ожирінням, 38 (39,4 %; $p = 0,049$) дітей з абдомінальним ожирінням і 7 (12,7 %) дітей з нормальним ІМТ ($p = 0,003$). У інсулінорезистентних

дітей ІМТ, окружність талії і стегон були більшими, ніж в інсуліночутливих дітей. Ліпідний профіль у дітей з різною чутливістю до інсуліну не відрізнявся, проте встановлена висока кореляційна залежність ранішньої глюкози з індексом тригліцериди/ХС ЛПВЩ ($r = 0,53$; $p = 0,001$), базального інсуліну з тригліцеридами ($r = 0,34$; $p = 0,018$) та індексом тригліцериди/ХС ЛПВЩ ($r = 0,54$; $p = 0,001$). НОМА-IR корелював з ХС ЛПДНЩ ($r = 0,40$; $p = 0,005$), тригліцеридами ($r = 0,49$; $p = 0,001$), індексом тригліцериди/ХС ЛПВЩ ($r = 0,43$; $p = 0,002$). Індекс глюкоза/інсулін перебував у тісній залежності з індексом тригліцериди/ХС ЛПВЩ. Частота діагностики артеріальної гіпертензії у дітей з інсулінорезистентністю на 33,8 % перебільшувала аналогічний показник у інсуліночутливих дітей. Рівень сироваткового лептину у дітей з інсулінорезистентністю був в 1,8 раза вищим. **Висновки.** Інсулінорезистентність пов'язана з кардіометаболічними факторами ризику, такими як генералізоване та абдомінальне ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія, гіперлептинемія і лептинорезистентність, і є біомаркером скринінгу кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова: інсулінорезистентність; метаболічні фактори ризику; діти

Tovkai A.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Iodine deficiency and prevalence of nodular goitre in Ukraine

Abstract. *More than one tenth of the world population is to some degree affected by goitre and most of these harbour nodules. The large differences in thyroid disease prevalence between populations may be caused by genetic and environmental factors. Among the latter, iodine deficiency seems by far to be the most important risk factor. Thus, nodular goitre is a condition predominantly seen in iodine deficient areas of the world. Large thyroid volumes and high frequencies of goitres have been reported in countries affected by iodine deficiency. In the present review, we evaluated prevalences of thyroid nodules in iodine-deficient countries. In 2016 in Ukraine the prevalence of nodular goiter was 707.8 per 100 thousand population, then after 5 years the figure slowly increased to 891.5 cases, respectively (+25.9 %). The existing high indices of newly diagnosed patients with nodular goitre in the country in 2016 were 71.9, and at the end of 2020 — 90.2 initially established cases per 100 thousand population, with a positive increase of +25.5 %. In the Whickham survey, 20 % of women and 5 % of men who had goitres in the initial survey showed no evidence of goitre in a follow-up survey. An average growth rate in the multinodular goitre of 5–20 % was reported in iodine-sufficient areas. On the basis of the results of the Framingham survey, the estimated lifetime risk for developing a nodule is 5–10 %. Thyroid nodule size can increase, decrease, or remain stable, and thyroid nodules may eventually also disappear over time. Solid nodules more frequently increase, whereas cystic nodules can shrink or disappear. If the goitre has been present for some time, autonomous function of the nodules and eventually hyperthyroidism develop. The rate of progression from euthyroidism to subclinical and overt hyperthyroidism is about 10 %.*

Keywords: *iodine deficiency; nodular goitre; epidemiology; review*

One of the priority tendencies of health care in most countries is the prevention of iodine deficiency disorders (IDD), i.e. all pathological conditions that develop in the population as a result of iodine deficiency (ID), which can be prevented with normal iodine intake. Thyroid pathology is one of the most common reasons for the population to seek medical attention, due to its high prevalence in iodine-deficient and contaminated areas, as well as the availability of the research methods [1]. Iodine is necessary for the production of adequate amounts of the thyroid hormones. The daily requirement of iodine depends on age and physiological condition and ranges from 90 to 250 µg/day [1, 2].

The spectrum of thyroid diseases is wide, ranging from minor structural changes not influencing the life of the patients to a variety of disorders that may reduce the quality of life and in some circumstances also affect life expectancy [3]. Among the mild but frequent disorders are goitre and benign thyroid nodules. Nodules, goitre, and nodular goi-

tre still remain common thyroid disorders. These conditions often develop simultaneously, but many subjects harbour nodules within the thyroid gland without development of goitre, and in populations with excessive iodine intake goitres are often without nodules [4].

Various definitions of goitre have been used during the last hundred years depending on which study methods have been available. After the introduction of thyroid ultrasound examination, the definition of goitre has been based on the measurement of the total thyroid volume using various principles. Goitre is now defined as a total thyroid volume exceeding the mean size +3 standard deviations in iodine-replete adult populations, which corresponds to a total volume larger than 18 cm³ in women and 25 cm³ in men [5]. The prevalence of goitre observed in a study may depend not only on the thyroid size, but also on the upper reference limit definition. Evidently, it may be difficult to compare goitre prevalences between studies.

Nodular goitre is a recognizable thyroid enlargement characterised by excessive growth and structural and/or functional transformation of one or several areas within the normal thyroid tissue [6].

We explore the role of iodine intake level as a risk factor for goitre and nodules. The prevalence of goitre and intra-thyroidal nodules may depend on several factors [7]. Among the environmental factors investigated, low iodine intake is a major cause for nodular goitre [8].

During 1990 to 1999 years, the overall goitre prevalence was estimated to be unchanged from 12 to 13 %, but the criteria for defining goitre had changed from palpation towards the more precise ultrasonographical criteria [9].

Iodine intake is a major determinant for thyroid volumes. The association between thyroid size and iodine intake is furthermore supported by studies comparing areas with different iodine intake using same study design.

The prevalence of nodular goitre in various regions of the World differing in iodine status also associates negatively with urinary iodine excretion.

According to the WHO, about 2 billion people live under conditions of chronic ID [1]. Iodine deficiency is one of the most common causes of mental retardation. In recent years, studies all round the world have shown that the average level of intellectual development (IQ) in areas with severe iodine deficiency is 15–20 % lower than in areas with iodine deficiency [10, 11].

Radioactive iodine, flying out of the destroyed reactor of the Chernobyl nuclear power plant, like a corona virus quickly spread throughout Europe. Iodine deficiency in the regions of Ukraine adjacent to nuclear power plants became a factor in increased uptake of radioactive iodine by the thyroid gland in children and after 5 years led to an epidemic of thyroid cancer [12]. Optimal iodine intake could become a kind of vaccination, which sharply reduces the risk of developing thyroid cancer, as has happened after the accident at the Fukushima nuclear power plant in Japan.

Endemic goiter was eliminated 40 years ago, but returned to the country in the early 1990s after the collapse of iodized salt production and has not been eliminated to this day due to the lack of a legislative framework for mandatory salt iodization. The actual average consumption of iodine by residents of Ukraine is from 40 to 80 mcg per day mild and moderate iodine deficiency was detected throughout Ukraine [13].

According to WHO, over the past 20 years, iodine deficiency has been eliminated in 115 countries of the world, and the number of iodine-deficient countries has dropped to 25, but Ukraine is still among them.

The medical and social significance and urgency of the problem of IDD in Ukraine is caused by the fact that in almost all regions there is a natural deficiency of iodine. Traditionally in Ukraine, the regions with severe iodine deficiency include Zakarpattia, Ivano-Frankivsk, Volyn, Lviv, Rivne, Chernivtsi and Ternopil regions. The absolute number of cases of thyroid diseases in Ukraine over the past 10 years has increased from 689 thousand to 1 million 846 thousand, in terms of prevalence, respectively, 941.6 and 4210.4 cases per 100 thousand population.

Nodular goitre is one of the forms of thyroid pathology, which causes constant clinical interest due to the threat of malignancy of these tumours. The dynamics of epidemiological observations on the prevalence of nodular goitre in Ukraine is characterized by an increase in the prevalence and incidence of nodular goitre over the past five years [14]. In 2016 in Ukraine the prevalence of nodular goiter was 707.8 per 100 thousand population, then after 5 years the figure slowly increased to 891.5 cases, respectively (+25.9 %) [15]. The existing high indices of newly diagnosed patients with nodular goitre in the country in 2016 were 71.9, and at the end of 2020 — 90.2 initially established cases per 100 thousand population, with a positive increase of +25.5 % in terms of clarity [15].

In comparative study [16], 40 adults without goiter (control group) and 16 adults with diagnosed nodular goiter (NG) were examined. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) was used for the measurements of Mg, Ca, Se, Zn, Cu, and Fe in serum of patients with NG and control group. Patients with nodular goiter had lower serum values of Ca, Mg, Se, Cu, Fe, and Zn than those in the control group. The presence of mild iodine deficiency was evident in both groups with the median urinary iodine excretion (UIE) 80.5 µg/L in the control group and 64.5 µg/L in goiter group. There was a positive association between goiter presence and low concentration of Ca in serum (odds ratio (OR) = 2.29 (1.26–3.55), $p < 0.05$) in the NG group. High relative risk of goiter was observed at low concentrations of magnesium (OR = 3.33 (1.39–7.62), $p < 0.05$) and selenium (OR = 1.63, (1.16–1.78), $p < 0.05$) in comparison with OR values in the control group. Low concentrations of Ca, Mg, Zn, and Se in serum combined with reduced UIE resulted in the highest risk of goiter (OR = 12.5, (2.15–79.42), $p < 0.01$). This study proved that thyroglobulin concentration in serum is the reliable indicator of nodular goiter. We also suggest that a combination of low concentrations of Ca, Mg, Zn, Cu, and Se in blood serum, and reduced iodine concentration in urine resulted in the highest risk of nodular goiter development [16].

The large differences in thyroid disease prevalence between populations may be caused by genetic and environmental factors. Among the latter, iodine deficiency seems by far to be the most important risk factor. Thus, nodular goitre is a condition predominantly seen in iodine deficient areas of the world.

A few epidemiological studies have evaluated the clinical evolution of goitre. In the Whickham survey [17], 20 % of women and 5 % of men who had goitres in the initial survey showed no evidence of goitre in a follow-up survey [17]. An average growth rate in the multinodular goitre of 5–20 % was reported in iodine-sufficient areas [18]. On the basis of the results of the Framingham survey, the estimated lifetime risk for developing a nodule is 5–10 % [19]. Thyroid nodule size can increase, decrease, or remain stable, and thyroid nodules may eventually also disappear over time. Solid nodules more frequently increase, whereas cystic nodules can shrink or disappear. If the goitre has been present for some time, autonomous function of the nodules and eventually hyperthyroidism develop [20]. The rate of progression from

euthyroidism to subclinical and overt hyperthyroidism is about 10 %.

In a Dutch study of 90 people with euthyroid multinodular goitre, mainly women with a mean age of 55 years, eight became hyperthyroid within 7 years, and all of them had autonomous function before becoming hyperthyroid [21]. In a study conducted at the Mayo Clinic, 60 % of people with multi-nodular goitre over 60 years had thyrotoxicosis [22]. The average duration of the goitre before the onset of thyrotoxicosis was 17 years; the longer the goitre had been present, the greater the tendency for thyrotoxicosis to develop. Iodine intake has been shown to modulate the pattern of thyroid diseases in cross-sectional studies comparing populations living in areas characterized by different iodine intake.

In iodine-deficient countries, non-autoimmune hyperthyroidism is more frequent, being the natural evolution of goitre, the development of thyroid autonomy, and eventually of thyrotoxicosis. On the other hand, studies in populations living in areas with varying iodine intakes, in the UK, Denmark, and Iceland, have shown that the frequency of thyroid autoimmunity and of hypothyroidism is higher in iodine replete than in iodine deficient populations [23].

In the DanThyr study comparing mild and moderate iodine deficiency, it was found higher thyroid volumes in the area most iodine deficient, whereas no differences in nodule prevalences were reported between the two areas under study [24]. In this study, methods were carefully adjusted to uniformity and sub-populations only differed slightly in degree of iodine deficiency. A span between 10 % prevalence of thyroid nodules in a German study by C. Struve and J. Hinrichs [25] to 32 % in a Danish study performed by N. Knudsen et al. [9] has been observed. Several reasons can be proposed for such a large discrepancy between studies investigating populations with iodine insufficiency. It must be emphasized that ecological conclusions may be hampered by interobserver variation [26], varying population ages and gender compositions of the study cohorts, subjectivity to ultrasonography, and the skills of the ultrasonographers. Best interobserver agreement is on thyroid volume, somewhat lower on nodules [27]. A high interobserver variation of up to 55 % may lead to disagreement on the presence on thyroid nodules [28], and the variation is even larger on echogenicity. Ultrasound is a better tool for investigation of thyroid size than of intrathyroidal structures. Ultrasound may not detect all nodules as shown by D.D. Stark et al. [29] who reported that up to 12 % of intrathyroidal lesions were missed by thyroid ultrasound.

Insulin resistance has been associated with increased thyroid volume and thyroid nodularity. Independently from obesity, insulin resistance is a strong determinant of thyroid volume and thyroid nodularity, with nodularity in 53 % of participants with insulin resistance and 19 % without insulin resistance [30]. This was confirmed with similar results for individuals with metabolic syndrome in an iodine-deficient area [31]. Subsequently, the same research group has, in a prospective setting, investigated thyroid volumes and nodularity in people with diabetes mellitus (DM) or pre-diabetes compared with controls, and found a considerable elevation of nodule prevalence and thyroid volume in DM patients

compared with controls (62 % nodules vs 24 % and 20 cm³ vs 11.4 cm³), persons with pre-diabetes having values in-between but closest to type 2 DM [32].

Two studies have investigated the effect of metformin on goitre and nodule prevalence in people with insulin resistance. Insulin resistance was reduced with metformin, and a significant reduction in thyroid nodule volumes was found with metformin but not with levothyroxine treatment [33]. This was confirmed in a study with type 2 DM where metformin treatment was associated with lower occurrence of goitre compared with patients receiving other treatments both in a cross-sectional and in a longitudinal analysis [34].

A number of different explanations for this association have been proposed. Insulin is a potent growth stimulator of thyroid cells *in vitro*. In contrast, the increased thyroid volume and nodularity could be secondary to an increase in serum thyroid stimulating hormone, with insulin resistance mediated through leptin or numerous other possible pathways, although differences in thyroid stimulating hormone are not a constant finding. Further, a common genetic disposition for insulin resistance and nodular goitre is possible; polymorphisms, including the GLUT genes, have been suggested [35, 36].

In summary, correction of iodine deficiency in adult populations, irrespective of severity, reduces mean thyroid size and the prevalence of diffuse goitre at all ages within a few years. Although iodine repletion usually does not reduce the prevalence of thyroid nodularity in adults older than about 50 years because of largely irreversible fibrotic changes in nodules, it does reduce the risk for development of nodular disease in younger adults.

References

1. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3(4). 286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
2. Gunnarsdottir I., Dahl L. Iodine intake in human nutrition: a systematic literature review. *Food Nutr. Res.* 2012. 56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.19731.
3. Kelley S. *Endocrinology Update: Thyroid Disorders. FP Essential.* 2016. 451. 11-16. PMID: 27936530.
4. Jiang H., Tian Y., Yan W., Kong Y., Wang H., Wang A., Dou J. et al. The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016. 13(4). 442. doi: 10.3390/ijerph13040442.
5. Miccoli P., Minuto M.N., Orlandini C., Galleri D., Massi M., Berti P. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid.* 2006. 16(1). 37-9. doi: 10.1089/thy.2006.16.37.
6. Tonacchera M., Pinchera A., Vitti P. Assessment of nodular goitre. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 24(1). 51-61. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.008.
7. Venkatesh N., Ho J.T. Investigating thyroid nodules. *Aust. Prescr.* 2021. 44(6). 200-204. doi: 10.18773/austprescr.2021.055.
8. Lou X., Wang X., Wang Z., Mao G., Zhu W., Wang Y. et al. The Effect of Iodine Status on the Risk of Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study in Zhejiang, China. *Int. J. Endocrinol.* 2020 Aug 18. 2020. 3760375. doi: 10.1155/2020/3760375.

9. Knudsen N., Bülow I., Jorgensen T., Laurberg P., Ovesen L., Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2000. 53(4). 479-85. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.01121.x.
10. Niwattisaiwong S., Burman K.D., Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin. J. Med.* 2017. 84(3). 236-244. doi: 10.3949/ccjm.84a.15053.
11. Levie D., Korevaar T.I.M., Bath S.C., Murcia M., Dineva M., Llop S., Espada M. et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 104(12). 5957-5967. doi: 10.1210/je.2018-02559.
12. Tronko M., Mabuchi K., Bogdanova T., Hatch M., Likhtarev I., Bouville A. et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine-US Thyroid Project). *J. Radiol. Prot.* 2012. 32(1). N65-9. doi: 10.1088/0952-4746/32/1/N65.
13. Kravchenko V. Chornobyl Accident and Iodine Deficiency as Risk Factors of Thyroid Pathology in Population of the Affected Regions of Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016. 2(74). 13-20. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.2.74.2016.70911>.
14. Kamyshna I.I., Pavlovich L.B., Maslyanko V.A., Chornenka Zh.A. Epidemiological assessment of dynamics of the prevalence and incidence of the thyroid gland diseases in Ukraine and Chernivtsi region. *Clinical and Experimental Pathology*. 2021. 20(3). 75-81. DOI: 10.24061/1727-4338. XX.3.77.2021.11
15. Ткаченко В.І., Максимець Я.А., Видиборець Н.В., Коваленко О.Ф. Аналіз поширеності тиреоїдної патології і смертності від неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. 14(3). 272-7. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426>.
16. Kravchenko V.I., Andrusyshyna I.M., Luzanchuk I.A., Polumbryk M.O., Tarashchenko Y.M. Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020. 196(2). 393-399. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
17. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1995. 43. 55-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>.
18. Rallison M.L., Dobyns B.M., Meikle A.W., Bishop M., Lyon J.L., Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *The American Journal of Medicine*. 1991. 91(4). 363-370. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90153-O](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90153-O).
19. Ghassi D., Donato A. Evaluation of the thyroid nodule. *Postgrad. Med. J.* 2009. 85(1002). 190-5. doi: 10.1136/pgmj.2008.072140.
20. Durante C., Grani G., Lamartina L., Filetti S., Mandel S.J., Cooper D.S. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018. 319(9). 914-924. doi: 10.1001/jama.2018.0898.
21. Hoof L., Hoekstra O.S., Boers M., Van Tulder M.W., Van Diest P., Lips P. Practice, efficacy, and costs of thyroid nodule evaluation: a retrospective study in a Dutch university hospital. *Thyroid*. 2004. 14(4). 287-93. doi: 10.1089/105072504323030942.
22. Tamhane S., Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2016. 2. 17. doi: 10.1186/s40842-016-0035-7.
23. Giassa T., Mamali I., Gaki E., Kaltsas G., Kouraklis G., Markou K.B., Karatzas T. Iodine intake and chronic autoimmune thyroiditis: a comparative study between coastal and mainland regions in Greece. *Hormones (Athens)*. 2018. 17(4). 565-571. doi: 10.1007/s42000-018-0057-x.
24. Carlé A., Krejbjerg A., Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 28(4). 465-79. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.001.
25. Struve C., Hinrichs J. Thyroid volume and prevalence of focal changes in euthyroid men and women of various ages. *Dtsch Med. Wochenschr.* 1989. 114(8). 283-287. DOI: 10.1055/s-2008-1066589. (in German)
26. Chew C.R., Lam T., Chan S.T.F., Chin-Lenn L. Systematic differences between ultrasound and pathological evaluation of thyroid nodules: a method comparison study. *ANZ J. Surg.* 2018. 88(5). 464-467. doi: 10.1111/ans.14045.
27. Wu M.H., Chen K.Y., Chen A., Chen C.N. Differences in the ultrasonographic appearance of thyroid nodules after radiofrequency ablation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021. 95(3). 489-497. doi: 10.1111/cen.14480.
28. Koh J., Lee E., Han K., Kim E.K., Son E.J., Sohn Y.M. et al. Diagnosis of thyroid nodules on ultrasonography by a deep convolutional neural network. *Sci Rep.* 2020. 10(1). 15245. doi: 10.1038/s41598-020-72270-6.
29. Stark D.D., Clark O.H., Gooding G.A., Moss A.A. High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *Surgery*. 1983. 94(6). 863-8. PMID: 6648798.
30. Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E., Pitoia F., Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008. 18(4). 461-4. doi: 10.1089/thy.2007.0223.
31. Ayturk S., Gursoy A., Kut A., Anil C., Nar A., Tutuncu N.B. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. 161(4). 599-605. doi: 10.1530/EJE-09-0410.
32. Anil C., Akkurt A., Ayturk S., Kut A., Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013. 62(7). 970-5. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.009.
33. Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E., Pitoia F., Niepomniszcze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2011. 9(1). 69-75. doi: 10.1089/met.2010.0026.
34. Itermann T., Markus M.R., Schipf S., Derwahl M., Meisinger C., Völzke H. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. 169(1). 9-15. doi: 10.1530/EJE-13-0101.
35. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J. Diabetes Res.* 2013. 2013. 390534. doi: 10.1155/2013/390534.
36. Knudsen N., Brix T.H. Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 28(4). 495-506. doi: 10.1016/j.beem.2014.02.005.

Received 03.05.2022

Revised 14.05.2022

Accepted 17.05.2022 ■

Information about author

A. Tovkai, VI-grade student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1863-7427>

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

Товкай А.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Йодний дефіцит і поширеність вузлового зоба в Україні

Резюме. Вузловий зоб діагностується в однієї десятої частини населення світу. Значні відмінності в поширеності захворювань щитоподібної залози між популяціями зумовлені генетичними й екологічними чинниками. Серед останніх найважливішим фактором ризику є дефіцит йоду. Вузловий зоб переважно відзначається в регіонах з йодним дефіцитом. У країнах, які страждають від дефіциту йоду, повідомляється про більші обсяги щитоподібної залози й вищу частоту вузлового зоба. Йодний дефіцит — проблема, актуальна на всій території України. В умовах відсутності масової йодної профілактики в населення відзначається висока частота йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Поширеність зоба в дітей загалом в Україні, навіть за даними офіційної статистики, перевищує 5% бар'єр. Фактична поширеність тиреоїдної патології значно вища за дані у звітах медичних установ, а рівень медіани йодурії відповідає в деяких регіонах йодному дефіци-

ту легкого ступеня. Вирішити проблему профілактики ЙДЗ у населення можна прийняттям на законодавчому рівні постанови про обов'язкове йодування харчової солі в країні, а також проведенням індивідуальної профілактики препаратами калію йодиду в групах особливого ризику. В огляді проведена оцінка поширеності вузлового зоба в Україні порівняно з іншими країнами на тлі йодного дефіциту. У 2016 році в Україні поширеність вузлового зоба становила 707,8 на 100 тис. населення, потім через 5 років цей показник зріс до 891,5 випадку (+25,9 %). Показники захворюваності на вузловий зоб у країні у 2016 році становили 71,9, а на кінець 2020 року — 90,2 на 100 тис. населення (+25,5 %). На основі результатів Фремінгемського дослідження оцінений ризик розвитку вузлового зоба протягом життя, він становить 5–10 %.

Ключові слова: йодний дефіцит; вузловий зоб; епідеміологія; огляд

УДК 616.379-008.64:616.13-004.6:616-053.2:616.34

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1177>

Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В.

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

Продукт метаболічної активності кишкового мікробіому триметиламін-N-оксид (ТМАО) — біомаркер прогресування атеросклерозу й серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Проаналізовані дані літератури про значення кишкової мікробіоти як ендокринного органа — продуцента біологічно активних метаболітів, які виконують ключові функції для підтримки метаболічного гомеостазу всього організму, зокрема стану серцево-судинної системи. Клінічними та експериментальними дослідженнями з використанням метаболомічного підходу встановлено, що розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань часто асоціюється з підвищеним рівнем одного з мікробіальних метаболітів — триметиламін-N-оксиду (ТМАО). ТМАО може бути чутливим прогностичним біомаркером розвитку ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), зокрема атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Попередником ТМАО є триметиламін (ТМА), утворений кишковими бактеріями з харчового фосфатидил-холіну та L-карнітину. У печінці триметиламін перетворюється на триметиламін-N-оксид під впливом печінкової флавінмонооксигенази 3. До механізмів проатерогенного ефекту підвищених рівнів ТМАО належать вплив на метаболізм жовчних кислот і холестерину, гіперактивація тромбоцитів, стимуляція запальних процесів та оксидативного стресу, що викликає ендотеліальну дисфункцію, кальцифікацію судин, сприяє піноутворенню макрофагів, а також індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму. Встановлено, що ТМАО, за умов хронічного підвищення рівня, може сприяти кардіометаболічним захворюванням. Припускають, що підвищення рівня ТМАО при дисметаболічних станах (ожирінні, ЦД2, атеросклерозі або ішемічній хворобі серця) значною мірою пов'язане з профілем мікробіоти кишечника. Тому регулювання співвідношення кишкових мікроорганізмів або їх здатності до утворення попередника ТМАО — ТМА може бути шляхом до розробки нових засобів профілактики та лікування атеросклерозу та запобігання прогресуванню серцево-судинних ускладнень, у тому числі у хворих на ЦД2. Дослідження продемонстрували, що інгібування різних етапів продукції ТМАО може знизити рівень ТМАО та сприяти лікуванню атеросклерозу та цукрового діабету.

Ключові слова: метаболіти кишкової мікробіоти; триметиламін-N-оксид (ТМАО); механізми атерогенної дії; біомаркер кардіометаболічних ускладнень цукрового діабету 2-го типу; огляд

Кишковий мікробіом є найбільшою мікроекологічною системою людського організму, яка бере активну участь у підтриманні гомеостазу та енергетичному обміні, тісно взаємодіючи з усіма іншими системами організму: травною, ендокринною, імунною, серцево-судинною, нервовою тощо [1, 2]. Наприклад, коменсальна мікробіота впливає на діяльність імунних клітин у слизовій оболонці кишечника, відіграє значну роль у протидії

інвазії екзогенних збудників шляхом безпосереднього пригнічення патогенних бактерій, а також стимулювання імунної системи. Такі продукти мікробного метаболізму, як коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), прискорюють метаболізм, ріст та диференціацію кишкових клітин, забезпечують енергією епітеліальні та м'язові клітини кишечника, нирок, серця, мозку, а також беруть участь у ліпогенезі та синтезі гормонів [3, 4].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Шишкань-Шишова К.О., молодший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: katerina7337916@gmail.com

For correspondence: K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com

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

Як відомо, зміни якісного і кількісного складу кишкового мікробіому мають виражений вплив на всі системи організму. Типовим виявом такого впливу є так звані некомунікативні захворювання (НКЗ), які визначаються як група неінфекційних хронічних станів, що призводять до довгострокових наслідків для здоров'я і часто викликають потребу в довготривалому лікуванні та догляді [5]. За даними ВООЗ, ця група хвороб спричиняє до 70 % смертей у світі [6]. До найбільш поширених НКЗ на сьогодні відносять метаболічні захворювання, такі як атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та серцево-судинні захворювання (ССЗ).

Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, станом на 2022 рік у світі зареєстровані близько 537 млн хворих на цукровий діабет, за прогностичними оцінками експертів, до 2045 року кількість людей із даним захворюванням у світі збільшиться до 783 млн, 85–90 % із яких становитимуть особи з ЦД2 [7].

ЦД2 є хронічним метаболічним захворюванням, для якого характерний високий рівень глюкози в крові за умов інсулінорезистентності (ІР) та відносної недостатності інсуліну. Захворювання пов'язане з поступовим розвитком дисфункції β -клітин підшлункової залози та їх нечутливості до інсуліну та підвищеного рівня глюкози, а основним тригером даного захворювання є хронічне запалення, спричинене дисбалансом прозапальних та протизапальних регуляторних факторів у жировій тканині [2, 8].

Відомо, що ожиріння є вагомим фактором ризику для розвитку ЦД2, що призводить до ІР. Остання пов'язана зі збільшенням концентрації вільних жирних кислот, що сприяє діабетичній дисліпідемії — одному з основних факторів ризику ССЗ у хворих на ЦД2.

Зміни складу кишкової мікробіоти при дисметаболічних станах

Останнім часом набули надзвичайної актуальності дослідження змін кишкової мікробіоти та їх значення у виникненні НКЗ, зокрема ожиріння, ЦД2, ССЗ [9]. Результати низки досліджень дозволили виявити такі відмінності кишкової мікробіоти між пацієнтами з ЦД2 і здоровими особами, як менша кількість бутират-продуруючих *Clostridiales* (*Roseburia* і *F.prausnitzii*) і більш висока — бутират-непродуруючих *Clostridiales* та *Clostridium clostridioforme* [9, 10]; встановлено значне зменшення кількості *Bifidobacteria*, *Clostridium* та *Firmicutes*, збільшення *Bacteroides* [11]. В інших роботах в осіб із ЦД2 відзначали зменшену кількість *Verrucomicrobium* та збільшення *Bacteroides*, *E.coli* та *Desulfovibrio* [12, 13].

За даними досліджень, у пацієнтів з атеросклерозом та ССЗ можуть відзначатися такі зміни складу кишкової мікробіоти, як зменшення кількості *Roseburia* та *Eubacterium*, збільшення чисельності *Collinsella* порівняно із здоровими пацієнтами [14–17]. Крім того, було виявлено, що *A.muciniphila* покращує бар'єрну функцію кишечника та чинить протиатеросклеротичну дію [18, 19].

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) спостерігають порушення співвідношення *Firmicutes/Bac-*

teroidetes, зменшення чисельності бактерій типу *Bacteroidetes* та збільшення чисельності бактерій порядку *Lactobacillales*, збільшення чисельності *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus* spp. у поєднанні зі зниженням чисельності *Bacteroides* spp. та *F.prausnitzii*, який виявляє протизапальну дію [20–22]. Негативну кореляцію між *Streptococcus* spp. та *Bacteroides* spp. спостерігали лише в пацієнтів з ІХС, тоді як позитивна кореляція між *Bacteroides* spp. та *Erysipelotrichaceae* визначалась лише у здорових осіб. Також відомо, що в пацієнтів із серцевою недостатністю спостерігається збільшення чисельності *Ruminococcus*, *Acinetobacter* та *Veillonella*, а також зменшення кількості *Alistipes*, *Faecalibacterium* та *Oscillibacter* [23].

Молекулярні механізми метаболічних ефектів кишкової мікробіоти

Згідно з даними літератури сьогодення, розглядають три головні механізми, які опосередковують участь мікробіальних метаболітів у патогенезі ЦД2: теорія КЛЖК, теорія жовчних кислот та теорія ендотоксинів.

КЛЖК (ацетат, пропіонат, бутират та ін.) здатні підкислювати середовище в товстій кишці, інгібувати ріст умовно-патогенних бактерій, підтримувати баланс води та електролітів, покращувати перистальтику кишечника. Було продемонстровано, що КЛЖК можуть інгібувати продукцію протизапальних факторів, тому зниження продукції КЛЖК за умов дисбалансу кишкової мікробіоти асоціюється зі зниженням протизапальних властивостей кишкового тракту і виникненням запалення кишечника [2]. Зниження рівня бутирату призводить до зменшення стимуляції секреції підшлункової залози, внаслідок чого знижується рівень глюкагону, інсуліну та чутливості до інсуліну [24]. Високий рівень оцтової кислоти, через активацію парасимпатичної нервової системи, стимулює інсуліно-секреторну функцію β -клітин підшлункової залози, що призводить до посилення споживання їжі та розвитку метаболічного синдрому і ЦД2 [25].

Жовчні кислоти є продуктом метаболічного розпаду холестерину в печінці. Як компонент жовчі, вони відіграють важливу роль у поглинанні, транспортуванні та розподілі жиру та жиророзчинних вітамінів. Крім того, жовчні кислоти виступають в ролі сигнальної молекули в регуляції енергетичного обміну та в забезпеченні супресії надмірної проліферації кишкової мікробіоти. Також жовчні кислоти підтримують бар'єрну функцію кишечника, а відтак порушення кишкової мікробіоти призводить до зниження генерування вторинних жовчних кислот, що в подальшому призводить до порушення обміну глюкози та виникнення ЦД2 [26].

Ендотоксини є ліпополісахаридним (ЛПС) компонентом зовнішнього шару клітинної стінки грамнегативних бактерій. Дієта з високим умістом жиру призводить до розвитку дисбіозу, зокрема до зниження біфідобактерій і лактобактерій та збільшення грамнегативних бактерій. Проникнення ЛПС через кишковий бар'єр зумовлює виникнення метаболічної ендотоксемії та сприяє запаленню й розвитку ІР [27, 28].

Триметиламін-N-оксид: мікробіальний метаболіт — біомаркер ризику ССЗ

У сучасній літературі активно обговорюється потенційна участь триметиламіну-N-оксиду (ТМАО) як сполучної ланки між дієтою, мікробіотою кишечника та ССЗ. Утворений переважно з харчового холіну та карнітину кишковими бактеріями за участю печінкової флавінвмісної монооксигенази (FMO), ТМАО за умов хронічного підвищення його рівня може сприяти кардіометаболічним захворюванням (рис. 1).

Проте механізми, що визначають контроль над циркулюючим ТМАО, зараз недостатньо вивчені. Такі чинники, як дієта, вік, маса тіла, статеві гормони, нирковий кліренс, експресія FMO3 та генетичний фон, можуть пояснити лише 25 % дисперсії ТМАО. Припускають, що підвищення рівня ТМАО при дисметаболічних станах (ожирінні, ЦД2, атеросклерозі або ІХС) значною мірою пов'язане з профілем мікробіоти кишечника [29, 30].

Метаболізм ТМАО

У результаті мікробного метаболізму з кишечника харчового фосфатидилхоліну та L-карнітину виробляється триметиламін (ТМА), який потім транспортується до печінки та перетворюється на триметиламін-N-оксид за участю одного з членів родини печінкових ферментів FMO [17, 31–35] (рис. 2).

Споживання червоного м'яса та молочних продуктів, багатих холіном, бетаїном, карнітином та триметиллізином, призводить до вироблення триметиламіну певною кишковою мікробіотою [37].

Холін розщеплюється холінтриметиламін-ліазною системою (CutC/D) кишкової флори з утворенням ТМА, фосфатидилхоліну та гліцерофосфорилхоліну. Бетаїн може відновлюватися до ТМА за допомогою бетаїнредуктази. L-карнітин може бути безпосередньо перетворений в ТМА через CntA/CntB, отриманий із кишкової флори, а також в γ -бутиробетаїн і бетаїн, а потім перетворюється на ТМА через ферментну систему uaeW/uaeX кишкової флори. ТМА може окиснюватися до ТМАО через печінку і кишечник і потрапляти в кровообіг.

ТМА перетворюється в печінці на ТМАО за допомогою ключового ферменту флавінмонооксигенази 3 (FMO3). В експериментальному дослідженні виявлено, що зниження вмісту FMO3 у інсулінорезистентних мишей може зменшувати вироблення ТМАО і повністю запобігати розвитку гіперглікемії, гіперліпідемії та атеросклерозу у тварин [32]. Ці дослідження свідчать про те, що шлях ТМАО, керований кишковою флорою, тісно пов'язаний із мікробним метаболізмом стеролів і жовчних кислот. Таким чином, ТМАО може стимулювати розвиток атеросклерозу, впливаючи на метаболізм жовчних кислот і холестерину.

Підвищений ТМАО може сприяти ССЗ через запалення, окиснювальний стрес, активізацію рецепторів-поглиначів, інгібування зворотного транспорту холестерину (RCT) та серцево-судинну дисфункцію.

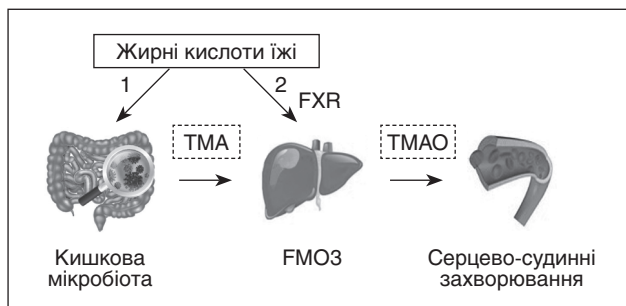


Рисунок 1. Взаємозв'язок між харчовими жирними кислотами, мікробіотою кишечника та серцево-судинними захворюваннями: 1 — вплив на продукцію триметиламіну (ТМА) кишковою мікробіотою; 2 — вплив на активність та експресію FMO через фарнезодійний рецептор X (FXR) (адаптовано з He M. et al., 2020)

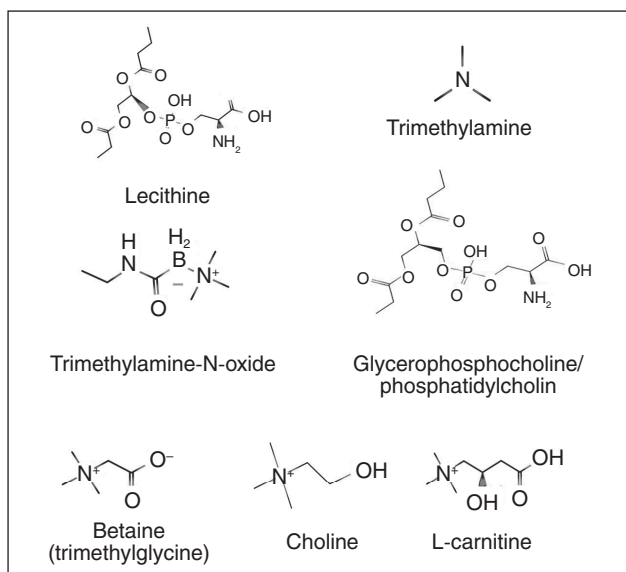


Рисунок 2. Молекулярна будова триметиламін-N-оксиду та його попередників [36]

Однак концентрації, що впливають на запалення, рецептори-поглиначі та RCT (≥ 100 мкМ), досягаються лише при розвиненій серцевій недостатності або хронічній хворобі нирок і значно перевищують рівень патогенності $< 1\text{--}5$ мкМ.

Існують докази того, що ризик ССЗ нечутливий до дисперсії ТМАО за межами цих рівнів у всеїдних і вегетаріанців і що основні джерела ТМАО є кардіопротекторними. Оцінка наявних даних свідчить про те, що помірне підвищення ТМАО (≤ 10 мкМ) є непатогенним наслідком різноманітних факторів ризику (старіння, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність/ЦД, дисфункція нирок), опосередковано відображаючи ризик ССЗ. Тим не менше ТМАО може перевищити патогенний поріг за умов ССЗ/ХХН, вторинно сприяючи прогресуванню захворювання. Таким чином, ТМАО може відображати ранній ризик ССЗ, забезпечуючи прогностичний біомаркер або вторинну мішень при встановленій хворобі, хоча внесок у ССЗ очікує на підтвердження.

Біомаркери та чинники розвитку ССЗ, пов'язані з мікробіальними метаболітами

Атеросклероз — системне захворювання великих і середніх артерій та одна з провідних причин ССЗ та смертності в усьому світі. Атеросклероз характеризується дисфункцією ендотелію, запаленням судин і накопиченням ліпідів, холестерину, кальцію та клітинного детриту в інтимі судинної стінки, що сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок. Це хронічне запальне захворювання включає складні взаємодії між ліпідами, ендотеліальними клітинами судин, імунними клітинами, а також клітинами гладкої мускулатури. Найпоширенішими наслідками атеросклеротичного процесу є гострий коронарний склероз, ІХС та інші серцево-судинні розлади [19, 20, 22].

Це зумовлює особливу актуальність розробки чутливих діагностичних біомаркерів для контролю прогресування захворювання та його терапевтичної стратифікації. Дослідження проявів атеросклеротичного захворювання з використанням метаболомічного підходу допомогло ідентифікувати та кількісно оцінити кілька метаболітів, які відіграють вирішальну роль для діагностики та досягнення терапевтичних цілей. Було виявлено, що залежний від кишкової флори низькомолекулярний метаболіт, який циркулює в плазмі крові — ТМАО, є незалежним фактором ризику, який підвищує ризик ІХС. ТМАО може посилити процес атерогенезу через новий метаорганізменний метаболічний шлях, зокрема посилюючи запалення судин, погіршуючи функції судин і порушуючи гомеостаз холестерину на різних рівнях [38, 39]. Клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що рівні кишкових мікробних метаболітів фосфатидилхоліну та ТМАО, попередниками яких є споріднені молекули (L-карнітин та γ -бутиробетайн), пов'язані з ризиком ССЗ [40–42]. Вищий рівень ТМАО у плазмі корелював із розвитком атеросклерозу та розміром ділянки атеросклеротичної бляшки [43, 44]. Іншим попередником ТМАО, який також може синтезуватись бактеріями, є бетайн. Бетайн головним чином діє як осмоліт, тобто захищає клітини та білки від осмотичного стресу.

Клінічні дослідження висвітлили зв'язок між концентрацією ТМАО в плазмі та ризиком смерті, інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту в пацієнтів зі стабільною ІХС або гострим коронарним синдромом. Клінічні і популяційні дослідження демонструють, що чим вища концентрація ТМАО у плазмі, тим більша ймовірність тяжких серцево-судинних та цереброваскулярних подій [43, 45–49].

Наприклад, дослідження концентрації ТМАО та його попередників серед 1726 пацієнтів з функціональною ішемічною хворобою серця (фІХС) продемонструвало, що рівні бетайну, холіну і карнітину проявляли значну асоціацію з фІХС, але мали обмежену діагностичну цінність. ТМАО був сильним предиктором смерті від всіх причин і ССЗ протягом 5-річного спостереження в пацієнтів із підозрою на фІХС. У прогностичних аналізах ТМАО, холін і карнітин залишались значущими предикторами смерті та ССЗ після проведення корекції функції нирок [37].

Інше дослідження, проведене в Таїланді, включило 134 пацієнтів із субклінічним ураженням міокарда, у яких оцінювали рівень ТМАО та високочутливого серцевого тропоніну Т (hs-cTnT) (специфічного біомаркера ураження міокарда при ІМ та коронарному синдромі) в плазмі крові. Виявлено, що пацієнти похилого віку та пацієнти з ЦД або артеріальною гіпертензією частіше мали підвищені рівні ТМАО, які були значно більшими в пацієнтів із субклінічним ураженням міокарда і значимо корелювали з показниками hs-cTnT, навіть після коригування традиційних факторів ризику ССЗ. Це дослідження продемонструвало, що рівень ТМАО у плазмі був незалежним предиктором субклінічного ураження міокарда в цій популяції [50].

Молекулярні механізми атерогенних ефектів ТМАО

Ідентифікована низка механізмів, за допомогою яких ТМАО сприяє розвитку атерогенезу, наприклад пригнічення реверсивного транспорту холестерину, блокування шляхів синтезу і трансмембранного транспорту жовчних кислот, надмірна активація тромбоцитів [19].

Судинна дисфункція: ТМАО сприяє окиснювальному стресу та запаленню в ендотеліальних клітинах.

Як відомо, ендотеліальні клітини відіграють центральну роль у підтримці гомеостазу функції кровоносних судин [51]. Патофізіологічною основою ендотеліальної дисфункції є модуляція ендотеліальної синтази оксиду азоту та активація ендотелію після стимуляції медіаторами запалення, такими як окиснені ліпопротеїни та цитокіни. У дослідженнях продемонстровано, що ТМАО може сприяти активації сигнального шляху запалення через активацію інфламасомного NOD-подібного рецепторного білка 3 (Nlrp3), що призводить до посилення окисного стресу і, у свою чергу, розвитку ендотеліальної дисфункції [52].

ТМАО впливає не лише на класичні запальні сигнальні шляхи та інфламасоми, але й на імунні цитокіни. Експерименти *in vivo* та *in vitro* підтвердили, що ТМАО може викликати запалення ендотеліальних клітин, і подібні результати можна спостерігати в людей. В експериментах на мишах виявлено, що збільшення циркулюючого ТМАО знижує секрецію IL-10 і спричиняє запалення судин, сприяючи ендотеліальній дисфункції. Таким чином, накопичення ТМАО не тільки посилює окиснювальний стрес і пошкодження ендотеліальних клітин та їх проникність, але й призводить до збільшення експресії ендотеліальної NOS, тим самим посилюючи прогресування захворювання [53, 54].

Судинна кальцифікація (СК) — це явище дисемінованого відкладення мінерального вмісту в медіальному шарі артерій. СК вважається активним остеогенним процесом, подібним до утворення остеобластів, вона включає стадії остеогенної диференціації, дозрівання матриксу та мінералізації матриксу [55]. Існує припущення, що ТМАО сприяє остеогенній диференціації гладком'язових клітин та кальцифікації судин через активування інфламасоми Nlrp3 і сигнального шляху. Крім того, дослідження *in vitro* виявило, що ТМАО може посилювати сигнальний шлях NF- κ B, стимулю-

вати адипогенну диференціацію та інгібувати остеогенну диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку [56].

Піноутворення макрофагів: ТМАО сприяє перетворенню макрофагів у пінисті клітини.

Макрофаги відіграють вирішальну роль у розвитку атеросклерозу, центральною ознакою якого є проникнення макрофагів у судинну стінку та їх трансформація в пінисті клітини через неконтрольоване накопичення ліпопротеїнів [57]. ТМАО може впливати на розвиток та прогресування атеросклерозу шляхом активізації рецепторів-поглиначів, таких як кластер диференціювання 36 (CD36) і рецептор-поглинач класу А типу 1 (SR-A1) [43]. ТМАО, подібно до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), може сприяти диференціації моноцитів у макрофаги, які поглинають oxLDL і перетворюються на пінисті клітини [58].

У відповідь на подразники навколишнього середовища макрофаги можуть бути активовані на декілька підтипів, включаючи два протилежних фенотипових стани з прозапальними M1 і протизапальними M2 клітинами. ТМАО індукуює поляризацію M1 макрофагів шляхом зв'язування нуклеотидів з білком 3 рецептора, подібним до домену олігомеризації (Nlrp3), що посилює реакцію трансплантата проти організму. Таким чином, ТМАО посилює утворення атеросклеротичних бляшок, стимулюючи запальну імунну відповідь макрофагів та їх перехід в пінисті клітини.

Стрес ендоплазматичного ретикулуму

Ендоплазматичний ретикулум (ЕР), поєднаний із зовнішньою мембраною ядерної оболонки, відіграє ключову роль як центральна еукаріотична мембранна органела і відповідає за синтез, згортання та дозрівання мембранних і секретованих білків, біосинтез ліпідів і зберігання кальцію. Стрес ЕР — це стан, що відіграє важливу роль у розвитку різних ССЗ, при цьому накопичення розгорнутих/неправильно згорнутих білків пов'язано з розладами ЕР, викликаними різними фізіологічними та патологічними станами [59].

Виявлено, що ТМАО у фізіологічних концентраціях захищає структурні та функціональні білки клітин від пошкодження денатуруючими агентами, такими як високий осмотичний тиск, гідростатичний тиск, хлорид натрію, сечовина або висока температура. Зокрема, ТМАО діє як хімічний молекулярний шаперон, виявляє захисну дію на пацієнтів з астою на ранніх стадіях, зменшуючи експресію гомологічного білка С/ЕВР (СНОР) [60].

ТМАО може викликати дефекти синаптичної пластичності через сигнальний шлях PERK (protein kinase-like ER kinase), опосередкований стресом ЕР. У дослідженні *in vitro* виявлено, що ТМАО індукуює остеогенні реакції в інтерстиціальних клітинах аортального клапана людини через ЕР-мітохондріальний стрес і посилює ураження аортального клапана [61]. Отже, стрес ЕР посилює прогресування атеросклерозу, оскільки ТМАО може селективно зв'язуватися з рецептором PERK. Існує припущення, що ТМАО може посилити утворення атеросклеротичної бляшки, активуючи шлях PERK і активуючи стрес ЕР.

Тромбоутворення: ТМАО сприяє реактивності тромбоцитів.

Активізація, агрегація тромбоцитів і подальший внутрішньоартеріальний тромбоз є стадіями атеросклеротичного тромбозу, при цьому посилена реактивність тромбоцитів пов'язана з імовірністю виникнення емболії та поганим прогнозом. Установлено, що ТМАО здатний стимулювати реактивність тромбоцитів, а підвищений рівень ТМАО може прогнозувати ризик тромботичних подій у людей. Вплив ТМАО на тромбоцити посилює залежну від стимулу активацію тромбоцитів за рахунок збільшення вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} і в межах фізіологічного діапазону концентрації ТМАО, його вплив на функцію тромбоцитів залежить від дози [62]. Дієтичний холін, ТМАО та дисбіоз кишкових мікроорганізмів *in vivo* потенційно можуть призвести до тромбозу. Також припускають, що підвищення ТМАО сприяє тромбозу шляхом стимулювання експресії тканинного фактора в ендотелії судин [63]. Дослідження ефектів харчового холіну або ТМАО на тваринних моделях, з використанням мишей без мікробів і трансплантації мікробіоти підтвердили, що продукція ТМАО, залежна від мікробіоти кишечника, відіграє роль у модуляції гіперчутливості тромбоцитів і тромботичного потенціалу [64].

Метаболізм холестерину: ТМАО гальмує транспортування холестерину та пригнічує синтез жовчних кислот.

Відкладення ліпопротеїнів, багатих холестерином, на стінках кровоносних судин, є частою ознакою атеросклерозу. Реверсивний транспорт холестерину (RCT) — це процес, за допомогою якого макрофаги протидіють накопиченню надлишкового холестерину, поглинаючи холестерин та транспортуючи його до печінки [65]. RCT опосередковує відтік холестерину з пінистих клітин, накопичених в атеросклеротичній інтимі, і має антиатеросклеротичний ефект на ранній стадії атеросклерозу. У дослідженні виявлено, що ТМАО може пригнічувати процес RCT і впливати на метаболізм холестерину [43]. В експерименті на мишах ApoE^{-/-} було продемонстровано, що ТМАО може змінювати спектр жовчних кислот, прискорювати утворення аортальних уражень і додатково активувати деякі ядерні рецептори, зменшуючи експресію холестерин-7 α -гідроксилази (Cyp7a1), що призводить до пригнічення синтезу жовчних кислот та прискорює розвиток атеросклерозу [66].

Сучасні дослідження продемонстрували, що інгібування різних етапів продукції ТМАО може знизити рівень ТМАО та сприяти лікуванню атеросклерозу [67, 68].

Останніми роками зросли знання про флору кишечника, яка виконує роль великого ендокринного органа. На додаток до різноманітних резидентних бактерій, які виконують різні функції, активні метаболіти кишкової флори також виконують складні функції. Метаболіти, отримані з кишкових мікробів, все частіше пропонуються як ключові фактори, необхідні для дослідження серцево-судинного здоров'я, отже, кишкова флора може надати нові ідеї та підходи до лікування та здорового харчування пацієнтів із хронічними ССЗ. ТМАО є класичною хімічно активною молекулою, отриманою з кишкової флори, і її роль *in vivo* відносно складна. До-

слідження виявили, що у фізіологічних концентраціях ТМАО нетоксичний і навіть має кардіопротекторні властивості, можливо, завдяки його здатності стабілізувати структуру білка та осмотичний тиск у клітинах. Однак підвищений рівень ТМАО може виявляти потенційну пряму кардіотоксичність та відігравати роль у розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним ССЗ [69]. Розкриття механізмів, за допомогою яких ТМАО викликає атеросклероз, регулювання співвідношення кишкових мікроорганізмів або їх здатності до утворення попередника ТМАО — ТМА, це шлях до розробки нових засобів профілактики та лікування атеросклерозу та запобігання серцево-судинним ускладненням у хворих на ЦД2.

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

Внесок кожного з авторів в роботу над статтею. Шишкань-Шишова К.О. — концепція та дизайн дослідження, обробка матеріалу, написання статті, редагування тексту; Зінич О.В. — концепція та дизайн дослідження.

Список літератури

- Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H. et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2021. 80(1). 37-49. doi: 10.1017/S0029665120006916.
- Ma Q., Li Y., Li P., Wang M., Wang J. et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed. Pharmacother*. 2019. 117. 109138. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
- Ma Q., Xing C., Long W. et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J. Neuroinflammation*. 2019. 16(1). 53. doi: 10.1186/s12974-019-1434-3.
- Di Marzo V., Silvestri C. Lifestyle and metabolic syndrome: Contribution of the endocannabinoidome. *Nutrients*. 2019. 11(8). 1956. doi: 10.3390/nu11081956.
- Noce A., Marrone G., Di Daniele F., Ottaviani E., Wilson Jones G., Bernini R. et al. Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients*. 2019. 11(5). 1073. doi: 10.3390/nu11051073.
- WHO Global NCD Action Plan 2013–2020. *Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020 (resolution WHA66.10)*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>.
- Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S., Xavier D., Liu L., Zhang H. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016. 388(10046). 761-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Larin O.S., Tkach S.M., Tymoshenko O.S. et al. Pathogenetic role of intestinal dysbiosis in the development of obesity and type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2016. 3 (55). 82-90. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(55\).2016.77658](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(55).2016.77658). (in Ukrainian)
- Karlsson F., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013. 498(7452). 99-103. doi: 10.1038/nature12198.
- Larsen N., Vogensen F., Van Den Berg F. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010. 5(2). e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
- Zhang X., Shen D., Fang Z. et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 2013. 8(8). e71108. doi: 10.1371/journal.pone.0071108.
- Masenga S.K., Hamooya B., Hangoma J. et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *J. Hum. Hypertens*. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00698-6>.
- Karlsson F., Fak F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun*. 2012. 3. 1245. doi: 10.1038/ncomms2266.
- van den Munckhof I., Kurilshikov A., Ter Horst R., Riksen N.P., Joosten L.A.B., Zhernakova A. et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes. Rev*. 2018. 19(12). 1719-1734. doi: 10.1111/obr.12750.
- Zhang X., Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. *Comput. Struct. Biotechnol. J*. 2022. 20. 1528-1540. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.028.
- Bergeron N., Williams P., Lamendella R., Faghihnia N., Grube A., Li X. et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *Br. J. Nutr*. 2016 Dec. 116(12). 2020-2029. doi: 10.1017/S0007114516004165.
- Li J., Lin S., Vanhoutte P., Woo C., Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} mice. *Circulation*. 2016 Jun 14. 133(24). 2434-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
- Ma J., Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front. Pharmacol*. 2018 Sep 25. 9. 1082. doi: 10.3389/fphar.2018.01082.
- Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobylak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterology*. 2021. 67(4). 348-356. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
- Wexler A.G., Goodman A.L. An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome. *Nat. Microbiol*. 2017 Apr 25. 2. 17026. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.26.
- Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun*. 2017. 8(1). 845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1.
- Cui X., Ye L., Li J., Jin L. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018. 8(1). 635. doi: 10.1038/s41598-017-18756-2.
- Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015. 7(4). 2839-49. doi: 10.3390/nu7042839.
- Perry R., Peng L., Barry N., Cline G., Zhang D., Cardone R., Petersen K. et al. Acetate mediates a microbiome — brain — β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016. 534(7606). 213-7. doi: 10.1038/nature18309.
- Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. 15(2). 111-128. doi: 10.1038/nrgastro.2017.119.

27. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016. 124. 11–20. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
28. Potrykus M., Szymański M., Kaska Ł., Janczy A. Intestinal barrier disorders and metabolic endotoxemia in obesity: Current knowledge. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2022. 76(1). 71–80. <https://doi.org/10.2478/ahem-2022-0008>.
29. Naghipour S., Cox A., Peart J., Du Toit E., Headrick J. Trimethylamine N-oxide: Heart of the microbiota — CVD nexus? *Nutrition Res. Rev.* 2021. 34(1). 125–146. doi: 10.1017/S0954422420000177.
30. He M., Tan C.P., Xu Y.J., Liu Y. Gut microbiota-derived trimethylamine-N-oxide: A bridge between dietary fatty acid and cardiovascular disease? *Food Res. Int.* 2020. 138(Pt B). 109812. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109812.
31. Wang Z., Tang W., Buffa J., Fu X., Britt E., Koeth R. et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur. Heart J.* 2014. 35(14). 904–910. Doi: 35 904–910. 10.1093/eurheartj/ehu002.
32. Miao J., Ling A., Manthena P., Gearing M., Graham M., Crooke R. et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat. Commun.* 2015. 6. 6498. Doi: 10.1038/ncomms7498.
33. Shih D., Wang Z., Lee R., Meng Y., Che N., Charugundla S. et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2015. 56(1). 22–37. doi: 10.1194/jlr.M051680.
34. Brown J., Hazen S.L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu. Rev. Med.* 2015. 66. 343–359. doi: 10.1146/annurev-med-060513-093205.
35. Wang Q., Guo M., Liu Y., Xu M., Shi L., Li X. et al. *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* attenuate choline-induced plasma trimethylamine n-oxide production by modulating gut microbiota in mice. *Nutrients*. 2022. 14(6). 1222. doi: 10.3390/nu14061222.
36. Wang B., Qiu J., Lian J., Yang X., Zhou J. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From mechanism to therapy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. 8. 723886. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723886>.
37. Amrein M., Li X., Walter J., Wang Z., Zimmermann T., Strebel I. et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) and cardiovascular risk in patients with suspected functionally relevant coronary artery disease (fCAD). *Clinical Research in Cardiology*. 2022. 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-01992-6>.
38. Mohan V., George M. A Review of The Contribution of Gut-Dependent Microbiota Derived Marker, Trimethylamine N-oxide (TMAO), in Coronary Artery Disease. *Curr. Res. Nutr. Food Sci.* 2021. 9(3). doi: <http://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.9.3.01>.
39. Trosheid M., Ueland T., Hov J.R., Svardsdal A., Gregersen I., Dahl C.P. et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J. Int. Med.* 2015. 277(6). 717–726. doi: 10.1111/joim.12328.
40. Koeth R., Levison B., Culley M., Buffa J., Wang Z., Gregory J. et al. gamma-butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab.* 2014 Nov 4. 20(5). 799–812. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.006.
41. Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine n-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front. Physiol.* 2017 Mar 21. 8.139. doi: 10.3389/fphys.2017.00139.
42. Guasch-Ferre M., Hu F., Ruiz-Canela M., Bullo M., Toledo E., Wang D. et al. Plasma metabolites from choline pathway and risk of cardiovascular disease in the PREDIMED (Prevention With Mediterranean Diet) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 Oct 28. 6(11). e006524. doi: 10.1161/JAHA.117.006524.
43. Wang Z., Klipfell E., Bennett B., Koeth R., Levison B., DuGar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 7. 472(7341). 57–63. doi: 10.1038/nature09922.
44. Lee Y., Nemet I., Wang Z., Lai H., de Oliveira Marcia C. Otto et al. Longitudinal plasma measures of trimethylamine n-oxide and risk of atherosclerotic cardiovascular disease events in community-based older adults. *Journal of the American Heart Association*. 2021. 10(17). e020646. doi.org/10.1161/JAHA.120.020646.
45. Li X.S., Obeid S., Wang Z. et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2019 Aug 21. 40(32). 2700–2709. doi: 10.1093/eurheartj/ehz259.
46. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2017 Oct 14. 38(39). 2948–2956. doi: 10.1093/eurheartj/ehx342.
47. Farhangi M.A., Vajdi M., Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-associated metabolite trimethylamine N-Oxide and the risk of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr. J.* 2020 Jul 30. 19(1). 76. doi: 10.1186/s12937-020-00592-2.
48. Farhangi M.A. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide and all-cause mortality: findings from an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2020. 78. 110856. doi: 10.1016/j.nut.2020.110856.
49. Heianza Y., Ma W., DiDonato J.A., Sun Q., Rimm E.B., Hu F.B. et al. Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Feb 25. 75(7). 763–772. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.060.
50. Senthong V., Kiatchoosakun S., Wongvipaporn C. et al. Gut microbiota-generated metabolite, trimethylamine-N-oxide, and subclinical myocardial damage: a multicenter study from Thailand. *Scientific Reports*. 2021. 11. 14963. doi.org/10.1038/s41598-021-93803-7.
51. Amarasekera A.T., Chang D. Buddhist meditation for vascular function: a narrative review. *Integr. Med. Res.* 2019 Dec. 8(4). 252–256. doi: 10.1016/j.imr.2019.11.002.
52. Hoevenaars F., van der Kamp J.W., van den Brink W., Wopereis S. Next generation health claims based on resilience: the example of whole-grain wheat. *Nutrients*. 2020 Sep 25. 12(10). 2945. doi: 10.3390/nu12102945.
53. Chen H., Li J., Li N., Liu H., Tang J. Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019 May. 38(2). 96–104. doi: 10.1080/10641955.2019.1584630.
54. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome, part I: current state of the science. *Nutrients*. 2019 Apr 24. 11(4). 923. doi: 10.3390/nu11040923.
55. Abbasian N. Vascular calcification mechanisms: updates and renewed insight into signaling pathways involved in high phosphate-mediated vascular smooth muscle cell calcification. *Biomedicines*. 2021 Jul 12. 9(7). 804. doi: 10.3390/biomedicines9070804.
56. Lin H., Liu T., Li X., Gao X., Wu T., Li P. The role of gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide in functional impairment

of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis disease. *Ann. Transl. Med.* 2020 Aug. 8(16). 1009. doi: 10.21037/atm-20-5307.

57. Cai J., Zhang M., Liu Y., Li H., Shang L., Xu T. et al. Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis. *Cell Biosci.* 2020 Nov 26. 10(1). 137. doi: 10.1186/s13578-020-00500-5.

58. Holme S., Sigsgaard T., Holme J., Holst G. Effects of particulate matter on atherosclerosis: a link via high-density lipoprotein (HDL) functionality? *Particle and Fibre Toxicology.* 2020. 17. 36. doi: 10.1186/s12989-020-00367-x.

59. Mazur O., Plaksvyvi O., Pashkovska N., Bilooka I. State of the Large Intestine Microbiota in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Depending on the Severity of Clinical Course. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2016. 5(77). 61-66. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78756>

60. Jaworska K., Hering D., Mosieniak G., Bielak-Zmijewska A., Pilz M., Konwerski M., et al. TMA, a forgotten uremic toxin, but not TMAO, is involved in cardiovascular pathology. *Toxins (Basel).* 2019 Aug 26. 11(9). 490. doi: 10.3390/toxins11090490.

61. Li J., Zeng Q., Xiong Z., Xian G., Liu Z., Zhan Q. et al. Trimethylamine-N-oxide induces osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells in vitro and aggravates aortic valve lesions in mice. *Cardiovasc. Res.* 2021. cvab 243. doi: 10.1093/cvr/cvab243.

62. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z. et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016. 165(1). 111-124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.

63. Witkowski M., Witkowski M., Friebe J., Buffa J.A. Li X.S., Wang Z. et al. Vascular endothelial Tissue Factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis. *Cardiovasc. Res.* 2021. cvab263. doi: 10.1093/cvr/cvab263.

64. Vinchi F. Thrombosis prevention: let's drug the microbiome! *Hemasphere.* 2019. 3(1). e165. doi: 10.1097/HS9.000000000000165.

65. Li Y., Xu Y., Jadhav K., Zhu Y., Yin L., Zhang Y. Hepatic forkhead box protein A3 regulates ApoA-I (apolipoprotein A-I) expression, cholesterol efflux, and atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. 39(8). 1574-1587. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312610.

66. Ding L., Chang M., Guo Y., Zhang L., Xue C., Yanagita T. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis.* 2018. 17(1). 286. doi: 10.1186/s12944-018-0939-6.

67. He Z., Hao W., Kwek E., Lei L., Liu J., Zhu H. et al. Fish oil is more potent than flaxseed oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis. *J. Agric. Food Chem.* 2019. 67(49). 13635-13647. doi: 10.1021/acs.jafc.9b06753.

68. Lim T., Ryu J., Lee K., Park S.Y., Hwang K.T. Protective effects of black raspberry (*Rubus occidentalis*) extract against hypercholesterolemia and hepatic inflammation in rats fed high-fat and high-cholesterol diets. *Nutrients.* 2020. 12(8). 2448. doi: 10.3390/nu12082448.

69. Yang J.J., Shu X.O., Herrington D.M., Moore S.C., Meyer K.A., Ose J. et al. Circulating trimethylamine N-oxide in association with diet and cardiometabolic biomarkers: an international pooled analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021. 113(5). 1145-1156. doi: 10.1093/ajcn/nqaa430.

Отримано/Received 11.05.2022

Рецензовано/Revised 07.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2022 ■

Information about authors

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

O. Zynych, MD, PhD, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

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.

Authors contributions. K. Shyshkan-Shyshova — concept and design of the study, analysis of data, writing and editing of the article; O.V. Zynych — concept and design of the study.

K.O. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych

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

Product of metabolic activity of intestinal microbium trimethylamine-N-oxide (TMAO) — biomarker of progression of atherosclerosis-copy in the heart of the heart

Abstract. The literature data on the importance of intestinal microbiota as an endocrine organ — producer of biologically active metabolites, which perform key functions to maintain metabolic homeostasis of the whole organism, in particular the condition of the cardiovascular system, are analyzed. Clinical and experimental studies using a metabolomic approach have shown that the development of atherosclerotic CVD is often associated with elevated levels of one of the microbial metabolites, trimethylamine N-oxide (TMAO). TMAO may be a sensitive prognostic biomarker of complications of type 2 diabetes, including atherosclerosis and cardiovascular disease. The precursor of TMAO is trimethylamine (TMA), formed by intestinal bacteria from food phosphatidylcholine and L-carnitine. In the liver, TMA is converted to TMAO under the influence of hepatic flavin monooxygenase 3. The mechanisms of the proatherogenic effect of elevated levels of TMAO include effects on bile acid and cholesterol metabolism, platelet hyperactivation, stimulation of inflammatory processes

and oxidative stress, induction of endothelial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. It has been established that TMAO, in conditions of chronic elevation, can contribute to cardiometabolic diseases. Elevated levels of TMAO in dysmetabolic conditions (obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis, or coronary heart disease) have been suggested to be largely associated with the gut microbiota profile. Therefore, regulating the ratio of intestinal microorganisms or their ability to form a precursor of TMAO — TMA, may be a way to develop new tools for the prevention and treatment of atherosclerosis and prevent the progression of cardiovascular complications, including in patients with type 2 diabetes. Studies have shown that inhibiting various stages of TMAO production can reduce TMAO levels and help treat atherosclerosis and diabetes.

Keywords: intestinal microbiota metabolites; trimethylamine-N-oxide (TMAO); mechanisms of atherogenic action; biomarker of cardiometabolic complications of type 2 diabetes mellitus; review

Ляшук П.М.¹, Ляшук Р.П.¹, Марчук Ю.Ф.¹, Станкова Н.І.², Кудіна М.Б.²¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці, Україна

Гіпоглікемія: різновиди етіології, патогенезу та клініки. Спостереження з практики

Резюме. Під час лікування хворих на цукровий діабет (ЦД), особливо за допомогою інсуліну, у клінічній практиці часто відзначають синдром нерозпізнання гіпоглікемій (СНГ). Цей синдром проявляється симптомами, зумовленими нейроглікопенією (недостатнім надходженням глюкози в головний мозок, який утилізує 20 % усієї глюкози). СНГ трапляється доволі часто, приблизно в 40 % осіб, хворих на ЦД 1-го типу. Розглядається клінічний синдром постпрандіальної (реактивної) гіпоглікемії різної етіології, що проявляється гіпоглікемічним станом у найближчі години після приймання їжі, особливо легкозасвоюваних вуглеводів. У більшості випадків відзначається порушення гіпоталамічної регуляції вуглеводного обміну, а в клінічній картині переважають симптоми активації симпатоадреналової системи. Така гіпоглікемія зазвичай минає, оскільки рівень глюкози швидко нормалізується внаслідок викиду контрінсулярних гормонів. Про важливе значення останніх у регуляції секреції інсуліну свідчить те, що після перорального навантаження глюкозою визначається вищий рівень секреції інсуліну, ніж у разі внутрішньовенного введення еквівалентної дози. У пацієнтів літнього віку на тлі гіпоглікемії частіше розвиваються неврологічні порушення, ніж адренергічні (серцебиття, тремтіння, відчуття голоду). Ці симптоми можуть бути помилково прийняті за ознаки цереброваскулярної ішемії, як наслідок, гіпоглікемії адекватно не виявляються й не лікуються. Крім гострих несприятливих наслідків гіпоглікемії, гіпоглікемічний епізод може мати довгострокові наслідки. Часті гіпоглікемічні стани справляють значний психологічний вплив, а також є чинником ризику розвитку деменції. Наведені дані літератури та власні спостереження щодо етіології та патогенезу гіпоглікемій, найбільш часті їх клінічні різновиди, зокрема, при синдромі нерозпізнання гіпоглікемії, постпрандіальній гіпоглікемії, при хронічному передозуванні інсуліну хворим на цукровий діабет у літньому віці та при інсулінізмі.

Ключові слова: гіпоглікемія; етіологія; патогенез; клінічні особливості; цукровий діабет; гіперінсулінізм

Вступ

Одним із несприятливих ефектів лікування у хворих на цукровий діабет (ЦД), що застосовують інсулін, є гіпоглікемія. Гіпоглікемія — це клінічні прояви, зумовлені зниженням вмісту глюкози в крові менше ніж 3,2–2,8 ммоль/л. У нормі вміст глюкози в плазмі крові перебуває в межах 3,3–8,6 ммоль/л (постійно циркулює 5,0 г цього вуглеводу). Виділяють понад 50 етіопатогенетичних різновидів гіпоглікемій. Проте найчастіше цей синдром асоціюється з ЦД і розглядається як ускладнення цукрознижувальної терапії. Сучасні тенденції лікування хворих на ЦД, що ґрунтуються на досягненні суворого метаболічного контролю, істотно збільшують ризик розвитку гіпоглікемій.

Синдром нерозпізнання гіпоглікемій (1)

Під час лікування хворих на ЦД, особливо за допомогою інсуліну, у клінічній практиці часто відзначають синдром нерозпізнання гіпоглікемій (СНГ). Цей синдром проявляється симптомами, зумовленими нейроглікопенією (недостатнім надходженням глюкози в головний мозок, який утилізує 20 % усієї глюкози). СНГ трапляється доволі часто, приблизно в 40 % осіб, хворих на ЦД 1-го типу [2].

Гіпоглікемію зазвичай діагностують за зниженням рівня глікемії менше ніж 3,2 ммоль/л. Гіпоглікемізуючу дію має лише один гормон — інсулін. Відомо, що при гіпоглікемії активуються контрінсулярні механізми, які полягають, зокрема, в інгібуванні продукції ендogenousного інсуліну, стимуляції виділення глюкагону, катехоламінів, кортизолу та гормону росту, що призводить до зростання рівня глікемії [3].

При зниженні глюкози до 2,8 ммоль/л активується автономна нервова система й виникають типові клінічні прояви гіпоглікемії — різка пітливість, тремтіння рук, серцебиття, тривожність, відчуття голоду тощо. Якщо вміст глюкози в крові опускається нижче від 2,0 ммоль/л, то настають прояви нейроглікопенії — погіршення когнітивних функцій, зміна поведінки, судоми аж до непритомності [4].

Наводимо найчастіші ознаки нерозпізнаних гіпоглікемій та ознаки хронічного передозування інсуліну [5, 6]:

1. Раптова загальна слабкість, яка минає після споживання багатої на вуглеводи їжі.
2. Несподіваний біль голови, який минає після споживання їжі, багатої на вуглеводи.
3. Запаморочення.
4. Раптові короткочасні порушення зору.
5. Зниження фізичної працездатності.
6. Зниження інтелектуальної працездатності.
7. Порушення сну (кошмарні сновидіння, поверхневий тривожний сон).
8. Тяжке прокидання, відчуття розбитості зранку.
9. Сонливість протягом дня.
10. Немотивована раптова зміна настрою та поведінки: поганий настрій, депресія, сльозливість, капризи (зазвичай у дітей), агресивність, негативізм, відмова від їжі, інколи — ейфорія.

Найчастіші ознаки хронічного передозування інсуліну:

1. Тяжкий лабільний перебіг цукрового діабету.
2. Різкі коливання рівня глікемії протягом доби.
3. Наявність постійних явних або прихованих гіпоглікемій.
4. Схильність до кетоацидозу.
5. Підвищений апетит.
6. Відсутність втрати (або навіть наростання) маси тіла за наявності виражених ознак декомпенсації захворювання.
7. Зниження фізичної та інтелектуальної працездатності.
8. Покращення (а не погіршення) показників вуглеводного обміну на тлі інтеркурентних захворювань.
9. Погіршення (а не покращення) показників вуглеводного обміну та самопочуття хворого на тлі підвищеної дози інсуліну.
10. Ацетонурія без високої глюкозурії.

Постпрандіальна (реактивна) гіпоглікемія

Це клінічний синдром різної етіології, що проявляється гіпоглікемічним станом у найближчі години після приймання їжі, особливо легкозасвоюваних вуглеводів. У більшості випадків відзначається пору-

шення гіпоталамічної регуляції вуглеводного обміну, а в клінічній картині переважають симптоми активації симпатоадреналової системи. Хворі часто скаржаться на неприємні відчуття в період між прийманням їжі, водночас вони можуть переносити тривалі періоди голодування без будь-якої клінічної симптоматики. Така гіпоглікемія зазвичай минула, оскільки рівень глюкози швидко нормалізується внаслідок викиду контрінсулярних гормонів. Про важливе значення останніх у регуляції секреції інсуліну свідчить те, що після перорального навантаження глюкозою визначається вищий рівень секреції інсуліну, ніж у разі внутрішньовенного введення еквівалентної дози [7].

У клінічній неврології синкопальні пароксизми (СП) при спонтанній гіпоглікемії (СГ) відносяться, згідно з класифікацією R. Adams і M. Victor, до групи дисметаболических синкопальних станів. Вони пов'язані з надлишковим викидом інсуліну після прийому їжі (через 1,5–2 години). Під нашим спостереженням перебували протягом тривалого часу (до 5–10 років) 18 пацієнтів (віком 12–38 років), у яких виникали СП при СГ (через 1,5–2 години після прийому їжі), у 12 з них — у дитячому віці. Вони починалися з відчуття нестерпного голоду, загальної слабкості, тремтіння у тілі, тахікардії, різкого зниження артеріального тиску (АТ), запаморочення аж до потьмарення свідомості і судом у м'язах тощо. В окремих пацієнтів СП виникали після надмірного вживання легкозасвоюваних вуглеводів (так звані реактивні СГ), які розвивалися за рахунок підсиленої або ж запізненої секреції інсуліну з появою гіперглікемії та подальшим підвищенням його виділення β-клітинами панкреатичних островців. У таких хворих максимальна секреція інсуліну з'явилася лише через 90–120 хв замість 30–75 хв у нормі, що зумовлено ослабленням чутливості блукаючого нерва. У більшій частини хворих проводилися, крім неврологічних обстежень, електрофізіологічні і біохімічні дослідження, у тому числі й гістохімічні, для визначення вмісту глюкози в крові, інсуліну та катехоламінів в еритроцитах: натще, через 30, 60, 90 і 120 хв. Діагностика різноманітних проявів СП при СГ була своєчасною тільки у чотирьох пацієнтів, у решти вони розцінювалися як неврози, вегетативно-судинні кризи, у тому числі епілептиформні тощо. Троє із 18 пацієнтів навіть проходили строкову військову службу (вони завжди використовували для запобігання СП легкозасвоювані вуглеводи), лікарі на такий їх стан не звертали уваги. У шести хворих тяжкість СП швидко наростала, був діагностований ЦД (через 2–3 роки після перших СП) з прогресуючим ожирінням (до 150–200 кг маси тіла) і летальним наслідком (у трьох осіб). Тобто такі СП після СГ були провісниками ЦД.

У частини хворих вдалося виявити гіпоглікемію в межах 2,5–3,8 ммоль/л, а іноді вміст глюкози у крові був нормальним, у частини осіб встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ). У таких пацієнтів характерні симптоми стимулювалися вегетативними реакціями, зумовленими компенсаторним виділенням адреналіну, що супроводжувалося загальною слабкістю, пітливістю, блідістю, збудливістю, серцебиттям,

зниженням АТ та аноксією головного мозку: затьмаренням свідомості, порушенням зору, ейфорією, агресивністю. Але при цьому не наставала втрата свідомості, не виникали судоми тощо. У більшості хворих у генезі СП при СГ провідне місце займає різке зниження глюкози в крові, що надходить до мозку — єдиного органа, який отримує енергію виключно при окисненні вуглеводів (у ЦНС глікоген відсутній).

Безумовно, такі пацієнти підлягають обстеженню, оскільки гіпоглікемічний симптомокомплекс може бути дебютом ЦД, інсуліноми та спадкової патології [8].

Постпрандіальна гіпоглікемія трапляється також у хворих, які перенесли операцію на травному каналі (гастректомія, гастроентеротомія, ваготомія з піло-ропластикою, резекція шлунка). Те, що гіпоглікемія у таких осіб розвивається лише після перорального прийому глюкози, дає змогу припустити порушення регуляторних механізмів секреції кишкових гормонів, наслідком чого є надмірна продукція інсуліну. Аналогічний механізм розвитку гіперінсулінемії з подальшою гіпоглікемією притаманний також частині пацієнтів з виразковою хворобою.

Клінічні особливості гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет у літньому віці

Американська діабетична асоціація й Американське геронтологічне товариство визначають літнім вік понад 65 років. Істинну поширеність гіпоглікемічних станів у хворих на ЦД у літньому віці складно встановити внаслідок відмінностей в їх визначенні, до того ж у більшості досліджень береться до уваги лише розпізнана гіпоглікемія. Гіпоглікемічний стан літнього пацієнта з ЦД характеризується нечіткою симптоматикою, яка може розвинути при нижчих концентраціях глюкози в крові, ніж у пацієнтів молодшого віку.

У пацієнтів літнього віку на тлі гіпоглікемії частіше розвиваються неврологічні порушення (сплутана свідомість, делірій, запаморочення, слабкість і падіння), ніж адренергічні (серцебиття, тремтіння, відчуття голоду). Ці симптоми можуть бути помилково прийняті за ознаки цереброваскулярної ішемії, як наслідок, гіпоглікемії адекватно не виявляються й не лікуються. Крім гострих несприятливих наслідків гіпоглікемії (падіння з травмами, серцево-судинні катастрофи), гіпоглікемічний епізод може мати довгострокові наслідки. Часті гіпоглікемічні стани справляють значний психологічний вплив, а також є чинником ризику розвитку деменції.

Клінічні переваги інтенсивного контролю глікемії, доведені для осіб молодого і середнього віку, неприйнятні для літніх хворих. Тому лікувальна стратегія при ЦД у літньому віці повинна передусім запобігати розвитку гіпоглікемічних станів і зводити до мінімуму їх ризик.

У декількох дослідженнях останніх років для визначення глікемічного контролю в літніх людей із ЦД 2-го типу використаний метод безперервного моніторингу глікемії (БМГ). При цьому встановлено, що жіноча стать, тривалість ЦД, рівень глікованого гемоглобіну є значущими чинниками впливу на варіабельність глікемії, тоді як сам по собі вік не має асоціації з варіабель-

ністю глікемії. Однак висока варіабельність глікемії — більш значимий показник несприятливого впливу ЦД на когнітивну функцію літніх осіб, ніж середній рівень глікемії. Результати вивчення глікемічного контролю за допомогою БМГ у літніх хворих на ЦД 2-го типу, які перебувають на інсулінотерапії в умовах стаціонару, свідчать про високу частоту гіпоглікемічних станів у цієї категорії пацієнтів, причому встановлено, що предиктором гіпоглікемії, крім віку і тривалості ЦД, була варіабельність глікемії.

Пацієнти із ЦД 2-го типу вважають своє захворювання не певним способом життя, а хворобою. Їх ставлення до самого ЦД, його симптомів і лікування загалом більш негативне, ніж у молодих пацієнтів із ЦД 1-го типу. У хворих на ЦД похилого віку спостерігається зниження якості життя за шкалами фізичного, емоційного функціонування, життєздатності, психологічного й загального здоров'я. При цьому рівень якості життя прогресивно знижується зі збільшенням віку [9, 10].

Гіперінсулінізм

Гіперінсулінізм — захворювання, зумовлене надмірною продукцією інсуліну підшлунковою залозою. Виділяють дві форми гіперінсулінізму: органічний (інсулінома) і функціональний, викликаний підвищеною функціональною активністю β -клітин панкреатичних острівців при початкових стадіях ЦД 2-го типу, у новонароджених від матерів, які хворіють на ЦД, у жінок із токсикозом першої половини вагітності, при демпінг-синдромі, жировій дистрофії печінки, гіпоталамічному та метаболічному синдромах, психоневрозовому збудженні, проносах, при швидкому рості пухлин, особливо тих, які розміщені в позаочеревинному просторі [10].

Інсулінома — інсулінопродукуюча нейроендокринна пухлина, яка розвивається з β -клітин підшлункової залози і клінічні прояви якої зводяться до розвитку гіпоглікемічного синдрому. Інсулінома становить майже 70–75 % усіх гормонально активних пухлин підшлункової залози, хоча загальна її частота — 2–4 випадки на 1 млн населення на рік.

Частота нападів гіпоглікемії суттєво різниться: від щогодинної до одного разу на декілька місяців. Поліморфізм клінічних проявів інсуліноми, виступаючи на перший план нервово-психічні порушення і недостатня обізнаність лікарів загальної практики про цю недугу часто призводять до того, що в результаті діагностичних помилок хворі тривало й безуспішно лікуються з різними діагнозами (епілепсія, тетанія, цереброваскулярні порушення, дієнцефальний синдром, психози тощо). Для точної діагностики використовують комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію, екстракорпоральне та інтраопераційне ультразвукове дослідження, селективну артеріографію [3]. За вчасного діагностування та хірургічного лікування інсуліноми прогноз як для життя, так і для соціальної реабілітації сприятливий.

Під нашим спостереженням перебували два пацієнти з інсуліномою. В одному випадку захворювання проявлялося нападами, які супроводжувалися запамом-

роченням, болем голови, пітливістю, нудотою, загальною слабкістю, відчуттям голоду, підвищенням АТ, іноді непритомністю. Другий пацієнт довготривало лікувався у неврологів з приводу епілептичних нападів, що наставали зазвичай після короткочасного голодування [11].

Хворий П., 38 років, протягом п'яти років перебував під наглядом неврологів (лікувався амбулаторно і стаціонарно) з приводу епілепсії. Епізоди епілептичних нападів спочатку повторювалися від кількох нападів на рік до 8–10. Улітку минулого року, відпочиваючи на природі, хворий майже цілий день не приймав їжі, і надвечір у нього розвинувся епілептичний напад, допомогли солодкі напої, які вливали йому в рот товариші. Через деякий час на цей факт звернув увагу ендокринолог і провів низку досліджень.

Терапевтичний статус пацієнта без особливостей. АТ — 135/70 мм рт.ст. Глюкоза крові натще — 3,9 ммоль/л; С-пептид — 6,8 нг/мл (норма — 1,1–4,4); інсулін — 32 мкОд/мл (норма — 2,6–24,9). КТ органів черевної порожнини: помірні дифузні зміни паренхіми підшлункової залози (ПЗ) та печінки; на вентральній поверхні головки ПЗ виявлено пухлину розміром 1,2 × 1,5 см (зміни характерні для neuroendocrine tumor). З діагнозом «інсулінома» пацієнта направлено для хірургічного лікування до Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України. Проведено локальну резекцію вентрального сегмента головки ПЗ. Патогістологічний висновок: інсулінома з ділянками помірної диференціації переважно солідної будови, з великою кількістю гіалінозної стромы. Операційна рана загоїлась первинним натягом. Протягом двох останніх років епілептичні напади не спостерігались, рівень глюкози у крові в межах норми. Хворий перебуває під нашим спостереженням, почуває себе добре.

Наведений випадок демонструє той факт, що гіпоглікемічний синдром, зумовлений інсуліномою, супроводжувався клінічними проявами, характерними для епілептичного нападу. Тому при епілептиформних епізодах неясного генезу необхідно пацієнтів обстежити з метою виявлення інсуліноми. Низький рівень глюкози крові під час епілептичного нападу або позитивний тест із голодування є підставою для топічної діагностики захворювання.

Отже, усі чинники, що сприяють розвитку гіпоглікемічного синдрому, можна розділити на три групи: підвищення вмісту інсуліну в організмі внаслідок надлишкового його введення, стимуляції секреції чи підвищення його впливу у тканинах-мішенях; недостатнє надходження глюкози в організм; неадекватна реакція систем, що підтримують сталість гомеостазу глюкози в організмі.

Висновки

1. Гіпоглікемія — це проблема, що ускладнює можливість успішної цукрознижувальної терапії пацієнтів з цукровим діабетом.

2. Знайомство з клінічними особливостями гіпоглікемії важливе не тільки для ендокринологів, але й для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, які

одними з перших виявляють цукровий діабет і беруть участь у лікуванні даної ендокринопатії.

3. Титрація дози базального інсуліну як у бік підвищення, так і у бік зниження має проводитися лікарем або здійснюватися пацієнтом самостійно (якщо рівень знань та навичок достатній) відповідно до цільового рівня показників глюкози крові натще.

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

Список літератури

1. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017. 40(1). 155–157. doi: 10.2337/dc16-2215.
2. Martín-Timón I., Del Cañizo-Gómez F.J. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J. Diabetes*. 2015. 6(7). 912–26. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.912.
3. Ratner R.E. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technol. Ther.* 2018. 20(S2). S250–S253. doi: 10.1089/dia.2018.0113.
4. Silbert R., Salcido-Montenegro A., Rodriguez-Gutierrez R., Katabi A., McCoy R.G. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr. Diab. Rep.* 2018. 18(8). 53. doi: 10.1007/s11892-018-1018-0.
5. Lin Y.K., Fisher S.J., Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J. Diabetes Investig.* 2020. 11(6). 1388–1402. doi: 10.1111/jdi.13290.
6. Szadkowska A., Czyżewska K., Pietrzak I., Mianowska B., Jarosz-Chobot P., Myśliwiec M. Hypoglycaemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2018. 2018(3). 126–134. doi: 10.5114/pedm.2018.80994.
7. Altıntaş Y. Postprandial Reactive Hypoglycemia. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019. 53(3). 215–220. doi: 10.14744/SEMB.2019.59455.
8. Chernetsky V.K., Lyashuk P.M., Bilous I.I., Khomenko O.D., Meshchishena N.O., Batig N.O. Diagnosis of syncopal paroxysms in spontaneous hypoglycemia. *Bulletin of Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2006. 2(10). 101–102. (in Ukrainian)
9. Pankiv V. Antihyperglycemic therapy of elderly and senile patients in real clinical practice. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(2). 199–204. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.2.2018.130567>. (in Ukrainian)
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015. 58(3). 429–42. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
11. Lyashuk P.M., Skhodnytsky I.P., Klymenko L.I., Lyashuk R.P. Case of insulinoma. *Bukovinian Medical Bulletin*. 2012. 2. 225–226. (in Ukrainian)

Отримано/Received 19.05.2022

Рецензовано/Revised 08.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2022 ■

Information about the authors

Petro Liashuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
 Ruslana Liashuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7228-678X>, ResearcherID: D-4917-2017
 Yu.F. Marchuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
 N.I. Stankova, endocrinologist, Chernivtsi Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine
 M.B. Kudina, endocrinologist, Chernivtsi Endocrinology Center, Chernivtsi, 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.

P.M. Liashuk¹, R.P. Liashuk¹, Yu.F. Marchuk¹, N.I. Stankova², M.B. Kudina²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

Hypoglycemia: varieties of etiopathogenesis and clinic. Observations from practice

Abstract. Hypoglycemic syndrome is often noted in clinical practice in the treatment of patients with diabetes mellitus (DM), especially with insulin. This syndrome is manifested by symptoms caused by neuroglycopenia (insufficient supply of glucose to the brain, which utilizes 20 % of all glucose). Hypoglycemia occurs quite often, in about 40 % of people with type 1 DM. The clinical syndrome of postprandial (reactive) hypoglycemia of various etiologies is considered, which is manifested by a hypoglycemic condition in the next hours after eating, especially easily digestible carbohydrates. In most cases, there is a violation of the hypothalamic regulation of carbohydrate metabolism, and the clinical picture is dominated by symptoms of activation of the sympatho-adrenal system. Such hypoglycemia is usually transient, as glucose levels return to normal rapidly due to the release of counterinsular hormones. The importance of the latter in the regulation of insulin secretion is evidenced by the fact that after oral glucose loading, a higher level of insulin secretion is determined than in the

case of intravenous administration of an equivalent dose. Elderly patients with hypoglycemia are more likely to develop neurological disorders than adrenergic disorders (palpitations, tremors, hunger). These symptoms may be mistaken for signs of cerebrovascular ischemia, as a result, hypoglycemia is not adequately detected and treated. In addition to the acute adverse effects of hypoglycaemia, a hypoglycaemic episode may have long-term consequences. Frequent hypoglycemic conditions have a significant psychological impact and are also a risk factor for dementia. The paper presents the data, based on scientific sources and own observations, on etiopathogenesis of hypoglycemia, as well as their most frequent clinical varieties, in particular, in the syndrome of unrecognition of hypoglycemia, postprandial hypoglycemia, in chronic insulin overdose in patients with diabetes mellitus in old age and insulinism.

Keywords: hypoglycemia; etiopathogenesis; clinical features; diabetes mellitus; hyperinsulinism