




International journal of endocrinology

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

A stylized globe with a grid of latitude and longitude lines, rendered in a light blue color, is centered behind the title text.

**МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**



www.mif-ua.com

Том 18, № 5, 2022

**СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**



ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНзнФВ

NEW ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН^{1*}

ЦД – цукровий діабет, СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.
 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
 * Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.06.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин). * Склад*: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої модифікації у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. Фармакологічна група: Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10В01. Показання: Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарських засобів, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. Протиположення. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. * Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, таким як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчої дози інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HE дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при такому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. Побічні реакції. * Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень була генітальна інфекція. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. Особливості застосування. * Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозиною пацієнтів з ШКФ < 45 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрозорозумна ефективність дапагліфозину зменшується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, відповідно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпотензивної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гіпертензивного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірної зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями тиску. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках суттєвих захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозиною слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення важких хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід припинити; лікування дапагліфозиною можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гонорейну Фуріє застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Більше дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчається. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. Уважка. По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. Термін придатності: 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. * Інформація надана у скороченому форматі, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація тільки для поширення на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для роз'яснення в спеціалізованих виданнях, призначеної для медичних установ та лікарів. Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакологію) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиленням: <https://contactamedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Також, що стосується медичної інформації, направляєте, будь ласка, за адресою <https://contactamedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати опцію «запит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. «ФОРКСІГА» — торговельна марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013-2022.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'я Проківих, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

В Україні зареєстровано НОВЕ ПОКАЗАННЯ до препарату Форксига (дапагліфозин 10 мг):

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

РЕЄСТРАЦІЯ НОВОГО ПОКАЗАННЯ В УКРАЇНІ ДОЗВОЛИТЬ ЗМІНИТИ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

16.05.2022 року до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксига (дапагліфозин 10 мг) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни — зареєстровано нове показання: лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте із врахуванням результатів дослідження III фази DAPA-CKD [2].

Дапагліфозин (Форксига) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів з ХХН [3, 4].

Хронічна хвороба нирок — це стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загальне нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз — стабільність внутрішнього середовища. При даному захворюванні у чоловіків і жінок продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що тягне за собою тяжкі ускладнення [5].

У 2021 році Управління державного контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA; Food and Drug Administration) та Європейська медична агенція (EMA; European Medicines Agency) схвалили дапагліфозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) > 25 мл/хв/1,73 м² [1, 3, 4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-CKD оцінювали ефективність дапагліфозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркових та серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН з цукровим діабетом 2-го типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідження входили пацієнти з рШКФ > 25 до < 75 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі > 200 до < 5000 мг/г.

За результатами дослідження DAPA-CKD було продемонстровано ефективність дапагліфозину 10 мг на додаток до стандартної терапії ХХН. Дапагліфозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок**, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72, P < 0,001) порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН 2–4ї стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфозину не залежала від глікемічного статусу пацієнта [2].

Дапагліфозин 10 мг у дослідженні DAPA-CKD продемонстрував зниження відносного ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН на 29 % у порівнянні з контрольною групою (95% ДІ 0,55–0,92, P = 0,009).

У ході дослідження було досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смерті на 31 % (95% ДІ 0,53–0,88, P = 0,004) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфозин 10 мг, у порівнянні з групою плацебо [2]**.

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте завдяки новій терапії препаратом Форксига (дапагліфозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] — у значній частині дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування ХХН та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що аби запобігти розвитку однієї несприятливої події у пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки, необхідно пролікувати дапагліфозином 19 пацієнтів з ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2]. Профіль безпеки препарату Форксига в дослідженні DAPA-CKD відповідає вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2]. Сукупний потенціал лікарського засобу Форксига, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме у подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

ПРО КОМПАНІЮ «АСТРАЗЕНЕКА»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних галузях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та автоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується у Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [6].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою ukraina@astrazeneca.com.

Відвідайте веб-сторінку компанії, щоб більше дізнатись про її діяльність в Україні: www.astrazeneca.ua

ПРО ПРЕПАРАТ ФОРКСІГА

Препарат Форксига (дапагліфозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) — селективний інгібітор НЗКТГ-2 за наступними показаннями [1]:

- 1 Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:**
 - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
 - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
- 2 Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду.**
- 3 Показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.**

* Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно. ** Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ > 50 %.

Список використаної літератури: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. 2. Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. October 8, 2020. N Engl J Med 2020; 383:1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. 3. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>. Дата останнього перегляду 21.05.2022. 4. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf 5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guidelines for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Vol. 98. Issue 45. October 2020. 6. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>

Для поширення у спеціалізованих виданнях для медичних та фармацевтичних працівників

UA-3497 Approved June 2022

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

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

Показання.

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

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

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



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, № 5, 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



mif.ua.com





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 5, 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 25.08.2022 р., протокол № 1

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,3
Тираж 3 000 прим. Зам. 2022-iej-125.

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
Свідоцтво 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. (Вільнюс, Литва)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран)
Івашук О.І. (Чернівці)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Кобиляк Н.М. (Київ)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Козаков О.В. (Харків)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Корпачов В.В. (Київ)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Кравченко В.І. (Київ)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Кравчун Н.О. (Харків)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Лучицький Є.В. (Київ)	
Мітченко О.І. (Київ)	
Пасечко Н.В. (Тернопіль)	
Перцева Н.О. (Дніпро)	
Резніков О.Г. (Київ)	
Сергієнко О.О. (Львів)	
Сіренко Ю.М. (Київ)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)	

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, № 5, 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» (25.08.2022, Protocol № 1)

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 9,3
Circulation 3000. Order 2022-iej-125.*

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) |
| Luchytskiy 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) | |
| Skrypnyk 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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Neeta Kumari, Deepak Kumar Verma, B.K. Binawara</i> Оцінка 10-річного серцево-судинного ризику і 8-річного ризику цукрового діабету з використанням Фремінгемської шкали в осіб із предіабетом 6	<i>Neeta Kumari, Deepak Kumar Verma, B.K. Binawara</i> A study to assess the future 10-year cardiovascular and 8-year diabetic risk by using Framingham heart scale in prediabetic subjects 6
<i>Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Рековець О.Л.</i> Стрес та артеріальна гіпертензія: С- і Н-тип артеріальної гіпертензії і причини резистентності 12	<i>Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko, O.L. Rekovets</i> Stress and hypertension: C and H type of hypertension and causes of resistance 12
<i>Esra Şentürk, Ela Varol, Metin Yıldız, Güray Okyar</i> Дослідження зв'язку рівня мелатоніну з релігійною орієнтацією, рівнем депресії і якістю сну студентів сестринського та інших відділень 26	<i>Esra Şentürk, Ela Varol, Metin Yıldız, Güray Okyar</i> Investigation of relationship between melatonin level and religious orientation, depression level and sleep quality of students in nursing and different department 26
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Паньків І.В.</i> Об'єм щитоподібної залози і частота тиреоїдних вузлів у пацієнтів з порушенням глікемії натще і цукровим діабетом 2-го типу 34	<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko, I.V. Pankiv</i> Thyroid volume and nodules in patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus 34
<i>Горобейко М.Б., Здорна В.В., Дінець А.В.</i> Позитивний ефект вітаміну D на зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням на тлі лікування глюкагоноподібним пептидом 1 та модифікації способу життя 39	<i>M.B. Gorobeiko, V.V. Zdorna, A.V. Dinets</i> Positive effect of vitamin D supplementation on weight loss in obese patients treated with glucagon-like peptide 1 and lifestyle interventions 39
<i>Esin Kavuran, Nihan Türkoğlu</i> Валідність і надійність шкали оцінки ефективності лікування цукрового діабету в Туреччині 46	<i>Esin Kavuran, Nihan Türkoğlu</i> Turkish validity and reliability of the Diabetes Medication Self-Efficacy Scale 46

Сокольник С.В., Нечитайло Д.Ю.,
Лозюк І.Я., Остапчук В.Г.

Функціональний стан
щитоподібної залози в дітей, хворих
на виразку дванадцятипалої кишки 54

S.V. Sokolnyk, D.Yu. Nechitaylo,
I.Ya. Lozyuk, V.G. Ostapchuk

Thyroid functional state
in children
with duodenal ulcer 54

Камишна І.І.

Вплив вітаміну D на рівень BDNF
у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом,
спричиненим автоімунним тиреоїдитом 58

I.I. Kamyshna

Effect of vitamin D on serum BDNF level
in patients with hypothyroidism caused
by autoimmune thyroiditis 58

Огляд літератури

Literature Review

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Езетиміб і цукровий діабет:
нова стратегія зниження рівня холестерину 63

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Ezetimibe and diabetes mellitus:
a new strategy for lowering cholesterol 63

Клінічний випадок

Clinical Case

Сафонова О., Боровець М.,
Сафонов А., Урбанович А.

Маніфестація феохромоцитому,
пов'язана з гострим інфекційним
захворюванням 76

O. Safonova, M. Borovets,
A. Safonov, A. Urbanovych

Pheochromocytoma manifestation
associated with acute
infectious disease 76

Рецензії

Reviews

Рецензія на книгу

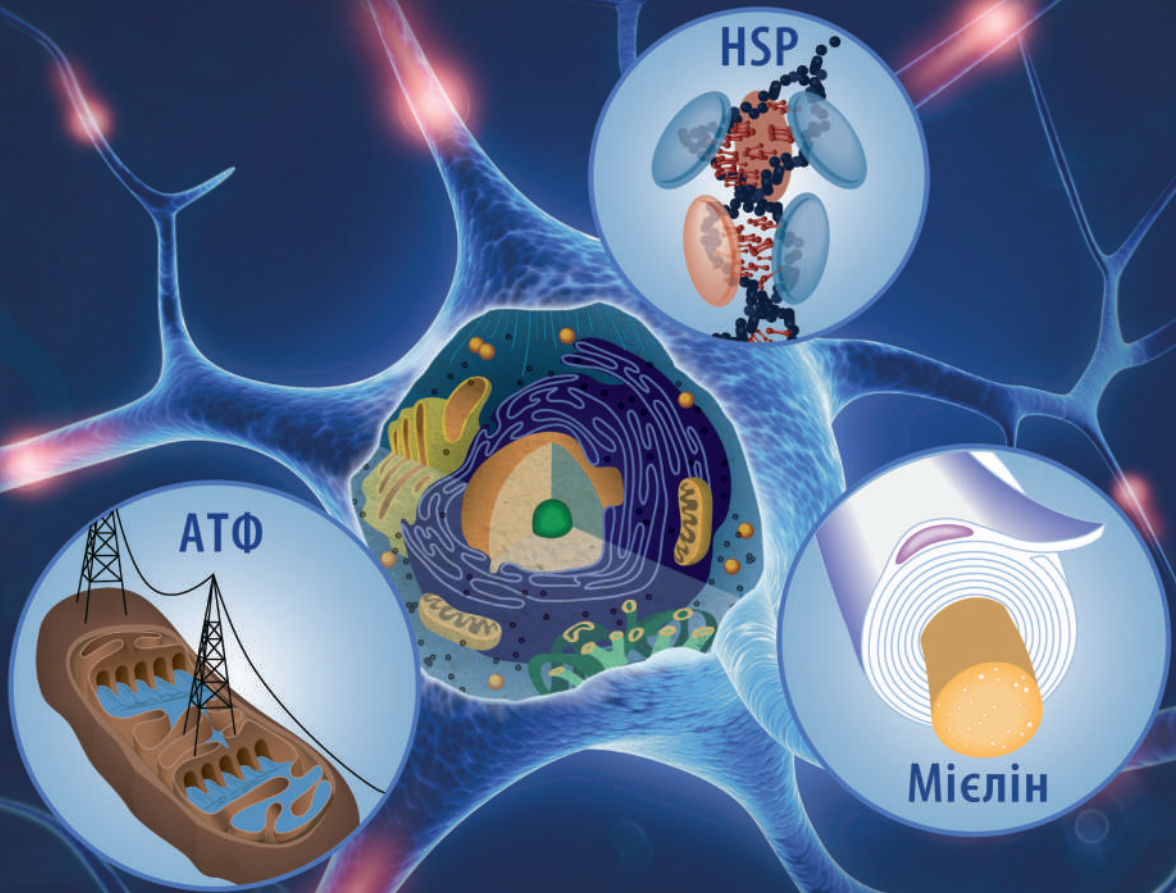
Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.
«Цукровий діабет
і серцево-судинні захворювання» 79

Review of the book by

V.O. Serhiienko, O.O. Serhiienko
“Diabetes mellitus
and cardiovascular diseases” 79

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 інвалідацію 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 нейрорептидів, отриманих з мозку змбрівона великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогепалевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби.

Код АТХ N00B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та білоксинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одній об'ємній одиниці та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковій ринуванні яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біоекстринчну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-містичних функцій, розширює діапазон 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 сабоустві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоемоційному 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 паралічу (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 стійких цефалгій, млявих паралічах. 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 внутрішньоочним 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, хворобою 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 перебіуберно, 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



Рестрашіне посвещення № UK/751601/01 від 17.01.2018

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



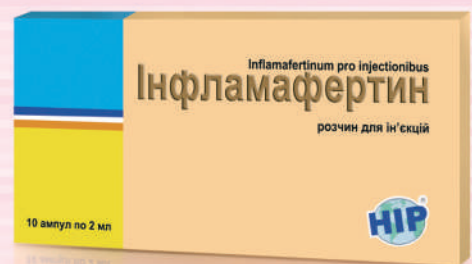
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



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.** **Фармакокінетика.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня ІЛ-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 трубно безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармококінетика.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частка 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 хронічні запальні 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 рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігались. **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 °С. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак 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 пірчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності:** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °С до +8 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Neeta Kumari¹, Deepak Kumar Verma², B.K. Binawara³¹ Department of Physiology, S.M.M.H. Medical College, Saharanpur, C.C.S. University, Meerut, India² Department of Pharmacology, S.M.M.H. Medical College, Saharanpur, C.C.S. University, Meerut, India³ Department of Physiology, S.P. Medical College, Rajasthan University of Health, Jaipur, India

A study to assess the future 10-year cardiovascular and 8-year diabetic risk by using Framingham heart scale in prediabetic subjects

Abstract. Background. Prediabetes is a state characterized by impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. This implies that prediabetes bears an increased risk of cardiovascular complications. Various risk factors are the reason of the progression of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in prediabetics if factors are not overt. Hence, the present study was undertaken to determine the future 10-year cardiovascular and 8-year diabetic risk by using Framingham heart scale in prediabetic subjects. **Materials and methods.** Present cross-sectional study was carried out at Department of Physiology, S.P. Medical College & Hospital in collaboration with Diabetic Research Centre P.B.M. Hospital Bikaner (Rajasthan). Prediabetic subjects were identified from first-degree relatives of T2DM patients, enrolled in Diabetic Research Centre P.B.M. Hospital Bikaner. Prediabetics (impaired fasting glucose) subjects were identified on the basis of fasting blood glucose of 100 to 125 mg/dl and HbA1c (5.7 to 6.4 %) as per American Diabetes Association 2011 guidelines. Consecutive sampling was conducted till sample size satisfied during the period of study. Subjects of age group 20–74 years who had fasting blood glucose of 100–125 mg/dl, HbA1c of 5.7 to 6.4 % and gave informed written consent were included in study. Pre-structured performa was used to collect general information, sociodemographic information, baseline physical characteristics, personal habits, biochemical analysis, and for blood parameters. Future 10-year cardiovascular and 8-year diabetic risk were assessed by using Framingham heart scale. **Results.** Age, occupation, body mass index, diet, smoking, alcohol, truncal obesity and family history of diabetes were significantly associated with the prevalence of T2DM/prediabetes whereas gender and literacy were not. **Conclusions.** In the present study, it was observed that advanced age, occupational changes, body mass index, substance abuse like smoking, central obesity, exercise, blood pressure and family history of diabetes were highly associated with future risk of T2DM and cardiovascular diseases among prediabetic subjects of first-degree relatives.

Keywords: prediabetes; Framingham scale; cardiovascular disease; diabetes; risk factors

Introduction

Prediabetes is a state of abnormal glucose metabolism that can be documented years before the onset of overt type 2 diabetes mellitus (T2DM). Prediabetes can be grouped into impaired fasting glucose (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT). The American Diabetes Association (ADA) defines prediabetes as a fasting glucose of 100 to < 126 mg/dl (IFG) or a 2 hour (2h) plasma glucose of 140 to < 200 mg/dl after a 75 g oral glucose tolerance test (IGT) or HbA1c 5.7 % (39 mmol/mol) to < 6.5 % (48 mmol/mol) [1].

However, a substantial number of subjects with either IFG or IGT will progress to overt T2DM within some years [2] if undiagnosed due to the continuous action of defects

in insulin secretion or action [3]. As a consequence, when overt T2DM is diagnosed, clinical damage is commonly already established [4].

This implies that prediabetes bears an increased risk of cardiovascular complications. According to estimates in the United States, 40–50 % of individuals with IGT will develop T2DM within 10 years [5], while in the United Kingdom it is estimated that up to 12 % of adults with impaired glucose regulation will develop T2DM each year [6].

Cardiovascular disease is the leading cause of death and serious illness. The causes of cardiovascular disease are diverse but atherosclerosis and hypertension are the most common. In 1948, the Framingham Heart Study under the

direction of the National Heart Institute (now known as the National Heart, Lung and Blood Institute or NHLBI) embarked on an ambitious project in Health Research. “Framingham Heart Study” is the longest running multigenerational longitudinal study in medical history. It has helped identify several risk factors and their cumulative [7].

Influence on the manifestation of cardiovascular disease. The term risk factor was coined by Framingham investigators. Framingham reported that blood pressure was directly associated with cardiovascular risk regardless of how labile. It was reported that isolated systolic hypertension was also a powerful predictor of cardiovascular disease [8].

The Framingham Risk Score is a gender-specific algorithm used to estimate the 10-year cardiovascular risk of an individual. The Framingham Risk Score was first developed based on data obtained from the Framingham Heart Study, to estimate the 10-year risk of developing coronary heart disease. In order to assess the 10-year cardiovascular disease risk, cerebrovascular events, peripheral artery disease and heart failure were subsequently added as disease outcomes for the 2008 Framingham Risk Score, on top of coronary heart disease. The 8-year diabetic risk will be assessed by using Framingham Risk Score [9, 10]. If we get the previous knowledge of the progression of cardiovascular disease (CVD) and DM and which factors are involved in may be helpful for clinicians to treat the patients with best strategies. So **the aim** of present study was assess the future 10-year cardiovascular and 8-year diabetic risk by using Framingham Heart Scale in prediabetic subjects.

Materials and methods

This cross-sectional study was carried out in the Department of Physiology, S.P. Medical College & Hospital in collaboration with Diabetic research centre P.B.M. hospital Bikaner (Rajasthan) and was approved by Institutional Ethical Committee (IEC).

Prediabetic subjects were identified from first degree relatives of T2DM patients, enrolled in Diabetic research centre P.B.M. hospital Bikaner. Consecutive sampling was conducted till sample size (142) satisfied during the period of study.

Subjects of age group 20–74 years having FPG between 100–125 mg/dl, HbA1c between 5.7 to 6.4 % and gave informed written consent was included in study. Prediabetic subjects were identified from first degree relatives T2DM patients, enrolled in Diabetic research centre P.B.M. hospital Bikaner. Prediabetic subjects (FBS 100–125 mg/dl) were identified by using glucometer.

Tool of data collection: Pre-structured Performa was used to collect general information, sociodemographic information, baseline physical characteristics, personal habits, biochemical analysis, and for blood parameters.

Socioeconomic status

The participants were interviewed with a pretested questionnaire regarding identification, demographic details, behavioral components, social and biological variables. Education was classified based on International Standard Classification of Education. The occupation of study subjects was classified as workers and non-workers as per census of India 2001. Further workers were subdivided based on

their occupation such as Skilled I to Skilled IV. Non-workers included house-wives and elderly persons who have stopped working [11].

Family history of DM

Detailed family history of T2DM was taken. This was verified either by blood glucose measurement of the parents or in the person's absence, by other circumstantial evidences such as physician report, diet modifications, consumption of drugs. Known cases of T2DM were included in the study. Duration of DM and medication details were noted. In the present study, if the response was “diabetes status of parents not known”, it was assumed to be “no family history of DM” [12].

Smoking and alcohol

Smoking and alcohol were considered as risk factors. Smoking was measured in terms of frequency those who were smoking daily for 6 months and quantum tobacco chewing/bedies/cigarettes/cheroots per day. Based on tobacco content of Indian beedis, cigarettes and cheroots, Indian cigarette equivalents of beedi and cheroot were calculated. The alcohol consumption pattern (amount, type and frequency) of current drinkers and past drinkers (who have stopped before 12 months) was noted [13].

Demographical division

Subjects were divided in two categories rural and urban on the basis of their address. The weight (kg) and height (cm) were measured by using calibrated weighing machine and stadiometer respectively. BMI was calculated by using the formula $\text{weight (kg)/height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Waist circumference was measured by using a measuring tape over the unclothed abdomen, with measurements made halfway between the lower border of the ribs and the highest point of iliac crest (at the umbilicus level) in the standing position. Hip circumferences was measured over light clothing at the widest point over the buttocks when viewed from the side [14].

Blood pressure (SBP/DBP) was measured by Sphygmomanometer Method of blood pressure measurement — for measurement of BP we allow the patient to sit comfortable on a chair for 5 minutes.

Biochemical parameters

Blood sample (5–6 ml) was collected with the help of lab technician and was sent to central laboratory for investigations:

1. Blood glucose: fasting blood glucose was determined by glucometer.
2. HbA1c: it is used routinely to monitor long term glycemic control in people with DM. HbA1c was measured by kit method using CCKA1C analyser.
3. Serum Lipid Profile [15, 16]: Total cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL and VLDL.

10-years general cardiovascular risks will be assessed by using Framingham risk score based on a general cardiovascular risk profile for use in primary care (The Framingham Heart study, 2008) [17]. The risk prediction will be calculated by two methods: 1) Based on Body Mass Index; 2) Based on Lipid profile. Or can be calculated by: Lipid /BMI profile based Online Calculator for 10-year cardiovascular risk

Table 1. The distribution of the prediabetic participants according to their baseline sociodemographical characteristics of the study population

Parameter	No. of pre-diabetic subjects (142)	Percentage
Gender		
Male	91	64.08
Female	51	35.92
Age (years)		
30–34	48	33.80
35–39	29	20.42
40–44	17	11.97
45–49	17	11.97
50–54	18	12.68
55–59	1	0.70
60–64	5	3.52
65–69	5	3.52
≥ 70	2	1.41
Socioeconomic status		
Upper	21	5.84
Upper imiddle	37	10.3
Lower imiddle	56	15.59
Upper ilower	140	38.99
Lower	105	29.24
Occupation		
Skilled I	26	18.31
Skilled II	48	33.80
Skilled III	15	10.56
Skilled IV	13	9.15
Non Worker	40	28.17
Literacy		
Illiterate	17	11.97
Primary	18	12.68
Secondary	65	45.77
Graduate & Above	42	29.58
BMI (kg/m²)		
< 18.5	10	7.04
18.5–24,9	83	58.45
25.0–29.9	28	19.72
30.0–34.9	14	9.86
35.0–39.9	6	4.23
≥ 40.0	1	0.70
Habits Smoker		
Yes	54	38.03
No	88	61.97
Locality		
Rural	26	18.31
Urban	116	81.69
Exercise		
Vigorous exercise [regular] + strenuous activity on work/ home	9	6.34
Regular moderate exercise moderate activity on work/ home	19	13.38
Regular mild exercise mild activity on work/ home	36	25.35
No exercise and sedentary work	78	54.93
BP category		
Normotensive	27	19.01
Pre-Hypertensive	79	55.63
Hypertensive	36	25.35

on <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>.

The 8-year diabetic risk will be assessed by using Framingham Risk Score (based on: The Framingham Offspring Study, 2007) [18].

The risk prediction will be calculated by: Given total points from next table, there is an approximate Percentage Risk for Type 2 Diabetes in Middle-aged Adults. Or can be calculated by: Online Calculator for 8-year Diabetic risk on <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/diabetes/index.php>.

Results

The present study was conducted in department of physiology in collaboration with Diabetic Research Centre P.B.M. hospital associated with Sardar Patel Medical College, Bikaner Rajasthan.

A total of 142 subjects either sex or adult age group, who full filled inclusion criteria were included in this study.

Table 1 depicts the distribution of prediabetic subjects on the basis of baseline sociodemographic division. It shows the division of groups on the basis of gender, age, socioeconomic status, occupation, literacy, BMI, smoking status, locality, exercise and blood pressure.

Table 2 depicts the gender wise distribution in prediabetic subjects. Out of 142 prediabetic subjects 91 (64.08 %) were male and 51 (35.92 %) were females.

Table 2. Distribution of the prediabetics subjects according to their gender

Gender	Prediabetics subjects	Percentage
Male	91	64.08
Female	51	35.92
Total	142	100.00

Table 3 depicts the anthropometric measurements of the subjects with prediabetes (n = 142). The Mean ± SD levels of BMI (kg/m²) 25.18 ± 4.76, Waist Circumference (cm) 92.33 ± 13.20, Waist & Hip Ratio 0.9195 ± 0.09, Systolic blood pressure 130.06 ± 14.38 mm Hg, Diastolic blood pressure 82.26 ± 7.09 mm Hg were found.

Table 4 shows the Mean ± SD levels of Fasting Glucose (FBS) (116.92 ± 6.14 mg/dl), Triglycerides (TG) (3.50 ± 0.81 mg/dl), Total Cholesterol (TC) (186.57 ± 20.53 mg/dl), LDL-C (109.66 ± 22.13 mg/dl), VLDL-C (30.84 ± 3.88 mg/dl), HDL-C (3.50 ± 0.81 mg/dl), HbA1C (6.03 ± 0.27 %), FBS (116.92 ± 6.14 mg/dl), TG/HDL Ratio 3.50 ± 0.81, LDL/HDL Ratio 2.48 ± 0.78 were found.

Table 5 depicts the 10-year cardiovascular risk and 8-years diabetic risk in 142 prediabetic subjects. In our study, we observed 7.00 ± 6.42 Mean ± SD for 10-year cardiovascular risk on the basis of lipid and 7.27 ± 6.22 Mean ± SD for 10-year cardiovascular risk on the basis of BMI. We also observed 17.07 ± 10.32 Mean ± SD for 8-year diabetic risk.

Discussion

Epidemiological proofs propose that the complications of diabetes start early in the progression from normal glucose tolerance to frank DM. Prediabetes raises short-term outright danger of T2DM by 3- to 10-fold [19].

Table 3. Anthropometric measurements in prediabetic subjects

Parameters	Mean \pm SD	Median	Range
Age (years)	41.18 \pm 10.45	38	30–74
BMI (kg/m ²)	25.18 \pm 4.76	24.6	17.2–41.7
WC (cm)	92.33 \pm 13.20	91.44	60.96–139.70
W/H Ratio	0.9195 \pm 0.0900	0.899	0.697–1.652
SBP (mm Hg)	130.06 \pm 14.38	130	86–164
DBP (mm Hg)	82.26 \pm 7.09	80	70–100

Table 4. Biochemical parameters in prediabetic subjects (N = 142)

Parameters	Mean \pm SD	Median	Range
Total cholesterol, mg/dl	186.57 \pm 20.53	190.5	152–218
TG, mg/dl	156.38 \pm 19.76	154	126–194
HDL, mg/dl	45.92 \pm 6.46	47	31–60
LDL, mg/dl	109.66 \pm 22.13	116.5	71–152
VLDL, mg/dl	30.84 \pm 3.88	30.5	25–38
TG/HDL	3.50 \pm 0.81	3.34	2.26–5.74
LDL/HDL	2.48 \pm 0.78	2.4	1.26–4.45
HbA1C, %	6.03 \pm 0.27	6.1	5.4–6.4
FBS, mg/dl	116.92 \pm 6.14	118	100–125

Early documentation and efforts to improve glycemia in persons with prediabetes have the possibility to decrease or postponement the development to diabetes and related cardiovascular diseases [20]. To meet the sample size, we approached approx 140 families of T2DM and screened out 410 first degree relatives (FDR). Out of 410 FDR, 142 subjects (34.63 %) were identified as prediabetic on the basis of impaired fasting plasma glucose level (100–125 mg/dl) by digital glucometer and 11 individuals were newly diagnosed T2DM. In present study gender wise distribution, out of 142 prediabetic subjects 91 (64.08 %) were male and 51 (35.92 %) were females (Table 2). Prevalence of prediabetes in first degree relatives of T2DM was similar to study undertaken by Asha Shrivastava et al. [21] where they showed that out of 230 first degree relatives of T2DM subjects, 60 (26.08 %) individuals had prediabetes.

Similarly, Inderamohan Bisht et al. [22] also found 25 % (n = 20) prediabetics subjects out of 80 individuals. Similarly, Sanjay Bhalerao et al. [23] also investigated that the prevalence of T2DM was 86.1 % among subjects having family history of DM.

Prevalence of T2DM was more in those who had maternal history of diabetes (53.43 %) than paternal history (17.15 %). We further carried out our study to identify the presence of hypertension and smoking habits in prediabetic subjects of FDR of T2DM. Out of 142 prediabetics subjects, there were 54 (38.03 %) smokers (Table 1). That shows smoking is also one of the important risk factor for prediabetes. Among 142 prediabetic subjects, 27 (19.01 %) were normotensive followed by 79 (55.63 %) prehypertensive and 36 (25.35 %) hypertensive (Table 1). That shows prehypertensive subjects are prone for prediabetics.

Similarly, G. Ramaswamy et al. [24] also investigated the prevalence of prediabetes in the FDR of patients with

T2DM and reported the high prevalence of prediabetes among the family members of individuals with diabetes. They showed that out of total 873 FDR, 7.3 % tobacco user, 5.2 % alcohol user, 16 % high salt intake, 32 % prediabetic, 2.2 % diabetic, 20.6 % hypertensive and 17 individuals were newly diagnosed T2DM. In present study the age distribution was done among the prediabetics group. Out of 142 prediabetic subjects majority of them 48 (33.80 %) belongs to the age group of 30–34 years, followed by 29 (20.42 %) to the age group 35–39 years, 17 (11.97 %) to the age group 40–44 years, 5 (3.52 %) to the age group 60–64 years and 65–69 years while only 2 (1.41 %) to the age group \geq 70 years (Table 1). We found maximum participants educated up to secondary level 65 (45.77 %). While only 17 (11.97 %) were illiterates. We also observed 42 (29.58 %) graduates and 18 (12.68 %) educated up to primary level (Table 1). In occupation, out of 142 prediabetic subjects maximum were skilled II type 48 (38.0 %) while minimum were skilled – IV type 13 (9.15 %). We found 40 (28.17 %) non-worker.

Similarly, Inderamohan Bisht et al. [22] also found that most of the cases of prediabetes were seen in the age group of 46–56 years. Similarly, Sanjay Bhalerao et al. [23] also showed the prevalence of DM increased significantly with

Table 5. 10-year cardiovascular risk and 8-year diabetic risk in prediabetic subjects (N = 142), Mean \pm SD (%)

Risk (%)	Mean \pm SD (%)
10-year cardiovascular risk on the basis of Lipid	7.00 \pm 6.42
10-year cardiovascular risk on the basis of BMI	7.27 \pm 6.22
8-year diabetic risk	17.07 \pm 11.32

age. The increased prevalence was observed in the middle age group 40–49 years (30.4 %) and in the old age group above 60 years age group (37.8 %). The prevalence of T2DM among gender was observed elevated in females (64.6 %) compared to males (35.4 %). The prevalence of T2DM in association with literacy observed in this study was Illiterate group (47.3 %), Primary education group (19.2 %), Secondary school group (28.7 %) and Graduation and above group (4.9 %). The prevalence stratified by occupation ranged from 11.7 % (skilled I) to 23.4 % (non-workers). In our study, we observed $n = 54$, 38.02 % smokers and $n = 88$, 61.97 % non smokers prediabetic subject among first degree relatives of T2DM.

Prediabetic patients had the same cardiovascular risk as patients with overt DM, and since metabolic syndrome patients have multiple risk factors. Moderately elevated levels of triglyceride-rich lipoproteins and low levels of HDL cholesterol are the signature lesions of obesity and prediabetes (Tables 3, 4).

In present study we calculated the Mean \pm SD values of 10-year cardiovascular risk on the basis of Lipid and BMI and 8-year diabetic risk in normotensive, prehypertensive and hypertensive prediabetic subjects ($n = 142$) among first degree relative of T2DM by using Framingham Scoring as a tool [17]. Student t-test was performed and p value < 0.0001 , < 0.001 and < 0.005 was taken as statistically significant (Table 3).

In the present study, 10-year cardiovascular risk on the basis of Lipid and BMI and 8-year diabetic risk was assessed using Framingham Scoring as a tool. We found highly significant relations for 10-year cardiovascular risk on the basis of BMI and Lipid between the smokers and non smokers. However for 8-year diabetic risk we did not find any significant relationship. In our study out of ($n = 54$) smokers we found 61.11 % with metabolic and 38.88 % with non metabolic syndrome. For non smokers ($n = 88$) we found 60.22 % with metabolic and 39.77 % with non metabolic syndrome in prediabetic subjects among first degree relatives T2DM.

The present study showed that smoking is associated with diabetes. Smoking habits were associated with 1.94 times odds for incident T2DM. This finding agrees with several other cohort studies [25, 26]. The present study showed a significant association between risk factors and risk for prediabetes and metabolic syndrome (Table 5). This is probably due to the development of insulin resistance, which is a key factor in the pathogenesis of prediabetes among metabolic syndrome subjects. Heavy smoking with metabolic syndrome has been shown by some studies to be mediated by increased obesity, especially abdominal obesity. Literature showed varied association of smoking and increased risk of diabetes [27, 28].

Conclusions

In the present study it was observed that advanced age, occupational changes, BMI, substance abuse like smoking, central obesity, exercise, blood pressure and family history of diabetes were highly associated with future risk of T2DM and CVD among prediabetic subjects in FDR of T2DM whereas most of the blood parameters showed no association. This study created awareness of diabetes and CVD and its complications among the population of this region.

References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022. 45 (Suppl. 1). S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
2. van Herpt T.T.W., Ligthart S., Leening M.J.G., van Hoek M., Lieveise A.G., Ikram M.A., Sijbrands E.J.G. et al. Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020. 8(2). e001529. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001529.
3. Nasykhova Y.A., Tonyan Z.N., Mikhailova A.A., Danilova M.M., Glotov A.S. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(18). 6842. doi: 10.3390/ijms21186842.
4. Bhutta Z.A., Salam R.A., Gomber A., Lewis-Watts L., Narang T., Mbanya J.C., Alleyne G. A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2021. 398(10313). 1837-1850. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02247-9.
5. Hu H., Wang J., Han X., Li Y., Miao X., Yuan J., Yang H., He M. Prediction of 5-year risk of diabetes mellitus in relatively low risk middle-aged and elderly adults. *Acta Diabetol*. 2020. 57(1). 63-70. doi: 10.1007/s00592-019-01375-w.
6. Rodgers L.R., Hill A.V., Dennis J.M., Craig Z., May B., Hattersley A.T., McDonald T.J. et al. Choice of HbA1c threshold for identifying individuals at high risk of type 2 diabetes and implications for diabetes prevention programmes: a cohort study. *BMC Med*. 2021. 19(1). 184. doi: 10.1186/s12916-021-02054-w.
7. Preis S.R., Pencina M.J., Mann D.M., D'Agostino R.B. Sr, Savage P.J., Fox C.S. Early-adulthood cardiovascular disease risk factor profiles among individuals with and without diabetes in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2013. 36(6). 1590-6. doi: 10.2337/dc12-1121.
8. Fox C.S. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc. Med*. 2010. 20(3). 90-5. doi: 10.1016/j.tcm.2010.08.001.
9. Bitton A., Gaziano T.A. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010. 53(1). 68-78. doi: 10.1016/j.pcad.2010.04.001.
10. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014. 383(9921). 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
11. Ramachandran A., Snehalatha C., Vijay V., King H. Impact of poverty on the prevalence of diabetes and its complications in urban southern India. *Diabet Med*. 2002. 19(2). 130-5. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00656.x.
12. Das M., Pal S., Ghosh A. Family history of type 2 diabetes and prevalence of metabolic syndrome in adult Asian Indians. *J. Cardiovasc. Dis. Res*. 2012. 3(2). 104-8. doi: 10.4103/0975-3583.95362.
13. Tripathy J.P., Thakur J.S., Jeet G., Chawla S., Jain S., Pal A. et al. Prevalence and risk factors of diabetes in a large community-based study in North India: results from a STEPS survey in Punjab, India. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2017. 9. 8. doi: 10.1186/s13098-017-0207-3.
14. Fryar C.D., Carroll M.D., Gu Q., Afful J., Ogden C.L. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2015–2018. *Vital Health Stat*. 3. 2021. 36. 1-44. PMID: 33541517.
15. Sarkar D., Latif S.A., Uddin M.M., Aich J., Sutradhar S.R., Ferdousi S. et al. Studies on serum lipid profile in hypertensive patient. *Mymensingh Med. J*. 2007. 16(1). 70-6. doi: 10.3329/mmj.v16i1.252. PMID: 17344784.
16. Nigam P.K. Serum Lipid Profile: Fasting or Non-fasting? *Indian J. Clin. Biochem*. 2011. 26(1). 96-7. doi: 10.1007/s12291-010-0095-x.

17. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M., Kannel W.B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008. 117(6). 743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.

18. Wilson P.W., Meigs J.B., Sullivan L., Fox C.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch. Intern. Med.* 2007. 167(10). 1068-74. doi: 10.1001/archinte.167.10.1068.

19. Chodick G., Elchalal U., Sella T., Heymann A.D., Porath A., Kokia E., Shalev V. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2010. 27(7). 779-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02995.x.

20. Beulens J., Rutters F., Rydén L., Schnell O., Mellbin L., Hart H.E., Vos R.C. Risk and management of pre-diabetes. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. 26 (Suppl. 2). 47-54. doi: 10.1177/2047487319880041. PMID: 31766914.

21. Asha Shrivastava, Namit Garg, Rashmi Dave. HbA1c: Future Diabetic and Cardiovascular Risk in First Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus. *IJBAP*. 2013. 2(1). 79-82. DOI: 10.5281/zenodo.4483066.

22. Bisht Inderamohan, Dhanda Saurabh, Chauhan Suman, Yadav Rajinder, Yadav Suman. Prevalence of prediabetes in apparently healthy population of Tehsil Kangra and adjoining areas. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2018. 5. 4916. Doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20184596.

23. Bhalerao Sanjay, Somannavar Manjunath, Vernekar Sunil, Rajashree R., Shivaprasad Goudar. Risk factors for type 2 diabetes

mellitus in rural population of North Karnataka: A community-based cross-sectional study. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*. 2014. 3(1). 1-14.

24. Ramaswamy G., Chinnakali P., Selvaraju S., Nair D., Thekkur P., Selvaraj K. et al. High prevalence of prediabetes among the family members of individuals with diabetes. Findings from targeted screening program from south India. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019. 13(1). 866-872. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.001.

25. Maddatu J., Anderson-Baucum E., Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl. Res.* 2017 Jun. 184. 101-107. doi: 10.1016/j.trsl.2017.02.004.

26. Campagna D., Alamo A., Di Pino A., Russo C., Calogero A.E., Purrello F., Polosa R. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. 11. 85. doi: 10.1186/s13098-019-0482-2.

27. Cai X., Chen Y., Yang W., Gao X., Han X., Ji L. The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018. 62(2). 299-306. doi: 10.1007/s12020-018-1697-y.

28. Yuan S., Xue H.L., Yu H.J., Huang Y., Tang B.W., Yang X.H. et al. Cigarette smoking as a risk factor for type 2 diabetes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Public Health (Oxf.)*. 2019. 41(2). e169-e176. doi: 10.1093/pubmed/fdy106. PMID: 29901755.

Received 24.06.2022

Revised 27.07.2022

Accepted 07.08.2022 ■

Information about authors

Neeta Kumari, Assistant Professor, Department of Physiology, S.M.M.H. Medical College, Saharanpur, C.C.S. University, Meerut, India; e-mail: neeta771@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4875-6398>
Deepak Kumar Verma, Assistant Professor, Department of pharmacology, S.M.M.H. Medical College, Saharanpur, C.C.S. University, Meerut, India; e-mail: dkvrkv@gmail.com
B.K. Binawara, Senior Professor, Department of Physiology, S.P Medical College, Rajasthan University of Health, Jaipur, India; e-mail: dr_binawara@yahoo.com

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.

Neeta Kumari¹, Deepak Kumar Verma², B.K. Binawara³

¹ Department of Physiology, S.M.M.H. Medical College, Saharanpur, C.C.S. University, Meerut, India

² Department of Pharmacology, S.M.M.H. Medical College, Saharanpur, C.C.S. University, Meerut, India

³ Department of Physiology, S.P. Medical College, Rajasthan University of Health, Jaipur, India

Оцінка 10-річного серцево-судинного ризику і 8-річного ризику цукрового діабету з використанням Фремінгемської шкали в осіб із предіабетом

Резюме. Актуальність. Предіабет — це стан, що характеризується порушенням глікемії натще або порушенням толерантності до глюкози. Предіабет сприяє підвищенню ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. Різноманітні фактори ризику є причиною прогресування серцево-судинних захворювань і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в осіб із предіабетом. **Мета дослідження:** визначення 10-річного серцево-судинного ризику і 8-річного ризику ЦД за допомогою Фремінгемської шкали в осіб із предіабетом. **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження було проведено на кафедрі фізіології Медичного коледжу та Університетської лікарні у співпраці з діабетичним дослідницьким центром. Особи з предіабетом були ідентифіковані серед родичів першого ступеня пацієнтів із ЦД 2-го типу, зареєстрованих у дослідницькому центрі діабету. Особи з предіабетом (порушенням рівня глікемії натще, ПГН) були ідентифіковані на основі рівня глюкози в крові натще від 100 до 125 мг/дл і глікованого гемоглобіну HbA1c від 5,7 до 6,4 % згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації. Послідовний відбір проб проводився доти, доки розмір вибірки не став відповідати критеріям дослідження. До дослідження були включені суб'єкти вікової

групи 20–74 роки, які мали ПГН від 100–125 мг/дл, HbA1c від 5,7 до 6,4 % і дали інформовану письмову згоду. Програма Pre-structured Performa використовувалася для збору загальної інформації, соціально-демографічної інформації, базових характеристик, особистих звичок, біохімічного аналізу й параметрів крові. 10-річний ризик розвитку серцево-судинних захворювань і 8-річний ризик розвитку цукрового діабету оцінювали за допомогою Фремінгемської шкали. **Результати.** Вік, професія, індекс маси тіла, дієта, куріння, алкоголь, вісцеральне ожиріння та сімейний анамнез цукрового діабету були вірогідно пов'язані з поширеністю цукрового діабету 2-го типу й предіабету, тоді як стать і грамотність — ні. **Висновки.** У цьому дослідженні було виявлено, що похилий вік, професійні зміни, індекс маси тіла, куріння, ожиріння, недостатня фізична активність, підвищений артеріальний тиск і сімейний анамнез діабету були значною мірою пов'язані з майбутнім ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань серед пацієнтів із предіабетом.

Ключові слова: предіабет; серцево-судинні захворювання; цукровий діабет 2-го типу; фактори ризику; Фремінгемська шкала

УДК 613.71:616.12-008.331.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1183>

Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Рековець О.Л.

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Стрес та артеріальна гіпертензія: С- і Н-тип артеріальної гіпертензії і причини резистентності

Резюме. Актуальність. Неконтрольований артеріальний тиск (АТ), особливо на фоні стресу, пов'язаний з чотириразовим збільшенням ризику розвитку серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією (АГ), які досягли цільового рівня АТ. **Мета дослідження:** оцінити механізми впливу стресу на розвиток артеріальної гіпертензії, типів артеріальної гіпертензії і резистентності. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 1146 пацієнтів з резистентною АГ, які приймали 3 і більше антигіпертензивних препарати і лікувалися у відділенні вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Рівень офісного АТ при надходженні у відділення при прийомі трьох і більше антигіпертензивних препаратів становив: систолічного — $174,60 \pm 0,64$ мм рт.ст., діастолічного — $100,50 \pm 0,38$ мм рт.ст. Пацієнтам проводили наступні обстеження: вимірювання офісного АТ, добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографічне дослідження, визначення нічного апное сну, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення рівнів тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, реніну крові, альдостерону крові та їх співвідношення, визначення метанефринів сечі, кортизолу. **Результати.** Серед пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією жінок було більше, ніж чоловіків — 62,7 % проти 36,7 % відповідно. У дослідженні пацієнтів з резистентною АГ, у яких не було досягнуто цільового рівня систолічного АТ, спостерігалися достовірно вищі показники АТ при надходженні в стаціонар. У них був достовірно вищий рівень кортизолу крові ($155,0 \pm 44,0$ нг/л проти $35,9 \pm 20,8$ нг/л, $p = 0,026$), вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка ($147,50 \pm 3,46$ г/м² проти $135,3 \pm 1,74$ г/м²), частіше відзначалося ожиріння (42,9 % проти 37,5 %). **Висновки.** Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією, які не досягли цільового рівня артеріального тиску, мали вищий рівень кортизолу й індекс маси міокарда лівого шлуночка порівняно з пацієнтами, у яких було досягнуто цільових рівнів артеріального тиску.

Ключові слова: симпатоадреналова система; стрес; артеріальна гіпертензія; резистентна гіпертензія; С- і Н-тип артеріальної гіпертензії

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) і пов'язані з нею ускладнення продовжують залишатися однією з основних проблем сучасної медицини. Це зумовлено декількома факторами: по-перше, високою поширеністю АГ, по-друге, труднощами в профілактиці й діагностиці ранніх стадій АГ, особливо серед молодих людей, по-третє, незважаючи на існування великої кількості ефективних засобів для зниження артеріаль-

ного тиску (АТ), існують перешкоди щодо досягнення цільового АТ, обумовлені низькою прихильністю до лікування, побічними ефектами антигіпертензивних препаратів та існуванням факторів навколишнього середовища, що потенціюють існування підвищеного АТ, серед них чи не перше місце посідає хронічний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві. Як правило, стресового впливу зазнає та частина населення, що є найбільш активною і працездатною.

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

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

Для кореспонденції: Рековець Оксана Леонідівна, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: recovets@ukr.net

For correspondence: O. Rekovets, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: recovets@ukr.net

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

Це зумовлює соціальну значимість вивчення проблеми зв'язку між АГ і стресом. Окрім того, останніми роками спостерігається відродження інтересу науковців до вивчення ролі центральної нервової системи (ЦНС) у виникненні АГ і її ускладнень із позицій новітніх даних фізіології, біохімії і генетики. Виявлено взаємодію між нервовими (симпатична нервова система (СНС)) і гуморальними (ренін-ангіотензинова система (РАС)) механізмами регуляції АТ при стресі. І хоча на даний момент немає сумнівів, що стрес у його різних варіаціях може призводити до транзиторного підвищення АТ [37, 38, 48], питання щодо того, чи може гострий стресорний подразник достатньої сили призвести до постійно підвищеного АТ (тобто до АГ), ще залишається предметом дискусій [26, 44, 60]. Невідомо також, якої саме природи подразник має бути, як довго він має діяти, щоб призвести до значних наслідків, як визначити саме його зв'язок із підвищенням АТ або ж як оцінити кількісно його силу [49, 51]. При цьому більшість дослідників погоджуються, що виникнення АГ «білого халата» й АГ «на робочому місці» пов'язане з активацією СНС.

Історичні аспекти формування теорії впливу стресу на серцево-судинну систему

Про зв'язок між серцем і емоціями знали ще з давніх часів. Так, в основі весільної церемонії, під час якої молодята обмінювалися каблучками, лежало вірування, що вена пальця, на який надівали каблучку, безпосередньо поєднується із серцем. У Римській імперії серце вважали центром емоцій, адже його активність змінюється у відповідь на якусь психологічну подію. У 1711 році S. Hales уперше продемонстрував зв'язок між емоціями і варіабельністю серцево-судинної системи за допомогою створеного ним манометра. Через 250 років Riva-Rocci повторив цей експеримент. Стало відомо: емоції збільшують АТ. У 1842 році Вальтер на жабах і в 1852 році Бернар на кролях продемонстрували, що артерії та артеріоли звужуються при стимуляції симпатичних нервів і розширюються при їх перерізанні. У 1871 році російським фізіологом Ф.В. Овсянниковим було відкрито судинний центр у довгастому мозку. Учення І.П. Павлова про вищу нервову діяльність, регулюючу роль кори головного мозку і теорія Г.Ф. Ланга про нейрогенну концепцію АГ були передумовами проведення багатьох досліджень з вивчення ролі нервової системи у формуванні підвищеного АТ і пошуків ефективних препаратів для лікування АГ. Сам же термін «стрес» у фізіологію і психологію було введено W. Cannon у його класичних роботах про реакцію «боротися або бігти». У 1936 році вийшла перша робота канадського фізіолога Г. Сельє про загальний адаптаційний синдром, який він згодом і почав називати стресом [63]. Г. Сельє вважав, що характер реагування на стрес визначається нервовою системою, а індикатором адекватної відповіді організму може бути рівень катехоламінів у головному мозку. У 90-х роках В. Folkow сформулював свою теорію стресу як причини виникнення стійкої АГ [18].

Що таке стрес і які механізми його дії на артеріальний тиск

Згідно з енциклопедичним визначенням, стрес (від англ. *stress* — тиск, навантаження, напруження, натиск, гніт) — це неспецифічна загальна реакція організму у відповідь на надмірне або патологічне подразнення (фізичне або психологічне), що проявляється надмірним напруженням реактивності (змінami гомеостазу і стану нервової системи) [23]. Згідно з іншим визначенням, стрес — це реакція організму на ситуації, у яких потрібна швидка мобілізація всіх сил організму. Виділяють позитивну (еустрес) і негативну (дистрес) форми стресу. Залежно від характеру фактора стрес може бути нервово-психічним, фізичним, тепловим, холодним тощо. Незалежно від причини зміни в організмі під впливом стресу мають загальні неспецифічні риси: активуються симпатoadреналова і ренін-ангіотензинова системи.

Еволюційно стрес виконував таке основне завдання — він захищав організм від знищення або ушкодження під час небезпеки. Він може виникати не тільки в людей, але й у тварин, у яких він перш за все пов'язаний з виживанням (швидко оцінити ситуацію і вступити у бій або ж утекти) і може вважатися адаптаційною реакцією. Окрім того, існують дані, що в людей позитивний стрес є необхідним для підвищення тону життя. До еустресу відносять фізичні тренування, збудження перед виступом або розв'язанням якоїсь проблеми, при отриманні позитивної інформації тощо. При цьому людина не перебуває в стані депресії або слабкості. Вона відчуває, що проблема є, але її можна вирішити. Під час позитивного стресу народжуються креативні рішення проблеми. Г. Сельє, один із засновників теорії стресу, говорив, що «стрес — це смак і аромат життя».

Із сучасної точки зору основними центрами, що беруть участь у регуляції АТ, є довгастий мозок, гіпоталамус і кора головного мозку. Негативні стресові ситуації та емоційні подразнення можуть порушувати діяльність кори головного мозку і центрів гіпоталамічної ділянки (як гіперактивувати, так і пригнічувати). Це призводить до ослаблення контролю з боку кори головного мозку, значного підвищення збудженості судинного центра в довгастому мозку і, відповідно, до порушення тону судин. Зв'язок довгастого мозку з іншими центрами нервової системи подано на рис. 1 [70].

У довгастому мозку локалізовані ростральна вентролатеральна ділянка (РВЛДМ), каудальна вентролатеральна ділянка (КВЛДМ), ядро самотнього шляху (*nucleus tractus solitarius*) і власне задне поле (*area postrema*). РВЛДМ підтримує постійний тону симпатичної нервової системи через прегангліонарні нейрони латеральної проміжної речовини грудного відділу спинного мозку (сегменти Th₁–L₂). У свою чергу, РВЛДМ перебуває під впливом латеральних парабрахіальних ядер, коловодопровідної сірої речовини, паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та інших центрів переднього мозку. Збільшення активності цих центрів призводить до підвищення симпатично-

го тону й АТ. РВЛДМ та інші ядра довгастого мозку регулюють вироблення деяких нейрогормонів гіпоталамусом, включно з аргінін-вазопресином. КВЛДМ пригнічує діяльність РВЛДМ за допомогою гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Окрім того, у регуляції АТ беруть участь й інші ядра й нейротрансмітерні системи (наприклад, голубувате місце — locus caeruleus) із нейронами, що продукують ГАМК. Вивчається значення таких медіаторів, як оксид азоту, ендогенні опіати й убаїн [24, 70].

Як уже зазначалося вище, надмірна активація або пригнічення кори головного мозку внаслідок дії (гострої або хронічної) психоемоційного збудника може зменшувати контролюючий вплив кори на судинний центр у довгастому мозку, що призводить до дисбалансу між симпатичною і парасимпатичною нервовими системами (рис. 2).

Існування такого дисбалансу, у свою чергу, веде до цілої низки негативних змін в організмі [27–29, 45]. Так, активація СНС стимулює вироблення й вивільнення реніну нирками. Збільшення концентрації катехоламінів крові, активація альфа-1- і бета-адренорецепторів призводить до збільшення тону артерій і частоти серцевих скорочень (ЧСС), що в поєднанні з високим реніном спричинює підвищення АТ. Окрім того, виникають метаболічні порушення, що сприяють виникненню дисфункції ендотелію. Існування тахікардії, за даними досліджень лабораторії Ann Arbor, тісно корелює з ознаками метаболічного синдрому (масою тіла, рівнем АТ, концентрацією холестерину, тригліцеридів, порушенням толерантності до глюкози й інсулінорезистентністю), що може свідчити про роль саме СНС у виникненні цих порушень [45]. Було також доведено, що інсулінорезистентність, яка

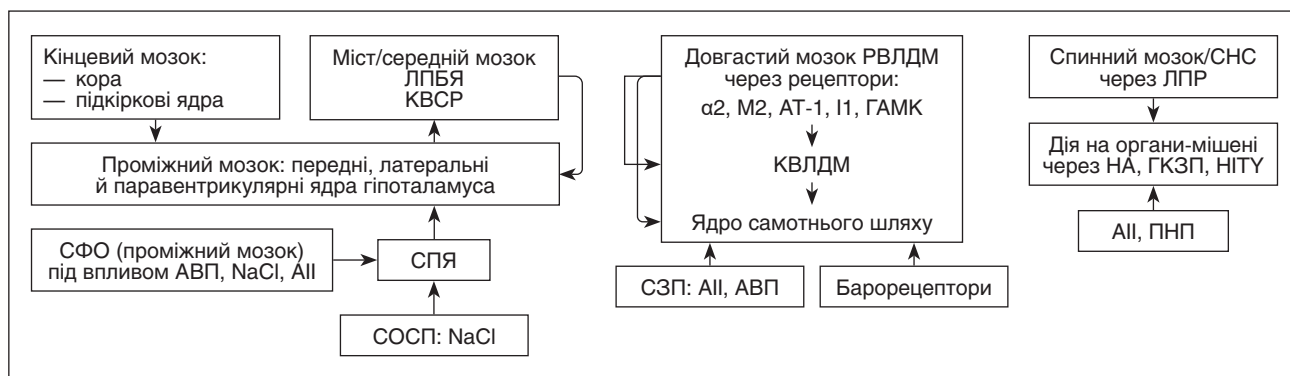


Рисунок 1. Зв'язок довгастого мозку з іншими центрами нервової системи (адаптовано за J.M. Wyss et al., 2001)

Примітки: ЛПБЯ — латеральні парабрахіальні ядра; КВСР — коловодопровідна сіра речовина; СФО — субфорнікальний орган; ГКЗП — ген-кальцитонін-зв'язуючий пептид; НІТУ — нейропептид Y; ПНП — передсердний натрійуретичний пептид; СОСП — судинний орган суміжної пластинки; СПЯ — серединне преоптичне ядро; РВЛДМ — ростральна вентролатеральна ділянка довгастого мозку; КВЛДМ — каудальна вентролатеральна ділянка довгастого мозку; ВЗП — власне заднє поле; ЛПР — латеральна проміжна речовина; ЛПБЯ — латеральні парабрахіальні ядра; АВП — аргінін-вазопресин; ГАМК — гамма-аміномасляна кислота; АІІ — ангіотензин ІІ; НА — норадреналін; NaCl — сіль.

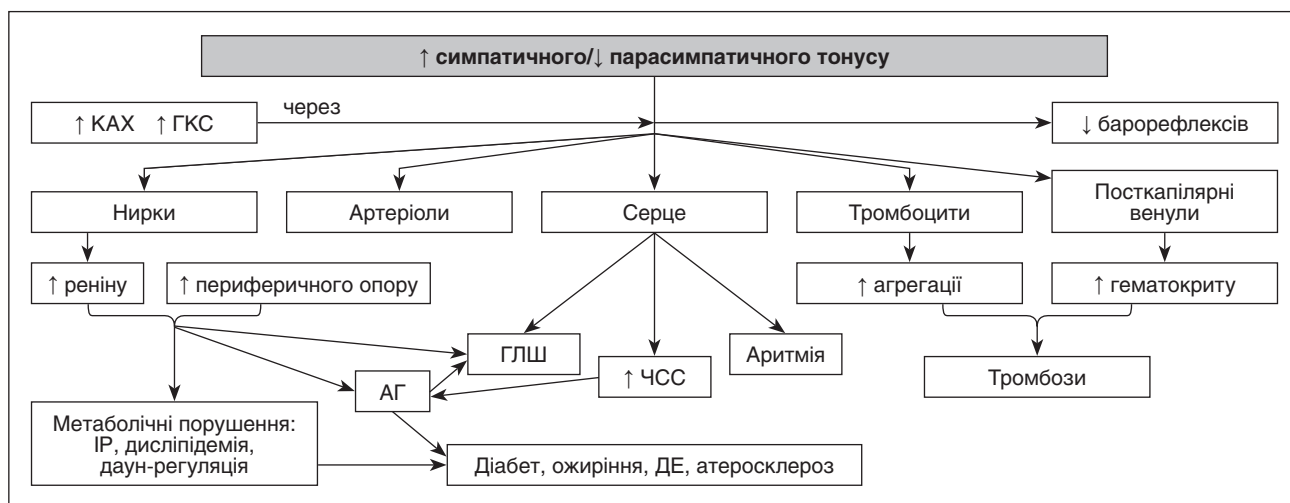


Рисунок 2. Механізм порушень, що виникають при підвищенні тону симпатичної нервової системи (адаптовано за S. Jullus et al., 1996, P. Palatini et al., 1997)

Примітки: ДЕ — дисфункція ендотелію; ЧСС — частота серцевих скорочень, ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка; ГКС — глюкокортикостероїди.

викликана гіперактивацією СНС, пов'язана зі стимуляцією бета-адренорецепторів і збільшенням, у свою чергу, відсотка швидко скорочуваних м'язів. Окрім того, периферичний вазоспазм погіршує метаболізм м'язів, і вони перестають добре засвоювати глюкозу. У подальшому на зміну функціональним змінам в артеріолах (спазму) приходять органічні зміни (гіаліноз), що підтримує існування стійкої АГ і може призводити до порушення функції органів-мішеней (наприклад, нефросклерозу). Паралельно йде процес органічних змін у серці: формування гіпертрофії лівого шлуночка й кардіофіброзу. Можливим стає виникнення аритмій та ішемії. Складаються умови для виникнення тромбозів (унаслідок підвищення агрегації тромбоцитів і гематокриту) і появи/прогресування атеросклерозу, збільшується жорсткість артерій.

У подальшому запускається цілий каскад механізмів, включно з активацією РАС. Так, симпатичний гіпертонус призводить до збільшення секреції реніну й утворення ангіотензину II. Ангіотензин II може прямо стимулювати СНС. Збільшення продукції ангіотензину II супроводжується збільшенням продукції норадреналіну в надниркових залозах. Окрім того, активація СНС сприяє вивільненню глюкокортикостероїдів і альдостерону, які підтримують підвищення АТ і знову стимулюють СНС. Порочне коло замикається.

Важливо відзначити, що взаємодія двох систем (СНС і РАС) при короткостроковій дії стресу сприяє активації компенсаторних механізмів, що направлені на подолання ситуації, яка склалася (наприклад, виконання надмірного фізичного навантаження). При позитивному стресі також відбувається активація цих систем, але, як правило, вона короткострокова. Так, у дослідженні А.Т. Elder із співавторами у здорових вболівальників на футбольному стадіоні спостерігалось значне підвищення АТ і ЧСС відразу після гола, забитого їх улюбленою командою, але вже за 20 хв показники поверталися до нормального рівня [12]. При хронічному же дистресі може відбуватися зрив адаптації і запускатися весь патологічний каскад, що проявляється довготривалим або стійким підвищенням АТ (АГ).

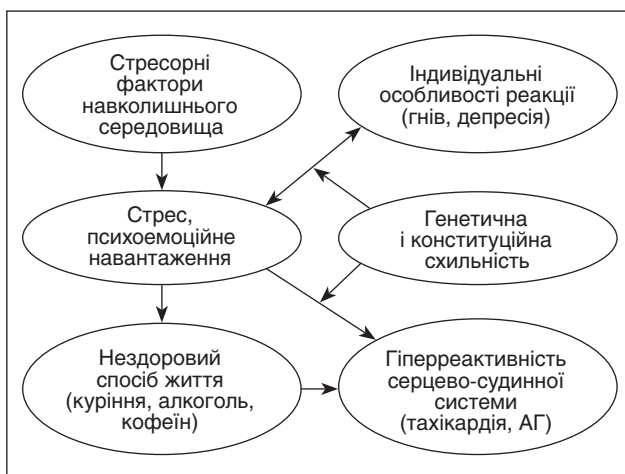


Рисунок 3. Взаємодії індивідуальних і зовнішніх факторів, які пов'язані з впливом психоемоційного навантаження на серцево-судинну систему

Значно підсилюють імовірність виникнення підвищення АТ на фоні стресу деякі супутні стани: робота на холоді, куріння, зловживання алкоголем, прийом стимулюючих речовин. В афроамериканців поряд зі стимуляцією симпатoadреналової системи може виникати ще й затримка натрію з водою, що додатково сприяє підвищенню АТ. Тому для того, щоб стрес призвів до виникнення стійкого підвищення АТ, необхідно, щоб поєдналися фактори навколишнього середовища, індивідуальні особливості людини (реакція у вигляді депресії або гніву), особливості серцево-судинної системи (в осіб похилого віку, із цукровим діабетом може бути зміненою реактивність судин) і людина мала генетичну схильність (рис. 3) [54].

Дані досліджень щодо існування зв'язку між стресом і формуванням артеріальної гіпертензії

Ідея про те, що есенціальна АГ може бути викликана стресом і, відповідно, належить до психосоматичних захворювань, належить Geisbock [20], хоча ще раніше російський учений Г.Ф. Ланг виклав свою теорію нейрогенної АГ і продемонстрував випадки гострого і хронічного підвищення АТ у блокадному Ленінграді. У 1993 році в дослідженні К.А. Matthews із співавторами було показано, що підвищена реактивність організму у відповідь на ментальний стрес-тест асоціюється з виявленням більш високого АТ через 6,5 року як у дорослих, так і у дітей [42]. У подальшому ще кілька досліджень підтвердили зв'язок між реакцією серцево-судинної системи на різні (фізичні навантаження, ментальний стрес-тест, робочий стрес) стресові подразники й підвищенням АТ у чоловіків середнього віку [14] та осіб різного віку, статі або соціально-економічного статусу [9], розвитком гіпертрофії лівого шлуночка в дітей (8–10 років) і підлітків (15–17 років) [4], виникненням АГ у чоловіків через 10 років [10] і через 20 років — у працівників компанії, що контролювала повітряний трафік [44]. Серед більше ніж 1000 учасників шотландського дослідження, яким проводили психологічне тестування, через 12 років АТ був вищим при початковій гіперреактивності [8].

З розвитком так званої медицини катастроф і телемедицини з'явилася можливість вивчати пряму дію важливого (що загрожує життю) стресорного фактора на реакцію організму. Так, G. Parati із співавторами продемонстрували прямий ефект стресу на рівень середньодобового АТ (збільшення на 20 % систолічного АТ (САТ), на 46 % — діастолічного АТ (ДАТ)) і ЧСС (збільшення на 79 %) під час землетрусу в Італії [46], що ще раз підтвердило існування кардіоваскулярної відповіді (стимуляції і серця і судин) на природний стресорний подразник, що опосередковується СНС. W. Gerin із співавторами опублікували дані щодо впливу іншого стресора (атака у Нью-Йорку 11 вересня 2001 року) на ступінь і тривалість підвищення АТ у людей з відомим діагнозом АГ або в тих, у яких цей діагноз підозрювався [21]. Це спостереження включало дані тих пацієнтів, які на момент терористичної атаки були учасниками дослідження з телемоніторингу АТ і визначення при-

хильності до лікування, що проводилося в чотирьох штатах США (Нью-Йорк і Вашингтон — близько до місця подій, Чикаго і Міссісіпі — на віддалі). Виявилось, що протягом наступних двох місяців АТ був значно вищим за рівень до подій 11 вересня, і це підвищення не було пов'язане із сезонними коливаннями (у холодний сезон АТ, як правило, підвищується). Значно більшим виявилось підвищення АТ у мешканців Вашингтона (8,67 мм рт.ст.) порівняно з Нью-Йорком (1,58 мм рт.ст.). Це дослідження W. Gergin із співавторами мало певні недоліки в дизайні: включало обмежене число учасників і було ретроспективним і короткостроковим. Але важливо, що результати підтримали гіпотезу про можливість стійкого підвищення АТ після дії життєзагрозливого стресорного фактора. Проте дані подібних досліджень не дозволяли говорити про те: 1) яким має бути (за силою, природою) подразник, щоб значно та надовго підвищився АТ; 2) які механізми включаються для того, щоб підтримувати високий АТ протягом тривалого часу, тобто навіть тоді, коли стресорний фактор уже не діє.

Особливо важливим для людського суспільства є визначення ролі так званого психологічного стресу, що, за Valloal and Gergin, визначається як «подія, яка змінює гомеостаз організму через відчуття загрози, не беручи до уваги потенційну фізичну шкоду» [32]. Тобто це такий стрес, що прямо не загрожує життю людини. Існують три рівні відповіді на стрес залежно від реактивності серцево-судинної системи: 1) когнітивно-емоційний рівень (беруть участь кортикальні й лімбічні структури, що знаходяться над гіпоталамусом), який є відповідальним за індивідуальні психологічні відмінності когнітивно-емоційної відповіді; 2) автономно-ендокринний рівень (беруть участь анатомічні структури, локалізовані в гіпоталамусі й стовбурі мозку), який сполучає інформацію, отриману з верхніх центрів, з ендокринними органами й автономною системою; 3) периферичний рівень, що відповідає за індивідуальну реактивність периферії (наприклад, структурні зміни в артеріях можуть змінювати відповідь на інформацію, що надходить із ЦНС).

Значна кількість експериментальних досліджень показала, що довготривале підвищення АТ може бути викликане різними стресорними агентами, які діють на будь-який з указаних вище рівнів. Двадцять років тому Björn Folkow, базуючись на даних експериментів із тваринами [18], сформулював свою теорію формування стійкої АГ на фоні хронічного стресу, згідно з якою повторна симпатична стимуляція, що підвищує транзиторно АТ, ЧСС і серцевий викид, призводить до структурної адаптації судин і серця. Виникає судинна гіпертрофія, що, у свою чергу, призводить до виникнення диспропорції між ступенем підвищення АТ і силою стресорного стимулу, що викликає ще більше судинне ремоделювання (порочне коло) і врешті-решт веде до підвищення судинного опору і трансформації транзиторного підвищення АТ у стійку АГ. Окрім того, про те, що стрес веде до гіпертензії, свідчать і інші дані: 1) при АГ наявна постійна активація СНС [13, 71]; 2) супрабульбарні нейрони довгастого мозку є акти-

вованими при АГ [11, 17]; 3) збільшується виділення норадреналіну в симпатичних нервах гіпертензивних пацієнтів [25, 59, 68]. Проте більшість експертів погоджуються з думкою, що немає переконливих даних, що саме емоційний стрес, а не стани, пов'язані з ним (порушення сну, зловживання алкоголем і сіллю, переїдання), призводить до стійкого підвищення АТ. Окремі клінічні, епідеміологічні й лабораторні дослідження продемонстрували значення психологічних факторів і поведінки людини в патогенезі. Але досі не виділено так званої типової поведінки гіпертензивного пацієнта. Як правило, люди з АГ субнормально сприймають позитивні й негативні подразники [22, 52], особливо коли вивчення реакції людей проводиться короткостроково. Тому важливо проводити подібні дослідження протягом довготривалого періоду. У цьому плані цікавими є дані спостереження М. Тіміо зі співавторами, у якому було показано, що в служниць закритого монастиря в Umbria не відбувалося підвищення АТ із віком [67]. Також важливими є дані популяційного дослідження, в якому показано підвищення АТ у людей відразу після міграції [57].

На жаль, і теорія В. Folkow, і дані вказаних вище досліджень щодо ролі стресу в підвищенні АТ залишили деякі питання без відповіді. Наприклад, чому в одних людей психологічний стрес призводить до виникнення такого порочного кола, а в інших — ні? Чи всі люди, у яких виникла АГ, характеризуються порушенням автономних і гуморальних механізмів, пов'язаних з регуляцією роботи кардіоваскулярної системи? Чи у всіх людей ослаблення кортикальної і лімбічної емоційної відповіді неодмінно призводить до неналежної відповіді СНС? Чи існують якісь генетичні детермінанти формування такого порочного кола? Чи існує можливість прослідкувати прогіпертензивні механізми через вивчення передачі імпульсу від одного трансмітера до іншого на рівні головного мозку, включаючи системи вироблення серотоніну, ацетилхоліну, опіюїдні механізми або субстанцію Р [5, 6, 43, 69]? Чи в усіх пацієнтів з АГ, що виникла на фоні стресу, також змінюється функція інших органів, які беруть участь у регуляції АТ (наприклад, нирки), так, як це відбувається у спонтанно гіпертензивних щурів, яких часто використовують як модель есенціальної АГ [58]? Якщо катехоламінам (норадреналіну, адреналіну) відводиться основна роль у патогенезі підвищення АТ при стресі (їх називають гормонами стресу), то чому в людей із панічними розладами (класична модель хронічного стресу), незважаючи на підвищений рівень норадреналіну в симпатичних нервах, не формується постійно підвищений АТ?

Відповіді на ці запитання дискутуються з певною періодичністю протягом багатьох років. Але однозначних тверджень немає. Одним з можливих пояснень цього може бути високий рівень складності механізмів формування АГ і методологічні проблеми. Так, часто дуже складно відрізнити емоцію від простої реакції, неможливо виявити наслідування інформації та її передачу в нервовій системі, складно передбачити взаємодію між генетичною складовою і навколишнім середовищем. Окрім того, останніми роками мало уваги при-

ділялося інтеграції психосоматичних і фізіологічних підходів, що допомогло б відповісти на частину поставлених запитань, а замість того вивчалися молекулярні й клітинні механізми, що не виражають емоцій.

До методологічних проблем відносять труднощі, пов'язані з кількісним визначенням дії стресу на серцево-судинну систему. Так, у лабораторних умовах часто застосовують подразники, які, за визначенням дослідників, можуть зустрічатися в повсякденній діяльності людини [38]. Як правило, це тест з ізометричним навантаженням (30 % від максимального) протягом 90 с, холодний тест (занурення руки у крижану воду на 60 с), ментальний арифметичний тест (виконання різних арифметичних (числових) задач за обмежений час), дзеркальне малювання (малювання геометричних фігур так, як вони відбиваються в дзеркалі), кольоровий тест Stroop (за допомогою комп'ютерної програми людині пропонують підібрати відповідний колір для об'єкта, при цьому створюються візуальні й осциляційні перешкоди) і тест із публічним виступом. Підвищення АТ реєструється за допомогою різних систем (наприклад, Finapres (Finapres Medical Systems, Arnhem, Нідерланди) або the Task Force Monitor (CNSystem, Graz, Австрія)), що мають визначену точність. Усі вони працюють за принципом «від удару до удару» (beat-by-beat), є неінвазивними й дозволяють оцінити зміни АТ як під час тесту, так і після [47]. Проте проведення цих тестів не дозволяє говорити про вплив саме стресорних подразників, з якими людина зустрічається в реальному житті. Навіть одна й та сама людина може відповідати гіперреактивно на одні тести й гіпореактивно — на інші [49, 50]. Технічні засоби, які працюють за принципом «від удару до удару», мають погану відтворюваність (коефіцієнт варіації досягає 15–33 %) [50]. Окрім того, слід враховувати, що подібні тести проводяться в лабораторії за участю сторонніх людей (дослідників), що само по собі може викликати занепокоєність пацієнтів (ефект «білого халата»). У таких випадках видається значно простішим вивчати вплив стресорних подразників на рівень АТ і ЧСС у реальному житті людей (у тому числі на роботі) за допомогою методу амбулаторного добового моніторингу [35]. Саме за допомогою даного методу і було виділено варіанти стрес-індукованої АГ.

Варіанти стрес-індукованої артеріальної гіпертензії

Під терміном «стрес-індукована АГ» розуміють гостре, як правило, транзиторне й лабільне підвищення АТ під впливом психосоціальних факторів. Вона може виникати і в людей із нормальним АТ, і в тих, хто страждає від АГ. Найбільш відомими варіантами такої АГ є АГ «білого халата» і АГ «на робочому місці». У літературі є більш-менш достатня кількість даних щодо прогнозу при цих варіантах, але проблема необхідності та засобу лікування залишається ще на етапі вивчення.

АГ «білого халата» — це варіант стрес-індукованої АГ, який визнається майже усіма експертами [39]. Згідно з визначенням, що подане в рекомендаціях Єв-

ропейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2013, це стан, при якому АТ підвищується в кабінеті лікаря (у тому числі і при повторних відвідуваннях) і нормалізується поза кабінетом. При амбулаторному моніторингу або домашньому самомоніторингу АТ показники в межах норми. Згідно з даними чотирьох популяційних досліджень, загальна поширеність АГ «білого халата» в середньому становить 13 % (діапазон 9–16 %), а серед хворих на АГ, які взяли участь у дослідженнях, — близько 32 % (діапазон 25–46 %) [15]. Фактори, пов'язані з підвищеною поширеністю АГ «білого халата»: вік, жіноча стать і статус некурця. Поширеність менша у випадку ураження органів-мішеней, або коли значення офісного АТ базуються на повторних вимірюваннях, або при вимірюванні медичною сестрою чи іншим медичним працівником, але не лікарем [7, 64]. Поширеність також пов'язана з рівнем офісного АТ. Наприклад, частота випадків АГ «білого халата» становить приблизно 55 % при 1-му ступені і лише 10 % — при 3-му ступені підвищення АТ [64]. Ураження органів-мішеней при АГ «білого халата», як правило, не зустрічається, і прогноз перебігу сприятливий [19, 56]. Питання щодо того, чи можна осіб з АГ «білого халата» віднести до групи осіб з істинно нормальним АТ, залишається відкритим, оскільки в деяких дослідженнях було виявлено, що довгостроковий серцево-судинний ризик цього стану є проміжним між такими для стійкої гіпертензії та істинної нормотензії [36]. У той же час, за даними метааналізів, АГ «білого халата» та істинна нормотензія при стандартизації за віком, статтю та іншими коваріантами істотно не відрізнялися за прогнозом [15, 19, 56]. Існує можливість того, що, оскільки пацієнти з АГ «білого халата» нерідко отримують лікування, зниження клінічного АТ веде до зниження частоти серцево-судинних подій [56]. Окрім того, є додаткові дані, значення яких ще обговорюється. Так, порівняно з особами з істинною нормотензією, рівень позаофісного АТ, як правило, вищий [15, 36], безсимптомне ураження органів, таке як гіпертрофія лівого шлуночка, зустрічається частіше [62], часто виявляються інші метаболічні фактори ризику та існує підвищений довгостроковий ризик виникнення цукрового діабету й стійкої АГ [33, 34]. У зв'язку з цим рекомендується підтвердження діагнозу АГ «білого халата» протягом 3–6 місяців з подальшим ретельним наглядом. Якщо діагноз АГ «білого халата» підтверджено, то немає потреби в призначенні медикаментозної антигіпертензивної терапії, але можна рекомендувати немедикаментозні методи лікування.

Під терміном «артеріальна гіпертензія на робочому місці» розуміють підвищення АТ протягом робочих часів порівняно з рівнем АТ у періоди відпочинку й у вихідні дні. На рис. 4 наведені дані добового моніторингу АТ, що проводилося одним із провідних експертів Британського товариства гіпертензії. Як видно з рис. 4, під час роботи (засідання наукового комітету, читання лекцій) спостерігалось суттєве підвищення АТ з наступним його зниженням у вечірні часи. Це типовий приклад АГ «на робочому місці».

Існує чимало досліджень, у яких виявлено зв'язок між інтенсивністю психічного напруження на роботі й АГ (табл. 1).

Так, у працівників із психосоматичним стресом на роботі АГ реєструється в 3 рази частіше [53–55]. За даними T.G. Pickering із співавторами, наявність психоемоційного напруження на роботі тісно корелює з появою ураження органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка) і виникненням ішемічної хвороби серця. P. Schnall зі співавторами і K. Steenland зі співавторами у своїх роботах звернули увагу на те, що напруження під час роботи (job strain), яке визначалося як співвідношення «ступінь необхідності виконання роботи/ступінь можливостей і бажання виконати цю роботу» (робочий контроль), також сприяє підвищенню АТ [61, 65]. У дослідженні Steptoe і Willemsen підтвердився лише зв'язок між рівнем АТ і ступенем можливості виконання роботи (робочим контролем), а не ступенем необхідності її зробити [66]. Окрім того, було виявлено, що відчуття хронічного стресу на роботі також сприяє існуванню підвищеного АТ як у робочі години, так і ввечері. Високий соціально-економічний статус порівняно з низьким в учасників дослідження асоціювався з більшим впливом стресу. Автори пояснювали це більшим ступенем відповідальності за виконання роботи і низьким — у зв'язку з цим робочим контролем.

Вивчення специфічних патофізіологічних механізмів АГ «на робочому місці» показало, що при активному стереотипному навантаженні відбувається активація бета-адренорецепторів, що супроводжується збільшенням серцевого викиду, ЧСС, порушенням функції розслаблення серця, дилатацією судин скелетних м'язів. Зазвичай, як указувалося вище, такий стан виникає у тварин, коли вони мають вирішувати, чи боротися, чи втікати, тобто це захисна реакція. Якщо подібна стимуляція повторюється, то у тварин вона може призвести до гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Така реакція називається реакцією поразки. У людей же виникає відчуття розча-



Рисунок 4. Дані добового моніторингу артеріального тиску в людини з артеріальною гіпертензією «на робочому місці»

рування, невпевненості, слабкості. При цьому починає вже переважати альфа-адренергічна стимуляція, що й веде до вазоконстрикції, підвищення периферичного опору й виникнення АГ [31].

За даними R.A. Karasek, найбільшому ризику виникнення стресу на роботі підлягають люди, до яких виставляються високі вимоги без права приймати рішення [30]. Це робітники на конвеєрах, офіціанти, медичні сестри, службовці середньої ланки (вони відчувають тиск як із боку начальства, так і з боку підлеглих) тощо. За даними S.V. Manuck, надмірне підвищення АТ у відповідь на стрес спостерігається у 25 % людей [40]. Найчастіше воно зустрічається в чоловіків. Величина підвищення АТ і тривалість його існування (відновлення) також є більшою в чоловіків. Ця статеві різниця значно збільшується, якщо жінка знаходиться в періоді збереженого менструального циклу, що характеризується збільшеним рівнем естрогенів. Можливо, що саме естрогени відіграють стресс-протективну роль у жінок.

Таблиця 1. Основні дослідження з проблеми АГ «на робочому місці» та їх результати

Проблема/група спостереження	Основні результати	Автори
Порівняння поширеності АГ при офісному вимірюванні та АМАТ у колективі компанії «Фольксваген»	У 19 % осіб з нормальним офісним АТ виявлено АГ при АМАТ	Stork J., Schrader J., Labrot B. et al., 1992
Людам з нормальним офісним АТ проводили АМАТ	У 20 % чоловіків виявлена АГ	Nuring R., Stork J., Schrader J., 1992
Порівняння (n = 264) рівня АТ у людей зі звичайним і високим психоемоційним навантаженням	Більш високий рівень АТ при високому навантаженні	Schnall P.L., Schwartz J.E., Landsbergis P.A. et al., 1992
Анкетування та вимірювання САТ залежно від психоемоційного навантаження (n = 292)	У групі з високим навантаженням і нормальним початковим САТ через 3 і 6 років спостерігалось його підвищення на 6,2 і 7,2 мм рт.ст.	Pickering T.G., 1995
Проспективне когортне дослідження з оцінки ризику ІХС залежно від психоемоційного навантаження Whitehall II	Існує залежність ризику ІХС від психоментального навантаження	Bosma H., Marmot M.G., Hemingway H. et al., 1997

Примітки: АМАТ — амбулаторне моніторування артеріального тиску; ІХС — ішемічна хвороба серця.

Як правило, виявити АГ «на робочому місці» досить легко: під час робочого дня слід виміряти АГ звичайним способом, що роблять дуже рідко. При цьому часто підвищений АТ на роботі сприймається як норма. Якщо це підвищення зустрічається дуже рідко, то таку реакцію дійсно можна вважати нормальною. Але в людей, які перебувають під впливом хронічних психоемоційних навантажень, необхідно проводити додаткові дослідження — добуве моніторування АТ і/або домашнє самомоніторування (з вимірюванням АТ у робочі години, вільний час, у вихідні). Як правило, за наявності АГ «на робочому місці» виявляється підвищений денний АТ (> 135/85 мм рт.ст.) і нормальний рівень нічного АТ. Середньодобовий АТ також може бути підвищеним. Проведення моніторування у вихідний день демонструє зниження денного АТ. Якщо різниця між денним АТ в робочий день і денним АТ у вихідний день перевищує 6 мм рт.ст. для систолічного АТ і 3 мм рт.ст. для діастолічного АТ, то це може свідчити про наявність АГ «на робочому місці» [1]. При виявленні АГ «на робочому місці» необхідно провести додаткові дослідження, як для пацієнта з АГ, згідно з чинними положеннями (в Україні це Уніфікований клінічний протокол з діагностики та лікування АГ) і провести стратифікацію кардіоваскулярного ризику [3]. При високому/дуже високому ризику призначається медикаментозне антигіпертензивне лікування згідно з чинними рекомендаціями. В іншому випадку проводиться корекція всіх інших факторів ризику, і обов'язковим є немедикаментозне лікування з включенням програм щодо профілактики й зняття стресу, оптимізація організації роботи. Обов'язковим є також повторне обстеження пацієнта через 3–6 місяців після корекції факторів ризику і немедикаментозної терапії. При збереженні підвищеного рівня АТ (особливо коли підвищеним є середньодобовий АТ і відсоток підвищених показників становить > 25–30 %) вирішується питання про призначення медикаментозної терапії [72–91].

Отже, хронічний стрес на робочому місці може асоціюватися з підвищенням АТ. Проте дані вищезгаданих досліджень не дали відповідь на запитання, чи саме робоче напруження (або низький робочий контроль), а не інші фактори, в подальшому призводять до формування стійкої есенціальної АГ. Чи може напруження на роботі незалежно від інших факторів збільшувати кардіоваскулярний ризик (тобто належати до класичних факторів ризику)? Тим більше що в недавньому спостереженні російських учених, у якому порівнювали поширення АГ серед людей різних професій, не було відмічено різниці залежно від характеру трудової діяльності [2]. А у французькому дослідженні J.P. Fauvel із співавторами на відміну інших приведених вище спостережень не знайдено якогось зв'язку між інтенсивністю трудової діяльності та 5-річною ймовірністю виникнення АГ або ж підвищенням АТ [16]. У Фремінгемському дослідженні єдиним психогенним фактором, який збільшував ймовірність виникнення АГ, було відчуття тривоги, та й то тільки в чоловіків (а не жінок) віком від 45 до 49 років [41].

Причинами резистентної АГ можуть бути такі причини, як фактори способу життя, (що є основними в діагностиці С-типу артеріальної гіпертензії), такі як ожиріння або значне збільшення маси тіла, надмірне споживання алкоголю і натрію; вживання вазопресорів або натрійзатримувальних речовин, препаратів, призначених для інших станів, крім АГ, деяких засобів рослинного походження (кокаїн, анаболічні стероїди тощо); обструктивне апное сну (як правило, пов'язане з ожирінням); невиявлені форми вторинної АГ; виражене ураження органів-мішеней, зумовлене АГ, зокрема хронічною хворобою нирок (ХХН), або підвищення жорсткості великих артерій.

Резистентна АГ пов'язана із старшим віком (особливо > 75 років), чоловічою статтю, негроїдною расою, вищим початковим рівнем АТ на час діагностики АГ, більш високими цифрами АТ, які виявляються протягом життя пацієнта, частими амбулаторними візитами, ожирінням, цукровим діабетом, атеросклеротичним захворюванням та ураженням органів-мішеней, зумовленими АГ, ХХН і рівнем коронарного ризику протягом 10 років за Фремінгемською шкалою > 20 %.

Ми провели дослідження пацієнтів із резистентною гіпертензією. **Мета:** оцінити механізми впливу стресу на розвиток артеріальної гіпертензії, типів артеріальної гіпертензії і резистентність.

Матеріали та методи

У дослідження пацієнтів у відділі вторинних і легневих гіпертензій було включено 1146 пацієнтів із резистентною АГ, які приймали 3 і більше антигіпертензивних препарати і лікувалися в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Рівень офісного АТ при надходженні у відділення при прийомі 3 і більше антигіпертензивних препаратів становив: САТ — $174,60 \pm 0,64$ мм рт.ст., ДАТ — $100,50 \pm 0,38$ мм рт.ст. Пацієнтам проводили наступні обстеження: вимірювання офісного АТ, добуве моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографічне дослідження, вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі й центрального артеріального тиску, визначення нічного апное сну, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення рівнів тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, реніну крові, альдостерону крові та їх співвідношення, визначення метанефринів сечі, кортизолу. Початкова характеристика хворих подана в табл. 2.

Дослідження повністю відповідало стандартам, описаним у Гельсінській декларації прав людини 1975 року (з поправками 2008 року). Учасники заповнили й підписали письмову інформовану згоду перед добровільною реєстрацією в дослідженні, яке схвалено комітетом з біоетики (протокол № 3 від 03.11.2020).

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 21.0. До-

стовірність різниці середніх між групами визначалася методом незалежного t-тесту для середніх. Порівняння динаміки показників на етапах лікування проводили за допомогою парного двовибіркового t-тесту для середніх. Кореляційний аналіз проводили після визначення характеру розподілу за Spearman.

Результати

Серед пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією жінок було більше, ніж чоловіків — 62,7 % проти 36,7 % відповідно. У дослідженні пацієнтів із резистентною АГ, у яких не було досягнуто цільового рівня САТ, спостерігались достовірно вищі показники АТ при надходженні в стаціонар. У них був достовірно вищий рівень кортизолу крові ($155,0 \pm 44,0$ нг/л проти $35,9 \pm 20,8$ нг/л, $p = 0,026$), вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка ($147,5 \pm 3,46$ проти $135,3 \pm 1,74$ г/м²), частіше відзначалося ожиріння (42,9 % проти 37,5 %) [94].

Попередні дослідження показали, що ожиріння пов'язане з резистентною АГ [20]. Крім того, інші дослідження показали, що цукровий діабет пов'язаний із резистентною АГ [25, 33,]. Дослідження показують, що резистентна АГ пов'язана із збільшенням віку, жіночою статтю, негроїдною расою, наявністю цукрового діабету, ожиріння, хронічних захворювань нирок і гіпертрофією лівого шлуночка [17–19, 21, 26, 29]. Раннє виявлення резистентної АГ, агресивна терапія можуть зменшити як серцево-судинну захворюваність, так і смертність. Проте точна поширеність резистентної АГ невідома через відмінності в її визначенні й різноманітність місць проведення дослідження [42, 43].

Підвищений АТ є одним з найважливіших факторів ризику розвитку інсульту [3, 5, 40], а неконтрольована АГ збільшує цей ризик [22]. Поширеність АГ в азіатських країнах майже така ж, як і в більшості розвинених країн, але порівняно з розвиненими країнами пацієнтів, які мають неконтрольовану АГ, в Азії більше [48]. Так, у розвинених країнах рівень контролю АТ становить близько 52–60 %, але, наприклад, у Малайзії цей показник становить 26 % [8, 15, 23, 30, 48]. В Україні контроль АТ у міській популяції становить 14 %, у сільській популяції — 8 % [1–3].

На сьогодні триває багато досліджень з вивчення генетичних аспектів стрес-індукованої артеріальної гіпертензії, включно з моделями на мишах [89–91].

Обговорення

На сьогодні існує два типи артеріальної гіпертензії: Н-тип, визначений як АГ, асоційована з підвищенням рівня гомоцистеїну, і С-тип АГ, при якому визначається підвищений рівень кортизолу крові (новий тип стресу), який може бути викликаний «нездоровим способом життя». Такий вид гіпертензії найчастіше зустрічається в молодому віці й сприяє розвитку ранніх гострих інфарктів міокарда, інсультів, гострої або хронічної серцевої недостатності, раптової серцевої смерті.

Останніми роками Н-тип АГ став гарячою темою досліджень у світі. Попередні дослідження показали, що АГ і гіпергомоцистеїнемія є двома найважливішими факторами ризику інсульту і пов'язані з розвитком

Таблиця 2. Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів (n = 1146)

Показник	Значення
Чоловіки, n (%)	423 (36,91)
Жінки, n (%)	723 (63,09)
Зріст, м	1,70 ± 0,01
Маса тіла, кг	87,70 ± 0,61
Вік, роки	57,90 ± 0,37
ІМТ, кг/м ²	31,00 ± 0,19
Офісний САТ при надходженні, мм рт.ст.	174,60 ± 0,64
Офісний ДАТ при надходженні, мм рт.ст.	100,50 ± 0,38
Офісний САТ при виписці, мм рт.ст.	131,30 ± 0,40
Офісний ДАТ при виписці, мм рт.ст.	80,10 ± 0,65
Індекс апное-гіпноное, подій/год (n = 75)	18,80 ± 2,11
Корінь аорти, см	3,40 ± 0,05
Ліве передсердя, см	3,90 ± 0,06
КСР, см	3,50 ± 0,08
КДР, см	5,50 ± 0,13
КСО, мл	48,30 ± 0,68
КДО, мл	126,30 ± 1,17
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,20 ± 0,01
Товщина задньої стінки, см	1,10 ± 0,01
ФВ, %	60,60 ± 0,23
ІММЛШ, г/м ²	138,20 ± 1,43
Калій, ммоль/л	5,10 ± 0,49
Натрій, ммоль/л	144,00 ± 0,30
Білірубін, мкмоль/л	14,10 ± 0,21
Креатинін, мкмоль/л	87,20 ± 0,58
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	82,70 ± 0,96
АЛТ, Од/л	47,50 ± 3,39
АСТ, Од/л	27,10 ± 0,71
Глюкоза натще, ммоль/л	6,00 ± 0,08
Сечова кислота, ммоль/л	336,20 ± 3,62
Трийодтиронін, мкОД/л	4,60 ± 1,16
Тироксин, мкОД/л	3,20 ± 0,67
Тиреотропний гормон, мкОД/л	2,20 ± 0,15
Метанефрини, мкг/24 год	124,50 ± 7,10
Ренін, нг/л	155,20 ± 79,73
Альдостерон, нг/л	29,40 ± 2,90
Альдостерон-ренінове співвідношення, ум.од.	3,30 ± 0,68
Кортизол, нг/л	108,00 ± 30,73
Холестерин, ммоль/л	5,50 ± 0,04
Тригліцериди, ммоль/л	1,60 ± 0,04
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,30 ± 0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,30 ± 0,07
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,70 ± 0,02
ІА, ум.од.	3,30 ± 0,07

Примітки: КСР — кінцево-систолический розмір; КДР — кінцево-діастолічний розмір; КСО — кінцево-систолический об'єм; КДО — кінцево-діастолічний об'єм; ФВ — фракція викиду; ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності.

повторних ішемічних інсультів. Так, Graham et al. встановили, що гіпергомоцистеїнемія та АГ мали синергічну дію у виникненні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, а частота серцево-судинних подій у пацієнтів із Н-типом АГ була приблизно у 5 разів більша, ніж у пацієнтів із високим артеріальним тиском без підвищеного рівня гомоцистеїну [92]. F. Zhou et al. виявили синергічний ефект АГ і гіпергомоцистеїнемії при повторному інсульті в осіб похилого віку [93]. У цьому дослідженні було встановлено, що Н-тип АГ був незалежним фактором ризику для розвитку повторних порушень мозкового кровообігу, що було пов'язано головним чином із суттєвим впливом АГ на виникнення повторного ішемічного порушення мозкового кровообігу.

С-тип АГ є результатом багатьох факторів, які пов'язані з «нездоровим способом життя» і включають ожиріння, синдром обструктивного апное сну (СОАС), надмірне споживання солі, паління. С-тип АГ діагностується за анамнезом життя пацієнта, його способу життя і рівня кортизолу в крові, слині, сечі, волоссі. Як боротися з С-типом АГ? Це як подвійний ефект вакцинації: лікування й запобігання АГ. Вплив на спосіб життя ще з дитячого й молодого віку, розвиток стратегій здорового харчування, фізичної культури виховання, що в кінцевому підсумку приведе до зменшення ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності.

Низка досліджень вказують на синдром обструктивного апное сну як на важливий фактор ризику розвитку резистентної АГ (РАГ), причому було показано зв'язок між тяжкістю СОАС і рівнем підйому АТ.

Головними патогенетичними механізмами, які пов'язують РАГ і СОАС, вважають такі:

— гіперальдостеронізм: РАГ високо корелює з гіперальдостеронізмом, який сприяє накопиченню рідини на внутрішній поверхні ший і таким чином може погіршувати перебіг СОАС;

— підвищення симпатичної активності, спричинене епізодами апное сну, яке зберігається навіть удень і супроводжується прискоренням ЧСС. Можливим механізмом цього є підвищення хеморецепторної активності, навіть під час нормоксії;

— інтермітуючі гіпоксії, спричинені СОАС, які супроводжуються вивільненням ендотеліну та інших вазоактивних речовин, що призводять до вазоконстрикції. Викликані гіпоксіями циклічні зміни рівня ендотеліну протягом ночі при СОАС призводять до розвитку РАГ.

РАГ у пацієнтів із СОАС є переважно систолічною і більш вираженою в нічний час, а пацієнти зі зменшенням нічного зниження АТ (добовий профіль non-dipper) частіше мають СОАС. Оскільки нічний САТ є найбільшим предиктором серцево-судинної захворюваності й смертності, ніж денний, нічні підвищення САТ при СОАС можуть долучатись до несприятливих впливів РАГ.

Залежно від дослідженої популяції і застосованих медичних критеріїв поширеність РАГ знаходиться в межах від 5 до 30 % від загальної популяції хворих з АГ. Так, у популяційному дослідженні, у якому взяли

участь понад 16 000 дорослих у США, поширеність РАГ становила 8,9 % серед осіб із АГ і 12,8 % серед осіб, які приймають антигіпертензивну терапію. Але справжня поширеність РАГ практично невідома через те, що значна частина резистентності АГ до медикаментозної терапії виникає через неприхильність або неадекватне лікування хворих.

Обмеження дослідження. Дослідження було одноцентровим. Також не проводилося порівняння змін рівня кортизолу в динаміці лікування.

Висновки

1. З огляду на вищевикладене можна констатувати, що АГ є патологічним станом з різними механізмами виникнення. Підвищення АТ відбувається за участю центральної і периферичної нервової системи на різних рівнях. Активація симпатоадреналової системи під впливом емоційного стресу призводить до збільшення рівня АТ.

2. Результати багатьох досліджень протягом останніх років демонструють, що, можливо, ступінь і тривалість саме стресорної активації цієї системи, які, у свою чергу, залежать від багатьох інших факторів (умов навколишнього середовища, генетичної і конституційної схильності, індивідуальних особливостей психічної реакції, наявності супутніх захворювань або метаболічних розладів), пов'язані з виникненням АГ.

3. Наявна достатня кількість свідчень, що психоемоційне навантаження є причиною АГ «білого халата» та АГ «на робочому місці».

4. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією, що не досягли цільового рівня артеріального тиску, мають вищий рівень кортизолу й індекс маси міокарда лівого шлуночка порівняно з пацієнтами, у яких було досягнення цільових рівнів артеріального тиску.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні на різних категоріях пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією і коморбідною патологією з метою довгострокових прогнозів і проведення подальших багатоцентрових досліджень із відповідним дизайном. Невідомим залишається, до якої категорії слід відносити пацієнтів із даними варіантами стрес-індукованої АГ — норма або патологія. Окрім того, цікавим є визначення ролі стресу в перебігу АГ і формуванні ураження органів-мішеней, розвитку її ускладнень і призначенні медикаментозної і немедикаментозної терапії. Ці питання не були предметом даної статті й будуть, можливо, розглядатися в майбутньому.

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

Інформація про внесок кожного автора. Сіренко Ю.М. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Радченко Г.Д. — залучення пацієнтів у дослідження, пошук і аналіз літератури; Рековець О.Л. — залучення пацієнтів у дослідження, створення електронної бази даних пацієнтів, обробка клінічних даних, аналіз отриманих даних, написання статті.

Список літератури

1. Heine H., Weiss M. Life stress and hypertension. *Eur. Heart J.* 1987 May. 8 Suppl. B. 45-55. doi: 10.1093/eurheartj/8.suppl_b.45. PMID: 3038555.
2. Boone J.L. Stress and hypertension. *Prim. Care.* 1991 Sep. 18(3). 623-49. PMID: 1946791.
3. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. Київ, 2012. 107 с.
4. Allen M.T., Matthews K.A., Sherman F.S. Cardiovascular reactivity to stress and left ventricular mass in youth. *Hypertension.* 1997 Oct. 30(4). 782-7. doi: 10.1161/01.hyp.30.4.782. PMID: 9336373.
5. Berntson G.G., Sarter M., Cacioppo J.T. Anxiety and cardiovascular reactivity: the basal forebrain cholinergic link. *Behav. Brain Res.* 1998 Aug. 94(2). 225-48. doi: 10.1016/s0166-4328(98)00041-2. PMID: 9722275.
6. Culman J., Klee S., Ohlendorf C., Unger T. Effect of tachykinin receptor inhibition in the brain on cardiovascular and behavioral responses to stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997 Jan. 280(1). 238-46. PMID: 8996202.
7. Dolan E., Stanton A., Atkins N., Den Hond E., Thijs L., McCormack P., Staessen J., O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press. Monit.* 2004 Dec. 9(6). 307-9. doi: 10.1097/00126097-200412000-00007. PMID: 15564985.
8. Carroll D., Phillips A.C., Der G., Hunt K., Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study. *Psychosom. Med.* 2011 Nov-Dec. 73(9). 737-42. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182359808. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22021460.
9. Carroll D., Ring C., Hunt K., Ford G., Macintyre S. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position. *Psychosom. Med.* 2003 Nov-Dec. 65(6). 1058-64. doi: 10.1097/01.psy.0000097330.58739.26. PMID: 14645786.
10. Carroll D., Smith G.D., Shipley M.J., Steptoe A., Brunner E.J., Marmot M.G. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom. Med.* 2001 Sep-Oct. 63(5). 737-43. doi: 10.1097/00006842-200109000-00006. PMID: 11573021.
11. Eide I., Kolloch R., De Quattro V., Miano L., Dugger R., Van der Meulen J. Raised cerebrospinal fluid norepinephrine in some patients with primary hypertension. *Hypertension.* 1979 May-Jun. 1(3). 255-60. doi: 10.1161/01.hyp.1.3.255. PMID: 399237.
12. Elder A.T., Jyothinagaram S.G., Padfield P.L., Shaw T.R. Haemodynamic response in soccer spectators: is Scottish football exciting? *BMJ.* 1991 Dec 21-28. 303(6817). 1609-10. doi: 10.1136/bmj.303.6817.1609. PMID: 1773191; PMCID: PMC1676237.
13. Esler M., Jennings G., Lambert G., Meredith I., Horne M., Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol. Rev.* 1990 Oct. 70(4). 963-85. doi: 10.1152/physrev.1990.70.4.963. PMID: 1977182.
14. Everson S.A., Kaplan G.A., Goldberg D.E., Salonen J.T. Anticipatory blood pressure response to exercise predicts future high blood pressure in middle-aged men. *Hypertension.* 1996 May/27(5)/ 1059-64. doi: 10.1161/01.hyp.27.5.1059. PMID: 8621197.
15. Fagard R.H., Cornelissen V.A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2007 Nov. 25(11). 2193-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ef6185. PMID: 17921809.
16. Fauvel J.P., M'Pio I., Quelin P., Rigaud J.P., Laville M., Ducher M. Neither perceived job stress nor individual cardiovascular reactivity predict high blood pressure. *Hypertension.* 2003 Dec. 42(6). 1112-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000102862.93418.EE. Epub 2003 Nov 3. PMID: 14597647.
17. Ferrier C., Jennings G.L., Eisenhofer G., Lambert G., Cox H.S., Kalff V., Kelly M., Esler M.D. Evidence for increased nor-adrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993 Nov. 11(11). 1217-27. PMID: 8301103.
18. Folkow B. «Structural factor» in primary and secondary hypertension. *Hypertension.* 1990 Jul. 16(1). 89-101. doi: 10.1161/01.hyp.16.1.89. PMID: 2365448.
19. Franklin S.S., Thijs L., Hansen T.W., Li Y., Boggia J., Kikuya M., Björklund-Bodegård K., et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension.* 2012 Mar. 59(3). 564-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180653. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22252396; PMCID: PMC3607330.
20. Julius S., Esler M. Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1975 Oct 31. 36(5). 685-96. doi: 10.1016/0002-9149(75)90170-8. PMID: 171939.
21. Gerin W., Chaplin W., Schwartz J.E., Holland J., Alter R., Wheeler R., Duong D., Pickering T.G. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. *J. Hypertens.* 2005 Feb. 23(2). 279-84. doi: 10.1097/00004872-200502000-00009. PMID: 15662215.
22. Harburg E., Erfurt J.C., Hauenstein L.S., Chape C., Schull W.J., Schork M.A. Socio-ecological stress, suppressed hostility, skin color, and Black-White male blood pressure: Detroit. *Psychosom. Med.* 1973 Jul-Aug. 35(4). 276-96. doi: 10.1097/00006842-197307000-00003. PMID: 4719018.
23. Harburg E., Erfurt J.C., Chape C., Hauenstein L.S., Schull W.J., Schork M.A. Socioecological stressor areas and black-white blood pressure: Detroit. *J. Chronic Dis.* 1973 Sep. 26(9). 595-611. doi: 10.1016/0021-9681(73)90064-7. PMID: 4759583.
24. Hill M.N., Miller N.H., Degeest S.; American Society of Hypertension Writing Group, Materson B.J., Black H.R., Izzo J.L. Jr, Oparil S., Weber M.A. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2011 Jan-Feb. 5(1). 56-63. doi: 10.1016/j.jash.2011.01.001. PMID: 21320699.
25. Johansson M., Rundqvist B., Eisenhofer G., Friberg P. Cardiac epinephrine kinetics: evidence for neuronal release in the human heart. *Am. J. Physiol.* 1997 Nov. 273(5). H2178-85. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.5.H2178. PMID: 9374751.
26. Johnston D.W., Gold A., Kentish J., Smith D., Vallance P., Shah D., Leach G., Robinson B. Effect of stress management on blood pressure in mild primary hypertension. *BMJ.* 1993 Apr 10. 306(6883). 963-6. doi: 10.1136/bmj.306.6883.963. PMID: 8490471; PMCID: PMC1677411.
27. Julius S., Li Y., Brant D., Krause L., Buda A.J. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 1989 May. 13(5). 422-9. doi: 10.1161/01.hyp.13.5.422. PMID: 2524441.
28. Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996 Nov. 9(11). 113S-120S. doi: 10.1016/0895-7061(96)00287-7. PMID: 8931844.

29. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr, Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1987 Jun. 113(6). 1489-94. doi: 10.1016/0002-8703(87)90666-1. PMID: 3591616.
30. de Jonge J., Mulder M.J., Nijhuis F.J. The incorporation of different demand concepts in the job demand-control model: effects on health care professionals. *Soc. Sci. Med.* 1999 May. 48(9). 1149-60. doi: 10.1016/S0277-9536(98)00429-8. PMID: 10220016.
31. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., Artinian N.T., Bakris G., Brown A.S. et al.; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2011 May 31. 123(21). 2434-506. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821daaf6. Epub 2011 Apr 25. PMID: 21518977.
32. Loyallo W.R., Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosom. Med.* 2003 Jan-Feb. 65(1). 36-45. doi: 10.1097/01.psy.0000033128.44101.c1. PMID: 12554814.
33. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Quarti-Trevano F., Grassi G., Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J. Hypertens.* 2009 Aug. 27(8). 1672-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832be5f9. PMID: 19417688.
34. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Quarti-Trevano F., Polo Friz H., Grassi G., Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension.* 2009 Aug. 54(2). 226-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129882. Epub 2009 Jun 29. PMID: 19564548.
35. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension.* 1993 Apr. 21(4). 510-24. doi: 10.1161/01.hyp.21.4.510. PMID: 8458650.
36. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., Grassi G., Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006 May. 47(5). 846-53. doi: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16567588.
37. Mancia G., Ferrari A., Gregorini L., Parati G., Pomidossi G., Bertinieri G., Grassi G. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.* 1983 Jul. 53(1). 96-104. doi: 10.1161/01.res.53.1.96. PMID: 6861300.
38. Mancia G., Ferrari A., Pomidossi G., Parati G., Bertinieri G., Grassi G., Gregorini L. et al. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure variability in untreated hypertension and during antihypertensive treatment by once-a-day nadolol. *Am. Heart J.* 1984 Oct. 108(4 Pt 2). 1078-83. doi: 10.1016/0002-8703(84)90584-2. PMID: 6148866.
39. Mancia G., Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J. Hypertens.* 1996 Sep. 14(9). 1049-52. doi: 10.1097/00004872-199609000-00001. PMID: 8986902.
40. Manuck S.B. Cardiovascular reactivity in cardiovascular disease: "once more unto the breach". *Int. J. Behav. Med.* 1994. 1(1). 4-31. doi: 10.1207/s15327558ijbm0101_2. PMID: 16250803.
41. Markovitz J.H., Matthews K.A., Kannel W.B., Cobb J.L., D'Agostino R.B. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? *JAMA.* 1993 Nov 24. 270(20). 2439-43. PMID: 8230620.
42. Matthews K.A., Woodall K.L., Allen M.T. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension.* 1993 Oct. 22(4). 479-85. doi: 10.1161/01.hyp.22.4.479. PMID: 8406652.
43. McCubbin J.A., Bruehl S. Do endogenous opioids mediate the relationship between blood pressure and pain sensitivity in normotensives? *Pain.* 1994 Apr. 57(1). 63-67. doi: 10.1016/0304-3959(94)90108-2. PMID: 8065798.
44. Ming E.E., Adler G.K., Kessler R.C., Fogg L.F., Matthews K.A., Herd J.A., Rose R.M. Cardiovascular reactivity to work stress predicts subsequent onset of hypertension: the Air Traffic Controller Health Change Study. *Psychosom. Med.* 2004 Jul-Aug. 66(4). 459-65. doi: 10.1097/01.psy.0000132872.71870.6d. PMID: 15272089.
45. Palatini P., Casiglia E., Pauletto P., Staessen J., Kaciroti N., Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension.* 1997 Nov. 30(5). 1267-73. doi: 10.1161/01.hyp.30.5.1267. PMID: 9369286.
46. Parati G., Antonicelli R., Guazzarotti F., Paciaroni E., Mancia G. Cardiovascular effects of an earthquake: direct evidence by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2001 Nov. 38(5). 1093-5. doi: 10.1161/hy1101.095334. PMID: 11711503.
47. Parati G., Casadei R., Gropelli A., Di Rienzo M., Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension.* 1989 Jun. 13 (6 Pt 1). 647-55. doi: 10.1161/01.hyp.13.6.647. PMID: 2500393.
48. Parati G., Trazzi S., Ravogli A., Casadei R., Omboni S., Mancia G. Methodological problems in evaluation of cardiovascular effects of stress in humans. *Hypertension.* 1991 Apr. 17(4 Suppl). III50-5. doi: 10.1161/01.hyp.17.4_suppl.iii50. PMID: 2013493.
49. Parati G., Pomidossi G., Casadei R., Ravogli A., Gropelli A., Cesana B., Mancia G. Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1988 Jun. 6(6). 481-8. doi: 10.1097/00004872-198806000-00008. PMID: 3411126.
50. Parati G., Pomidossi G., Ramirez A., Cesana B., Mancia G. Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man. *Clin. Sci (Lond).* 1985 Nov. 69(5). 533-40. doi: 10.1042/cs0690533. PMID: 4053509.
51. Parati G., Trazzi S., Ravogli A., Casadei R., Omboni S., Mancia G. Methodological problems in evaluation of cardiovascular effects of stress in humans. *Hypertension.* 1991 Apr. 17 (4 Suppl). III50-5. doi: 10.1161/01.hyp.17.4_suppl.iii50. PMID: 2013493.
52. Perini C., Müller F.B., Rauchfleisch U., Battagay R., Bühler F.R. Hyperadrenergic borderline hypertension is characterized by suppressed aggression. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. 8 Suppl. 5. S53-6. doi: 10.1097/00005344-198608005-00011. PMID: 2427886.
53. Pickering T.G., Devereux R.B., James G.D., Gerin W., Landsbergis P., Schnall P.L., Schwartz J.E. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J. Hypertens. Suppl.* 1996 Dec. 14(5). S179-85. PMID: 9120676.
54. Pickering T.G. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001 Jun. 3(3). 249-54. doi: 10.1007/s11906-001-0047-1. PMID: 11353576.
55. Pickering T.G. Does psychological stress contribute to the development of hypertension and coronary heart disease? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. 39 Suppl 1. S1-7. PMID: 2261940.
56. Pierdomenico S.D., Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am. J. Hypertens.* 2011 Jan. 24(1). 52-8. doi: 10.1038/ajh.2010.203. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847724.

57. Poulter N.R., Khaw K.T., Hopwood B.E., Mugambi M., Peart W.S., Rose G., Sever P.S. The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of a rise in blood pressure. *BMJ*. 1990 Apr 14. 300(6730). 967-72. doi: 10.1136/bmj.300.6730.967. PMID: 2344502. PMCID: PMC1662695.
58. Rettig R., Folberth C., Stauss H., Kopf D., Waldherr R., Unger T. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am. J. Physiol*. 1990 Mar. 258 (3 Pt 2). F606-11. doi: 10.1152/ajprenal.1990.258.3.F606. PMID: 2138422.
59. Rumantir M.S., Jennings G.L., Lambert G.W., Kaye D.M., Seals D.R., Esler M.D. The 'adrenaline hypothesis' of hypertension revisited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension. *J. Hypertens*. 2000 Jun. 18(6). 717-23. doi: 10.1097/00004872-200018060-00009. PMID: 10872556.
60. Saito K., Kim J.I., Maekawa K., Ikeda Y., Yokoyama M. The great Hanshin-Awaji earthquake aggravates blood pressure control in treated hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*. 1997 Feb. 10(2). 217-21. doi: 10.1016/s0895-7061(96)00351-2. PMID: 9037331.
61. Schnall P.L., Landsbergis P.A., Baker D. Job strain and cardiovascular disease. *Annu Rev. Public Health*. 1994. 15. 381-411. doi: 10.1146/annurev.pu.15.050194.002121. PMID: 8054091.
62. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A., Carugo S., Cesana G., Schiavina R., Valagussa F. et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001 Sep 18. 104(12). 1385-92. doi: 10.1161/hc3701.096100. PMID: 11560854.
63. Grassi G., Quarti-Trevano F., Dell'oro R., Cuspidi C., Mancia G. The PAMELA research project: a 25-year long journey. *Panminerva Med*. 2021 Dec. 63(4). 430-435. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04396-2. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33878850.
64. Staessen J.A., O'Brien E.T., Amery A.K., Atkins N., Baumgart P., De Cort P., Degaute J.P. et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J. Hypertens. Suppl*. 1994. 12(7). S1-12. PMID: 7769499.
65. Steenland K., Fine L., Belkić K., Landsbergis P., Schnall P., Baker D., Theorell T. et al. Research findings linking workplace factors to CVD outcomes. *Occup. Med*. 2000 Jan-Mar. 15(1). 7-68. PMID: 10620786.
66. Steptoe A., Willemsen G. The influence of low job control on ambulatory blood pressure and perceived stress over the working day in men and women from the Whitehall II cohort. *J. Hypertens*. 2004 May. 22(5). 915-20. doi: 10.1097/00004872-200405000-00012. PMID: 15097230.
67. Timio M., Verdecchia P., Venanzi S., Gentili S., Ronconi M., Francucci B., Montanari M., Bichisao E. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension*. 1988 Oct. 12(4). 457-61. doi: 10.1161/01.hyp.12.4.457. PMID: 3169953.
68. Wilkinson D.J., Thompson J.M., Lambert G.W., Jennings G.L., Schwarz R.G., Jefferys D., Turner A.G., Esler M.D. Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress, and during panic attacks. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998 Jun. 55(6). 511-20. doi: 10.1001/archpsyc.55.6.511. PMID: 9633669.
69. Williams R.B., Marchuk D.A., Gadde K.M., Barefoot J.C., Grichnik K., Helms M.J., Kuhn C.M. et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom. Med*. 2001 Mar-Apr. 63(2). 300-5. doi: 10.1097/00006842-200103000-00016. PMID: 11292279.
70. Wyss J.M., Carlson S.H. The role of the nervous system in hypertension. *Curr. Hypertens Rep*. 2001 Jun. 3(3). 255-62. doi: 10.1007/s11906-001-0048-0. PMID: 11353577.
71. Yamada Y., Miyajima E., Tochikubo O., Matsukawa T., Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1989 Jun. 13 (6 Pt 2). 870-7. doi: 10.1161/01.hyp.13.6.870. PMID: 2737724.
72. Dalmazo A.L., Fetter C., Goldmeier S., Irigoyen M.C., Pellanda L.C., Barbosa E.C.D., Moreira T.R., Osório D.R.D. Stress and Food Consumption Relationship in Hypertensive Patients. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019 Sep 2. 113(3). 374-380. doi: 10.5935/abc.20190175. PMID: 31482989; PMCID: PMC6882396.
73. Schmieider R.E., Grassi G., Kjeldsen S.E. Patients with treatment-resistant hypertension report increased stress and anxiety: a worldwide study. *J. Hypertens*. 2013 Mar. 31(3). 610-5. discussion 615. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835d6e53. PMID: 23303395.
74. Freeman Z.S. Stress and hypertension — a critical review. *Med. J. Aust*. 1990 Nov 19. 153(10). 621-5. doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb126276.x. PMID: 2233437.
75. Dumas M., Imprialos K.P., Kallistratos M.S., Manolis A.J. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. *F1000Res*. 2020 Mar 9. 9. F1000 Faculty Rev-169. doi: 10.12688/f1000research.21669.1. PMID: 32201574; PMCID: PMC7065661.
76. Redina O.E., Markel A.L. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Curr. Hypertens. Rep*. 2018 Jun 16. 20(8). 66. doi: 10.1007/s11906-018-0870-2. PMID: 29909475.
77. Kaplan N.M. Stress, the sympathetic nervous system and hypertension. *J. Human Stress*. 1978 Sep. 4(3). 29-34. doi: 10.1080/0097840X.1978.9934993. PMID: 690419.
78. Hassoun L., Herrmann-Lingen C., Hapke U., Neuhauser H, Scheidt-Nave C., Meyer T. Association between chronic stress and blood pressure: findings from the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008–2011. *Psychosom. Med*. 2015. 77(5). 575-82. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000183>.
79. Mancia G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. *J. Hypertens*. 2017. 35(4). 710-2. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001289>.
80. Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Res*. 2017. 39(6). 573–580. <https://doi.org/10.1080/1616412.2017.1317904>.
81. Huang Y., Huang W., Mai W., Cai X., An D., Liu Z., Huang H., Zeng J., Hu Y., Xu D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J. Hypertens*. 2017 Apr. 35(4). 677-688. doi: 10.1097/HJH.0000000000001226. PMID: 28253216; PMCID: PMC5338886.
82. Matthews K.A., Katholi C.R., McCreath H., Whooley M.A., Williams D.R., Zhu S., Markovitz J.H. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*. 2004 Jul 6. 110(1). 74-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000133415.37578.E4. Epub 2004 Jun 21. PMID: 15210592.
83. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am. J. Hypertens*. 2015 Nov. 28(11). 1295-302. doi: 10.1093/ajh/hpv047. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25911639; PMCID: PMC4612342.
84. Yan L.L., Liu K., Matthews K.A., Davignus M.L., Ferguson T.F., Kiefe C.I. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA*. 2003 Oct 22. 290(16). 2138-48. doi: 10.1001/jama.290.16.2138. PMID: 14570949.

85. Hildrum B., Mykletun A., Holmen J., Dahl A.A. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br. J. Psychiatry.* 2008 Aug. 193(2). 108-13. doi: 10.1192/bjp.bp.107.045013. PMID: 18669991.
86. Delaney J.A., Oddson B.E., Kramer H., Shea S., Psaty B.M., McClelland R.L. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2010 Feb. 55(2). 408-14. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.109.139824. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20065156; PMCID: PMC2821214.
87. Fredrikson M., Matthews K.A. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann. Behav. Med.* 1990. 12(1). 30-9. https://doi.org/10.1207/s15324796abm1201_3.
88. Abolbashari M. White Coat Hypertension and Cardiovascular Diseases: Innocent or Guilty. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018 Mar 8. 20(4). 25. doi: 10.1007/s11886-018-0964-0. PMID: 29520630.
89. Markel A.L., Redina O.E., Gilinsky M.A., Dymshits G.M., Kalashnikova E.V., Khvorostova Y.V. et al. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J Endocrinol.* 2007 Dec. 195(3). 439-50. doi: 10.1677/JOE-07-0254. PMID: 18000306.
90. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013 Jul. 34(28). 2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
91. de Boer I.H., Heerspink H.J.L., Hurst C., Khunti K., Liew A., Michos E.D., Navaneethan S.D. et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020 Oct. 98(4). 839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
92. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattström L.E., Ueland P.M., Palma-Reis R.J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997. 277(22). 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>.
93. Zhou F., Hou D., Wang Y., Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine.* 2020. 99(35). e21953. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021953>.
94. Sirenko Yu., Rekovets O., Torbas O. Predictors of Resistance Hypertension and Achievement of Target Blood Pressure Levels in Patients with Resistant Hypertension. *IntechOpen 2018 DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88126>*.

Отримано/Received 04.07.2022

Рецензовано/Revised 02.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2022 ■

Information about the authors

Sirenko Yu. M., MD, PhD, prof. Head of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4091-4910>
 Radchenko G.D., MD, PhD, prof. of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3651-3014>
 Rekovets O. L., MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3925-2948>

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.

Information about the contribution of each author. Yu.M. Sirenko — research concept and design, text editing; G.D. Radchenko — patient recruitment to the study, literature search and analysis; O.L. Rekovets — patient recruitment to the study, creating an electronic database of patients, processing clinical data, analyzing the received data, writing an article.

Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko, O.L. Rekovets

State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, clinical and regeneration medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Stress and hypertension: C and H type of hypertension and causes of resistance

Abstract. Background. Uncontrolled blood pressure (BP), especially in the context of stress, is associated with a fourfold increase in the risk of developing cardiovascular events compared to patients with hypertension who have reached the target BP level. **Aim:** to evaluate the mechanisms of the influence of stress on the development of hypertension, types of hypertension and resistance. **Materials and methods.** The study included 1,146 patients with resistant hypertension who were taking 3 or more antihypertensive drugs and were treated at the department of secondary and pulmonary hypertension of the State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The level of office blood pressure upon admission to the department when taking 3 or more antihypertensive drugs was: systolic — 174.60 ± 0.64 mmHg, diastolic — 100.50 ± 0.38 mmHg. Patients underwent the following examinations: measurement of office blood pressure, daily blood pressure monitoring, echocardiography, measurement of nocturnal

sleep apnea, general blood analysis, biochemical blood analysis, determining the levels of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, blood renin, blood aldosterone and their ratio, urine metanephrines, blood cortisol. **Results.** Among patients with resistant hypertension, there were more women than men — 62.7 versus 36.7 %, respectively. In a study of people with resistant hypertension who did not reach the target level of systolic BP, significantly higher indicators of BP were observed upon admission to the hospital. They had a significantly higher blood cortisol level (155.0 ± 44.0 vs. 35.9 ± 20.8 ng/l, p = 0.026), higher left ventricular mass index (147.50 ± 3.46 vs. 135.30 ± 1.74 g/m²), obesity was more common among them (42.9 versus 37.5 %). **Conclusions.** Patients with resistant hypertension who did not reach the target level of blood pressure had higher level of cortisol and left ventricular mass index compared to those who achieved the target levels of blood pressure. **Keywords:** sympathoadrenal system; stress; hypertension; resistant hypertension; C and H type hypertension

UDC 616.89-008.454

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1184>Esra Şentürk¹, Ela Varol¹, Metin Yıldız², Güray Okyar¹¹ Agri Ibrahim Cecen University School of Health, Agri, Turkey² Department of Midwifery, Sakarya University, Sakarya, Turkey

Investigation of relationship between melatonin level and religious orientation, depression level and sleep quality of students in nursing and different department

Abstract. Background. With insufficient information about the importance of melatonin in human physiology, this hormone is known to be associated with sleep, mood, reproduction, tumor development, and aging. Chronic sleep problems, stress, fatigue, irritability, confusion, tension, and depressive symptoms can be observed in melatonin deficiency. There is no such study in the literature and it is thought to shed light on the literature. The purpose of the study is to examine the relationship between melatonin level and religious orientation, depression level, and sleep quality of students in nursing and different department. **Materials and methods.** This cross-sectional study was conducted between April 2019 and April 2020. The target population of the study consisted of 1200 students who studying in 2nd grade to ensure harmony and homogeneity in stress, sleep, and melatonin parameters. The sample of the study consisted of 145 individuals who accepted to participate in the study among the 2nd-grade students. Descriptive Information Form, Religious Orientation Scale, Beck Depression Inventory, and Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) scale were used to collect research data. **Results.** According to the findings obtained from the study, it was determined that the melatonin level of the students was 0.79 ± 0.52 pg/ml, the total score mean of the Sleep Quality Scale was 7.24 ± 3.35 , the Beck Depression Inventory was 16.40 ± 10.84 and the Religious Orientation Scale was 47.41 ± 6.05 . It was determined that their sleep quality was "bad"; moderately depressed and religious orientation and the melatonin level was below normal. **Conclusions.** Since the sleep quality total score of the students was above 5, it was determined that their sleep quality was "bad". It was found that the group was moderately depressed and had a moderate religious orientation. In the study where the standard was accepted as 0.90, it was found that the melatonin level was below normal. It is recommended that the study be conducted in larger groups.

Keywords: depression; melatonin; religious orientation; sleep quality

Introduction

In addition to being a reversible state of unconsciousness, sleep is not only a state of inactivity that allows the body to rest but an active regeneration period that prepares the whole body for life [1]. It has been reported that people who sleep less have more difficulty during the day than those who sleep well, have more difficulty performing functions during the day, and experience more tension and depression [2]. It is known that sleep problems are common among university students and their sleep quality is poor. In the studies on students it has been reported that their time to go to bed to sleep is irregular, they sleep insufficiently, their sleep quality is poor, they frequently use alcohol and even

non-prescription drugs to regulate their sleep, and use stimulants to stay awake [3].

It is also reported that students experience problems such as fatigue, anxiety, and depression as a result of sleeplessness [4]. Depression, which is one of the most common mental illnesses in society and accepted as the "common cold" of psychiatry, is briefly defined as the state of collapse that develops after genetic, environmental, or hormonal disorders [5]. In psychiatry, if the above-defined mood lasts long and its negative effects on the social, individual, or professional life of the person are noticeably severe, this is considered a mental illness [6].

People sometimes turn to religion as a remedy in case of depression [7]. As O. Gürsu puts it, religion has both harms and benefits, and the effect of religion on mental health can vary depending on the type and definition of religion, health and happiness criteria, individual differences and personality structures, context and situation, and the level of integration with the individual's religion [8]. Religion contributes positively to mental health in terms of individuals' adaptation both individually and with their social environment, and also in terms of giving spiritual support, consolation, and hope to believers in stressful and troubled situations and even making their pain meaningful [7]. However, it is not possible to say that this is always the case when it comes to religiosity and not religion. This is because, just as different forms of religiosity emerge when religion comes into contact with the human sphere, religiosity is not a one-dimensional phenomenon [9].

We can state that there are almost no studies on the relationship between neuroscience-religion and psychological well-being in our country. With insufficient information about the importance of melatonin in human physiology, this hormone is known to be associated with sleep, mood, reproduction, tumor development, and aging. Melatonin is located in the pineal gland, a well-hidden region in the brain called the third eye in Indian philosophy. Indeed, one of the functions of the pineal gland is functions as a kind of natural clock by responding to light and dark changes [10]. Therefore, chronic sleep problems, stress, fatigue, irritability, confusion, tension, and depressive symptoms can be observed in melatonin deficiency [11]. There is no such study in the literature and it is thought to shed light on the literature.

Materials and methods

Study design

This cross-sectional study was conducted between April 2019 and April 2020 with 2nd-year students. The target population of the study consisted of 1200 students who studying in 2nd grade to ensure harmony and homogeneity in stress, sleep, and melatonin parameters. The sample of the study consisted of 145 individuals who accepted to participate in the study among the 2nd-grade students.

Data collection

Descriptive Information Form, Religious Orientation Scale, Beck Depression Inventory, and Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) scale were used to collect research data. Researchers visited the departments on the days and hours at the institutions where the study was conducted deemed appropriate, explaining the purpose of the research, and obtaining verbal permission from those who voluntarily accepted to participate in the study, the questions in the questionnaire were read to the individuals and filled in line with their answers (average 10–15 minutes). Then, 2 cc of blood from the students was taken into EDTA-containing hemogram tubes and centrifuged. Centrifuged samples were stored at appropriate temperatures in Central Research Laboratory until they reached a sufficient number. After the sufficient number was reached, solutions were prepared according to the melatonin kit protocol and measurements were made.

Data collection tools

Introductory Information Form: It consists of questions created by researchers and including introductory features from students.

Religious Orientation Scale: It was developed by A. Onay (2000) to determine the extent of religion in people's thoughts, behaviors, and feelings [9]. The scale contains 18 Likert-type items, of which twelve are plain and six are reverse-encoded. The scale has three sub-dimensions: thought, behavior, and emotion. The scale is answered as Never, Rarely, Often, Every Time. The upper and lower score limits of the scale are the lowest is 18; the highest is 72. The score obtained from the scale increased to 72 indicates the level of religious orientation rising and decreased to 18 also shows the decreasing level of religious orientation. Cronbach Alpha reliability coefficient of the scale is 0.95 [9]. In our study, the Cronbach Alpha reliability coefficient was found to be 0.68.

Beck Depression Inventory: It is a 21-item self-report scale developed by A.T. Beck et al. (1961) to measure the depression symptom level [12]. Each item is scored between 0 and 3, and the total score varies between 0 and 63. High scores indicate that depression symptom severity increased. Turkish adaptation study was done by N. Hisli (1989) [13]. In the study, the sum of the scores of the 4, 12, and 21 items of the Beck Depression Inventory was calculated as the anhedonia score, and the sum of the scores of the 5, 11, 12, 16, and 21 items was calculated as the melancholy score and included in the analyzes as the BDI subscale scores. In the study, 17 points, which is the cut-off score defined for the diagnosis of major depression in N. Hisli's (1989) study, was used as a diagnostic indicator. The Cronbach alpha coefficient of the scale was found to be 0.80 [13]. In our study, the Cronbach Alpha reliability coefficient was found to be 0.90.

Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)

PSQI was developed by D.J. Buysse et al. in 1989 and has been shown to have sufficient internal consistency, retest reliability, and validity [14]. In our country, the reliability and validity of the scale were carried out by M.Y. Ağargün et al. in 1996 [15]. The PSQI, which evaluates the sleep quality of the individual for the last month, includes a total of 24 questions. The 18 items included in the scoring are grouped into 7 component scores. These components provide information about subjective sleep quality (component 1), sleep latency (component 2), sleep duration (component 3), habitual sleep efficiency (component 4), sleep disturbance (component 5), use of sleeping pills (component 6), and daytime sleep dysfunction (component 7). Each question is evaluated with a number from 0 to 3. The sum of the scores of the seven components gives the total PSQI score. The total PSQI score takes a value between 0–21. Sleep quality of those with a total score of 5 or less is "good"; Sleep quality of those over 5 is evaluated as "bad". One of the most important factors affecting sleep quality is sleep duration. The Cronbach Alpha internal consistency coefficient of the scale was found to be 0.80 [15]. Cronbach Alpha reliability coefficient was found 0.78 in our study.

Analysis of the data

IBM SPSS V-25 program was used in the statistical analysis of the study. Analyzed is made with SPSS-25 program installed in a university in Turkey. In the research, descriptive features are presented with number (n) and percentage (%). Continuous variables are specified with their mean, standard deviation, minimum and maximum values. In the process of analyzing the data, necessary normality tests were performed (Kolmogorov-Smirnov test) and it was determined that the data did not show a normal distribution. Mann-Whitney U test was used for binary groups in data that did not show normal distribution. Kruskal-Wallis test was also used for data with more than two continuous variables and normally distributed. Spearman correlation test was used to determine the linear relationship between variables and severity of the relationship. P value of < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical principles

Ethical approval was obtained from the Scientific Research Ethics Committee and written permission was obtained from the institutions where the study would be conducted. The necessary explanations were made to the individuals included in the study, and verbal permission was obtained from those who wanted to participate in the study.

Results

It was determined that 27.6 % of the students participating in the study studied nursing, 61.4 % were women, 57.9 % lived in the district for the longest time, 40.0 % used an average of 4–6 hours, 66.9 % had telephone/internet for 2–4 hours at night, 50.3 % of them did not practice night yoga/meditation/prayer. The mean age of the group was 21.27 ± 2.015 years, the total score mean of the Sleep Quality Scale (PSQI) was 7.24 ± 3.35 , the melatonin level was 0.79 ± 0.52 pg/ml, the Beck Depression Inventory (BDI) total score mean was 16.40 ± 10.84 , and the total score mean of the Religious Orientation Scale (ROS) was found to be 47.41 ± 6.05 (Table 1).

The mean score of the Sleep Quality Scale (PSQI) was found to be statistically significantly higher in those who study at the painting department, those who use phones for more than 6 hours, and those who use telephone/internet at night for more than 6 hours ($p < 0.05$) (Table 2).

The Beck Depression Inventory (BDI) total score mean was found to be statistically significantly higher in those who study the painting department, women, those who use the phone for more than 6 hours, those who use the phone/internet for more than 6 hours at night, and those who do not practice yoga/meditation/prayer at night ($p < 0.05$) (Table 3).

The total score mean of the Religious Orientation Scale (ROS) was found to be statistically significantly higher in those who study Islamic sciences, women, and those who practice yoga/meditation/prayer at night ($p < 0.05$) (Table 4).

Table 1. Demographic characteristics of the students (n = 145)

Variables	n	%	
Department	Nursing	40	27.6
	Painting	16	11.0
	Music	9	6.2
	Physical education and sports	18	12.4
	Professional swimmer	24	16.6
	Islamic sciences	38	26.2
Gender	Male	56	38.6
	Female	89	61.4
Longest living place	Village	29	20.0
	Province	32	22.1
	District	84	57.9
Using Smartphone	2–4 hours	53	36.6
	4–6 hours	58	40.0
	6 hours and over	34	23.4
Phone/internet use at night	Never	5	3.4
	2–4 hours	97	66.9
	4–6 hours	32	22.1
	6 hours and over	11	7.6
Night yoga/meditation/prayer practice	Yes	72	49.7
	No	73	50.3
Age (Years)	21.270 ± 2.015 (min. 18, max. 29)		
Beck Depression Inventory (BDI)	16.40 ± 10.84 (min. 0.00, max. 46.00)		
Religious Orientation Scale (ROS)	47.41 ± 6.05 (min. 18, max. 61)		
Sleep Quality Scale (PSQI)	7.24 ± 3.35 (min. 1.00, max. 18.00)		
Melatonin Level, ng/ml	0.79 ± 0.52 (min. 0.06, max. 1.76)		

The mean score of melatonin level was found to be statistically significantly higher in those studying the nursing department, those who used phones for 2–4 hours, and those who used telephone/internet for 2–4 hours at night ($p < 0.05$) (Table 5).

A statistically significant negative correlation was found between the Beck Depression Inventory and the Sleep Quality Scale total score and the melatonin level ($p < 0.05$). There was no statistically significant relationship between the total score of the Religious Orientation Scale and the melatonin level ($p > 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between the total score of the Sleep Quality Scale and the total score of the

Beck Depression Inventory ($p < 0.05$). A statistically significant negative correlation was found between the total score of the Religious Orientation Scale and the total score of the Sleep Quality Scale and Beck Depression Inventory ($p < 0.05$) (Table 6).

Discussion

In the literature, there is no study to determine the relationship between melatonin level and religious orientation, depression level, and sleep quality, and to add new findings to the literature in line with our study, the relationship between melatonin level and religious orientation, depression and sleep quality of university students was examined.

Table 2. Comparison of demographic characteristics of Sleep Quality Scale (PSQI) mean scores

Variables		n	Mean ± SS	Statistic
Department	Nursing	40	7.02 ± 3.34	KW = 21.116 P = 0.001
	Painting	16	10.62 ± 3.09	
	Music	9	9.22 ± 4.32	
	Physical education and sports	18	6.61 ± 3.22	
	Professional swimmer	24	6.33 ± 3.03	
	Islamic sciences	38	6.47 ± 2.52	
Gender	Male	56	7.41 ± 3.74	U = 2187.50 P = 0.080
	Female	89	7.14 ± 3.10	
Longest living place	Village	29	6.82 ± 2.96	KW = 1.446 P = 0.485
	District	32	7.87 ± 3.65	
	Province	84	7.15 ± 3.37	
Using Smartphone	2–4 hours	53	6.33 ± 3.20	KW = 11.767 P = 0.003
	4–6 hours	58	7.10 ± 3.07	
	6 hours and over	34	8.91 ± 3.52	
Phone/internet use at night	Never	5	5.40 ± 2.30	KW = 16.331 P = 0.000
	2–4 hours	97	6.53 ± 2.91	
	4–6 hours	32	8.87 ± 3.73	
	6 hours and over	11	9.63 ± 3.74	
Night yoga/meditation/ prayer practice	Yes	72	6.75 ± 3.12	U = 2187.50 P = 0.080
	No	73	7.73 ± 3.51	

Table 3. Comparison of demographic characteristics of Beck Depression Inventory (BDI) mean scores

Variables		n	Mean ± SS	Statistic
Department	Nursing	40	14.62 ± 8.39	KW = 11.806 P = 0.038
	Painting	16	22.75 ± 11.52	
	Music	9	21.88 ± 8.06	
	Physical education and sports	18	19.44 ± 14.98	
	Professional swimmer	24	14.83 ± 12.19	
	Islamic sciences	38	13.84 ± 8.89	
Gender	Male	56	16.12 ± 12.25	U = 1909.00 P = 0.004
	Female	89	16.57 ± 9.92	
Longest living place	Village	29	14.13 ± 9.10	x ² KW = 2.073 P = 0.355
	District	32	18.96 ± 11.87	
	Province	84	16.20 ± 10.91	
Using Smartphone	2–4 hours	53	14.05 ± 10.31	KW = 8.420 P = 0.015
	4–6 hours	58	15.70 ± 9.52	
	6 hours and over	34	21.2 ± 12.45	
Phone/internet use at night	Never	5	10.60 ± 3.78	KW = 22.110 P = 0.000
	2–4 hours	97	13.88 ± 10.02	
	4–6 hours	32	21.28 ± 10.68	
	6 hours and over	11	27.00 ± 9.58	
Night yoga/meditation/ prayer practice	Yes	72	13.84 ± 9.88	U = 1909.00 P = 0.004
	No	73	18.91 ± 11.22	

Table 4. Comparison of demographic characteristics of religious orientation (ROS) scale mean scores

Variables		n	Mean ± SS	Statistic
Department	Nursing	40	45.40 ± 5.30	KW = 26.409 P = 0.000
	Painting	16	46.68 ± 6.30	
	Music	9	43.77 ± 5.91	
	Physical education and sports	18	47.83 ± 5.37	
	Professional swimmer	24	46.95 ± 8.68	
	Islamic sciences	38	50.78 ± 3.09	
Gender	Male	56	47.17 ± 7.42	U = 1502.50 P = 0.000
	Female	89	47.56 ± 5.05	
Longest living place	Village	29	48.37 ± 5.40	KW = 1.996 P = 0.369
	District	32	46.31 ± 5.84	
	Province	84	47.50 ± 6.34	
Using Smartphone	2–4 hours	53	47.86 ± 6.75	KW = 1.501 P = 0.472
	4–6 hours	58	46.98 ± 5.62	
	6 hours and over	34	47.44 ± 5.74	
Phone/internet use at night	Never	5	48.60 ± 4.56	KW = 5.138 P = 0.077
	2–4 hours	97	47.81 ± 6.09	
	4–6 hours	32	45.59 ± 5.84	
	6 hours and over	11	48.63 ± 6.53	
Night yoga/meditation/ prayer practice	Yes	72	49.56 ± 4.38	U = 1502.50 P = 0.000
	No	73	45.28 ± 6.72	

Table 5. Comparison of demographic characteristics and melatonin level

Variables		n	Mean ± SS	Statistic
Department	Nursing	40	1.27 ± 0.44	KW = 48.623 P = 0.000
	Painting	16	0.42 ± 0.36	
	Music	9	0.27 ± 0.17	
	Physical education and sports	18	0.70 ± 0.47	
	Professional swimmer	24	0.72 ± 0.51	
	Islamic sciences	38	0.67 ± 0.39	
Gender	Male	56	0.75 ± 0.50	U = 2304.00 P = 0.445
	Female	89	0.82 ± 0.54	
Longest living place	Village	29	0.78 ± 0.53	KW = 0.027 P = 0.987
	District	32	0.80 ± 0.55	
	Province	84	0.79 ± 0.52	
Using Smartphone	2–4 hours	53	1.00 ± 0.45	KW=17.044 P=0.000
	4–6 hours	58	0.76 ± 0.55	
	6 hours and over	34	0.53 ± 0.46	
Phone/internet use at night	Never	5	0.89 ± 0.59	KW = 24.646 P = 0.000
	2–4 hours	97	0.93 ± 0.51	
	4–6 hours	32	0.43 ± 0.39	
	6 hours and over	11	0.63 ± 0.42	
Night yoga/meditation/ prayer practice	Yes	72	0.86 ± 0.52	U = 2199.50 P = 0.090
	No	73	0.73 ± 0.53	

Table 6. The correlation between melatonin, PSQI, BDI and ROS

		Melatonin	PSQI	BDI	ROS
Melatonin	r p	1.000	-.369 .000	-.188 .023	-.299 .235
PSQI	r p	-.369 .000	1.000	.467 .000	-.169 .042
BDI	r p	-.188 .023	.467 .000	1.000	-.276 .001
ROS	r p	-.299 .235	-.169 .042	-.276 .001	1.000

A statistically significant negative correlation was found between the Beck Depression Inventory total score and melatonin level ($p < 0.05$). It was found that the higher the depression level, the lower the melatonin level. It has been determined that many pharmacological antidepressants stimulate melatonin secretion by increasing the happiness hormone serotonin. This highlights the link between an increase in melatonin production and the benefit seen from the treatment. Studies have shown that there is a decrease in melatonin release associated with the increase in cortisol, known as the stress hormone, in depression [16]. According to the photoperiodic hypothesis, long nights, or short days in the winter season cause seasonal affective disorder (SAD) [17]. The main reason for this is the body's release of melatonin. This hypothesis is supported by the fact that this picture goes into remission spontaneously in the summer, progresses in the form of recurrent depression attacks in autumn or winter, and that SAD can be treated with bright light [18]. Studies show that melatonin used for treatment regulates the sleep pattern in patients with depression and causes regression of depression symptoms [18].

There was no statistically significant relationship between the total score of the Religious Orientation Scale and the melatonin level ($p > 0.05$). When the literature is reviewed, it has been found that there is a close relationship between religion and melatonin [19–23]. This situation in our study is thought to be caused by the fact that melatonin is affected by many factors such as stress and sleep as well as religion. When the literature is reviewed, it is understood that the pineal gland (also known as the pineal gland) plays a leading role in the mystical pleasures and ecstasies experienced by humans, the trance state, the work of spiritual grace, unusual leaps of consciousness and psychic current jumps. The common point between meditation, yoga, dhikr studies, incense and harmaline (Peganum harmala) chemical that has a melatonin effect on human beings (hanged on the entrance door of houses in Anatolia), mystical dances and music, frankincense and ritual drinks. All these different elements stimulate the pineal gland or produce results similar to the hormones secreted by this gland [24]. We can explain the high level of oscillation of the pineal gland in these places when Muhammad chose to retreat to a dark cave and took his command there, and Moses went up the mountain to speak to God [20]. The fact that priests chose the time of waking at night to communicate with God and preferred the night to meditate and pray in the Far Eastern traditions showed that they preferred the time when melatonin was high in their religious orientation [23]. There is also great evidence that the pineal gland from which melatonin is secreted is important in different religions. When we look at these concrete pieces of evidence, the pineal gland, which comes from the root of "Pinecone" in connection with the Latin "pine", is in a conical shape and is seen as the third eye. To show the value they give to the pineal gland, the pope's scepter has a conifer figure. There is a cone statue in the middle of the Vatican, which is considered sacred, and "Pine Cone Square", which is considered very sacred by the Vatican, is a square where the world's largest pineal gland symbol is displayed.

In Indian Philosophy, it is the crown of the 7 Chakras and the place where the soul is inhabited and is considered the core of the soul. In ancient societies, especially the Egyptians

and Romans, they knew the benefits of the pineal gland and symbolized it with the eye symbol in their broad symbolism. Is it a coincidence that the Sumerians depict their God Anunnaki with a cones in their hands, in Ancient Greece the Wine God Dionysus depicts a conifer on his staff just like the Pope, the symbol of cones in ancient Buddha statues in the Far East, the domes of some ancient temples in India are in the form of cones, all ancient cultures from Cambodia to South America, from the Romans to the Olmecs attach great importance to the cones symbol, that the entrance to the Aachen Cathedral in Germany is cone, the body of the Eagle, one of the Nazis' symbols, and the spear figures on Hitler's desk have a cones on the end, the Gherkin Building Built in the Heart of London, the Indian Goddess Shiva's hair, the F.C Augsburg Football Club logo belonging to Augsburg, the Masonic Lodge to which Mozart and his family are members, and the cone on the staff of Osiris, Egypt's immortal god of life, the symbol of cones in the Masonic lodge, "Esma-ül Hüsnâ", which describes the 99 names of Allah in Islam, is sometimes engraved on metal cones? Although its philosophical dimension is a larger subject of discussion and argument, this cocoon-like pineal gland, namely the "Third Eye", has been a secret since ancient times; Cyclops in the Dede Korkut Stories, Egegöz, Yalgızgöz in Central Asian myths; In Roman-Greek Mythology, the common feature of creatures that appear in the cultures of many civilizations, such as the Cyclopean, the all-seeing eye of the sun god Ra of Egypt, is the eye in the middle of the forehead. That eye is perhaps the cone-shaped pineal gland [21, 22].

A statistically significant negative correlation was found between the total score of the Sleep Quality Scale and melatonin level ($p < 0.05$). It was found that as the mean score of sleep quality increased, the melatonin level decreased. The increase in the mean score of sleep quality indicates that the sleep quality is poor, and this has been found to reduce the melatonin level. When we look at the changes in melatonin during the day, the nocturnal concentrations of melatonin in the blood and cell are 3–10 times higher than during the day. The secretion of melatonin usually starts at 09:00–10:00 p.m. and reaches its maximum between 02:00–04:00 a.m. hours [25]. Similar results were found in many studies in the literature [26–28].

A positive statistically significant relationship was found between the total score of the Sleep Quality Scale and the Beck Depression Inventory ($p < 0.05$). A similar result has been found in the literature [29].

A statistically significant negative correlation was found between the total score of the Sleep Quality Scale and the total score of the Religious Orientation Scale ($p < 0.05$). This suggests that individuals practice more nighttime prayers due to their religious orientation, and it is relevant that interruption of night sleep improves sleep quality.

A statistically significant negative correlation was found between the Beck Depression Inventory total score and the Religious Orientation Scale total score ($p < 0.05$). Gursu states that religion can increase the self-confidence of the person and the determination to fight against the problems so that religion has an important function in coping with situations that cause anxiety, distress, and depression-like disasters, illness, death, etc. [8].

Conclusions

Since the sleep quality total score of the students was above 5, it was determined that their sleep quality was “bad”. It was found that the group was moderately depressed and had a moderate religious orientation. In the study where the standard was accepted as 0.90, it was found that the melatonin level was below normal. It is recommended that the study be conducted in larger groups.

References

- Hirotsu C., Tufik S., Andersen M.L. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Science*. 2015. 8(3). 143-52. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002>.
- Panel C.C., Watson N.F., Badr M.S., Belenky G., Bliwise D.L., Buxton O.M. et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015. 11(6). 591-592. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4758>.
- Kabrita C.S., Hajjar-Muça T.A., Duffy J.F. Predictors of poor sleep quality among Lebanese university students: association between evening typology, lifestyle behaviors, and sleep habits. *Nature and Science of Sleep*. 2014. 6. 11. <https://doi.org/10.2147/NSS.S55538>.
- Maheshwari G., Shaikat F. Impact of poor sleep quality on the academic performance of medical students. *Cureus*. 2019. 11(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.4357>.
- World Health Organization. *International Classification of Diseases 11th Revision*. Geneva: World Health Organization, 2019. <http://apps.who.int/iris>.
- van Winkel M., Wichers M., Collip D., Jacobs N., Derom C., Thiery E. et al. Unraveling the role of loneliness in depression: the relationship between daily life experience and behavior. *Psychiatry*. 2017. 80(2). 104-17. <https://doi.org/10.1080/00332747.2016.1256143>.
- Braam A.W., Koenig H.G. Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *J. Affect. Disord*. 2019. 257. 428-438. doi: 10.1016/j.jad.2019.06.063.
- Gürsu O. Nöropsikoloji, din ve psikolojik iyi oluş. *Journal of International Social Research*. 2017. 10(53). <https://doi.org/10.17719/jisr.20175334138>.
- Onay A. Religious attitudes and Muslim identity, with reference to Turkish university students. Dissertation, University of Leeds; 2000. <https://core.ac.uk/download/pdf/43682.pdf>.
- Lee M.S., Yin T.C., Sung P.H., Chiang J.Y., Sun C.K., Yip H.K. Melatonin enhances survival and preserves functional integrity of stem cells: A review. *Journal of Pineal Research*. 2017. 62(2). e12372. <https://doi.org/10.1111/jpi.12372>.
- Bouwman M.E., Beltz A.M., Bos E.H., Oldehinkel A.J., de Jonge P., Molenaar P.C. The person-specific interplay of melatonin, affect, and fatigue in the context of sleep and depression. *Personality and Individual Differences*. 2018. 123. 163-70. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.11.022>.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961. 4(6). 561-71. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
- García-Batista Z.E., Guerra-Peña K., Cano-Vindel A., Herrera-Martínez S.X., Medrano L.A. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. *PLoS One*. 2018. 13(6). e0199750. doi: 10.1371/journal.pone.0199750.
- Buysse D.J., Reynolds III C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989. 28(2). 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- Ağargün M.Y., Kara H., Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996. 7(2). 107-15.
- Lv W.J., Liu C., Yu L.Z., Zhou J.H., Li Y., Xiong Y. et al. Melatonin Alleviates Neuroinflammation and Metabolic Disorder in DSS-Induced Depression Rats. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2020. 2020. 1241894. doi: 10.1155/2020/1241894.
- Melrose S. Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. *Depress. Res. Treat*. 2015. 2015. 178564. doi: 10.1155/2015/178564.
- Lewy A.J., Emens J.S., Songer J.B., Sims N., Laurie A.L., Fiala S.C. et al. Winter depression: integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Medicine Clinics*. 2009. 4(2). 285-99. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.02.003>.
- Sayin H.Ü. Psychoactive Plants Consumed in Religious Rituals: Common Archetypal Symbols & Figures in Myths & Religions. *SexuS Journal*. 2017. 2. 201-36. <https://doi.org/10.14704/nq.2014.12.2.753>.
- Ratner P. Scientists Find Religion Triggers Same Area of Brain as Sex, Drugs, and Love. <http://bigthink.com/paulratner/your-brain-on-god-scientists-find-that-religious>; 2016.
- Strassman R. *DMT and the soul of prophecy: A new science of spiritual revelation in the Hebrew Bible*. Simon and Schuster, 2014.
- St John G. *The DMT Gland: The Pineal, The Spirit Molecule, and Popular Culture*. International Journal for the Study of New Religions. 2016. 7(2). <https://doi.org/10.1558/ijnsr.v7i2.31949>.
- Barron J. Segmented Sleep. http://www.nytimes.com/2016/04/03/magazine/letter-of-recommendation-segmented-sleep.html?_r=1; 2016. (Accessed: 23.09.2020).
- Tokdemir İ. *Günümüz Sanatında Mistik Etkileşimler ve İçsel Bulma. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi*, 2013.
- Altunkaya N. *Bariatrik cerrahi uygulanan olgularda; melatonin, kortizol, vücut sıcaklığı değişikliklerinin ve melatonin seviyesi ile analjezi ihtiyacı arasındaki ilişkinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi*, 2017.
- Gao T., Wang Z., Dong Y., Cao J., Lin R., Wang X. et al. Role of melatonin in sleep deprivation induced intestinal barrier dysfunction in mice. *Journal of Pineal Research*. 2019. 67(1). e12574. <https://doi.org/10.1111/jpi.12574>.
- Gobbi G., Comai S. Sleep well. Untangling the role of melatonin MT1 and MT2 receptors in sleep. *Journal of Pineal Research*. 2019. 66(3). e12544. <https://doi.org/10.1111/jpi.12544>.
- Xu H., Zhang C., Qian Y., Zou J., Li X., Liu Y. et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Medicine*. 2020. 76. 113-9. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.10.018>.
- Özkan I., Özarslan A., Bekler F. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite uyku kalitesi ve depresyon ilişkisi. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. 2015. (9). 65-73.

Received 15.06.2022

Revised 21.07.2022

Accepted 01.08.2022 ■

Information about authors

Esra Şentürk, PhD, RN, Department of Nursing, Agri Ibrahim Cecen University School of Health, Agri, Turkey; e-mail: esracavusoglu87@gmail.com; phone: +90 (0472) 215 40 00-215 20 41; Fax: +90 (0472) 215 07 20; <https://orcid.org/0000-0003-4378-7678>

Ela Varol, PhD, RN, Department of Nursing, Agri Ibrahim Cecen University School of Health, Agri, Turkey; e-mail: elosum_86@hotmail.com; phone: +90 (0472) 215 40 00-215 20 41; Fax: +90 (0472) 215 07 20; <https://orcid.org/0000-0002-9273-4882>

Metin Yıldız, As. Prof. Dr., Department of Midwifery, Sakarya University, Sakarya, Turkey; e-mail: yildizz.metin@gmail.com; phone: +90 (0264) 295 70 13; <https://orcid.org/0000-0003-0122-5677>
Güray Okyar, Prof. Dr., Department of Nursing, Agri Ibrahim Cecen University School of Health, Agri, Turkey; e-mail: gokyar@agri.edu.tr; phone: +90 (0472) 215 40 00-215 20 41; Fax: +90 (0472) 215 07 20; <https://orcid.org/0000-0002-9618-9279>

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.

Information about funding. No financial support was received by any of the authors for the research of this article.

Esra Şentürk¹, Ela Varol¹, Metin Yıldız², Güray Okyar¹

¹ Department of Nursing, Agri Ibrahim Cecen University School of Health, Agri, Turkey

² Department of Midwifery, Sakarya University, Sakarya, Turkey

Дослідження зв'язку рівня мелатоніну з релігійною орієнтацією, рівнем депресії і якістю сну студентів сестринського та інших відділень

Резюме. *Актуальність.* Мелатонін пов'язаний зі сном, настроєм, репродуктивною функцією, розвитком пухлин і старінням. У той же час інформації про важливість мелатоніну для фізіології людини недостатньо. Хронічні проблеми зі сном, стрес, втома, дратівливість, сплутаність свідомості, напруження й симптоми депресії можуть спостерігатися при дефіциті мелатоніну. Подібного дослідження в літературі немає, тому *метою* дослідження було вивчення зв'язку між рівнем мелатоніну і релігійною орієнтацією, рівнем депресії і якістю сну студентів медсестринського та інших відділень. *Матеріали та методи.* Це перехресне дослідження проводилося з квітня 2019 року по квітень 2020 року. Цільовою популяцією дослідження були 1200 учасників, які навчаються на другому курсі. Це сприяло отриманню однорідності параметрів стресу, сну й мелатоніну. Вибірка становила 145 осіб, які взяли подальшу участь у дослідженні. Для збору даних використовували описову інформаційну форму, шкали релігійної орієнтації, де-

пресії Бека та індекс якості сну Піттсбурга (PSQI). *Результати.* Встановлено, що рівень мелатоніну в студентів становив $0,79 \pm 0,52$ пг/мл, загальний середній бал за шкалою якості сну становив $7,24 \pm 3,35$, за шкалою депресії Бека — $16,40 \pm 10,84$ і за шкалою релігійної орієнтації — $47,41 \pm 6,05$. Було визначено, що якість сну була «поганою», встановлено помірно виражений депресивний стан, а рівень мелатоніну був нижче за норму. *Висновки.* Оскільки загальна оцінка якості сну студентів перевищувала 5, встановлено, що якість сну була «поганою». У групі обстежених спостерігався помірно виражений стан депресії, учасники вказували на помірно виражену релігійну орієнтацію. У дослідженні, де за стандарт було прийнято 0,90, було виявлено, що рівень мелатоніну перебував нижче за референсні значення. У подальшому рекомендується проводити дослідження в більших за чисельністю групах.

Ключові слова: мелатонін; депресія; релігійна орієнтація; якість сну

UDC 616.441+616.441-006.327

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1185>V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, I.V. Pankiv²¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Thyroid volume and nodules in patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The relationship between insulin resistance and thyroid nodules is not clearly understood. Insulin resistance is associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in patients with metabolic syndrome. Metformin commonly used in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) might possibly alter thyroid function and morphology. Data on the association of thyroid morphology and abnormal glucose metabolism are limited. This prospective study was carried out to evaluate impaired fasting glucose (IFG) and T2DM as a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in iodine-deficient area. **Materials and methods.** This was a prospective case-control study in patients with IFG and T2DM. Data were gathered on all patients newly diagnosed with IFG and T2DM between January 2018 and December 2020. Sixty-five patients with IFG and 52 people with T2DM were randomly matched for age, gender, and smoking habits with 38 subjects with normal glucose metabolism. Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) was evaluated, and thyroid ultrasonography was performed in all participants. **Results.** Mean TSH level in the T2DM group (2.1 ± 0.9 mIU/l) was significantly higher than in controls (1.4 ± 0.7 mIU/l) and in the IFG group (1.5 ± 0.8 mIU/l) ($p < 0.001$ for both). Thyroid autoantibody levels were within normal limits and did not differ significantly between 3 groups. Mean thyroid volume was significantly higher in the IFG (16.1 ± 4.2 cm³) and T2DM groups (19.4 ± 5.2 cm³) compared to controls (11.9 ± 3.7 cm³). In the T2DM group, there was a positive correlation between TSH and body mass index ($r = 0.43$; $p < 0.01$), and between TSH and waist circumference ($r = 0.37$; $p < 0.01$). The number of patients with thyroid nodules was also higher in the IFG (46.2 %) and T2DM groups (63.1 %) than in controls (18.4 %). **Conclusions.** The results suggest that patients with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus have significantly increased thyroid volume and nodule prevalence. **Keywords:** type 2 diabetes mellitus; impaired fasting glucose; thyroid nodule; thyroid volume

Introduction

There are multiple well-known etiologic factors for thyroid volume increase and nodule formation including iodine deficiency, and genetic factors [1]. The relationship between insulin resistance (IR) and thyroid nodules is not clearly understood [2]. Increased thyroid volume and nodule prevalence were reported in patients with insulin resistance (IR) [2, 3].

IR is one of the fundamental defects associated with impaired glucose metabolism and final progression to type 2 diabetes mellitus (T2DM). Although many studies were conducted in type 1 DM, the reported clinical data about

the association of impaired fasting glucose (IFG) and T2DM with the thyroid gland function and morphology are scarce [4, 5]. In these reports, patients with already established diagnosis were included, which preclude any definitive conclusion regarding the sole influence of the T2DM on thyroid morphology and function. Also, commonly used metformin and frequently employed procedures such as exposure to iodinated contrast material in this patient group might possibly alter thyroid function and morphology [6]. Up to now, no study was performed to evaluate thyroid morphological alterations in patients with newly diagnosed IFG and T2DM in iodine deficient area.

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

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

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

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

The purpose of our study was to examine whether diagnosis of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus is associated with thyroid functional and morphological changes.

Materials and methods

This was a prospective case-control study in patients with IFG and T2DM. The Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues Ethics Committee for Human Studies approved the protocol. All participants provided informed consent.

Euthyroidism was defined as TSH (reference range, 0.35–4.0 mIU/l) within the normal reference range. The diagnostic criteria proposed by the American Diabetes Association have been used for the definition of IFG and T2DM [7].

Newly diagnosed 65 patients with type 2 DM and 52 patients with IFG who attended for regular follow-up at the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues and Endocrinology Department of Bukovinian State Medical University between January 2018 and December 2020 were consecutively recruited in the study.

As a control group, 38 euthyroid control subjects with normal glucose metabolism were recruited from patients admitted to out-patient clinic and they did not have any known acute or chronic illness. The inclusion criteria were ages 35 to 60 years. The controls were matched according to age, gender, and smoking habits with the cases in that manner. Subjects with a history of thyroid disease, overt or subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism, previous-thyroxine suppression therapy at any time, iodinated contrast material exposure in the previous 6 months, high thyroid autoantibody titers or history of neck irradiation or surgery were excluded from the study. Patients were also excluded if they exhibited endocrine obesity, pregnancy and lactation, hepatic or renal dysfunction, and history of heart failure or significant neurological or psychological illness (depression, epilepsy, schizophrenia) that will have an impact on thyroid function tests.

Waist circumference (WC) was measured with a folding tape at the natural waistline in a horizontal plane. Body mass index (BMI) was obtained by dividing the body weight (kg) to the square of height (m).

Ukraine is moderately iodine-deficient area without mandatory iodization (average urinary iodine concentration (83 µg/l) [8].

Thyroid ultrasonography was performed using a 10-MHz linear probe. Volumes of thyroid glands and nodules were calculated according to the ellipsoid formula. Each venous sample was drawn after a minimum fasting period of 12 h. Thyroid function was evaluated by measuring thyroid-stimulating hormone (TSH) using immunochemiluminescent assays by an automated analyzer. Thyroid antibodies [anti-thyroid peroxidase (normal range: < 50 U/ml) and antithyroglobulin (normal range: < 40 U/ml)] were measured by immunochemiluminescent assays employing commercial kits. Serum glucose was measured by the glucose oxidase technique.

Statistical analysis. All continuous data were expressed as the mean ± SD. Data were analyzed with SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, SSPS, Chicago). Statistical comparisons were performed by means of independent-samples t tests for data with a normal distribution and χ^2 tests for percentages. Continuous variables were analyzed by using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis, where appropriate. Pairwise comparisons were made by use of Mann-Whitney U test with Bonferroni correction. Pearson’s correlation test was performed for correlation analysis. Multiple linear regression analysis was used for the assessment of independent predictors of thyroid volume. Predictors of the presence of thyroid nodule were assessed by multivariate binary logistic regression analysis. A $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results

Study population characteristics are depicted in Table 1. As noted, the study included 65 persons with IFG, 123 patients with T2DM, and 38 subjects with normal glucose metabolism as a control group. There was no significant difference when gender, age, and smoking habits were considered (Table 1).

Table 1. Clinical, laboratory, and thyroid ultrasonography characteristics of study subjects

	Controls (n = 38)	IFG (n = 52)	T2DM (n = 65)	P ₀₋₁ value	P ₀₋₂ value	P ₁₋₂ value
Male/Female	11/27	17/35	21/44	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Age, years	51.5 ± 6.2	52.1 ± 6.3	54.2 ± 6.9	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Smoking, %	55.3	51.9	43.1	> 0.05	> 0.05	> 0.05
BMI, kg/m ²	26.9 ± 3.2	29.3 ± 4.3	31.8 ± 4.7	< 0.05	< 0.001	> 0.05
WC, cm	91.1 ± 8.5	99.1 ± 9.7	101.3 ± 10.8	< 0.001	< 0.001	> 0.05
TSH, mIU/l	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.8	2.1 ± 0.9	> 0.05	< 0.001	< 0.001
Thyroid volume, cm ³	11.9 ± 3.7	16.1 ± 4.2	19.4 ± 5.2	< 0.05	< 0.001	< 0.05
Nodule, %	18.4	46.2	63.1	< 0.001	< 0.001	< 0.05

Notes: Data are given as mean ± SD as appropriate; BMI — Body Mass Index; WC — Waist Circumference; TSH — Thyroid-Stimulating Hormone; P₀₋₁ — comparisons between controls and patients with IFG; P₀₋₂ — comparisons between controls and patients with T2DM; P₁₋₂ — comparisons between patients with IFG and patients with T2DM.

BMI and waist circumference were significantly higher in the IFG and T2DM groups than in the control group ($P < 0.001$ for both). There was no significant difference between the IFG and T2DM groups regarding BMI and WC.

As shown in Table 1, mean TSH level in the T2DM (2.1 ± 0.9 mIU/l) group was significantly higher than the control group (1.4 ± 0.7 mIU/l) and the IFG group (1.5 ± 0.8 mIU/l) ($P < 0.001$ for both). Thyroid autoantibody levels were within normal limits and did not differ significantly between the three groups. Mean thyroid volume was significantly higher in the IFG (16.1 ± 4.2 cm³) and T2DM (19.4 ± 5.2 cm³) groups than in the controls (11.9 ± 3.7 cm³).

In T2DM group, there was a positive correlation between TSH and BMI ($r = 0.43$; $p < 0.01$), and between TSH and WC ($r = 0.37$; $p < 0.01$).

Multiple linear regression analysis was used for the assessment of independent predictors of thyroid volume (Table 2).

Age, WC, IFG diagnosis, and T2DM diagnosis remained independently correlated with thyroid volume ($\beta = 0.11$, $P = 0.003$; $\beta = 0.28$, $P < 0.001$; $\beta = 0.36$, $P < 0.001$; $\beta = 0.52$, $P < 0.001$, respectively).

Predictors of thyroid nodule formation were assessed by multivariate binary logistic regression analysis (Table 3).

In the multivariate model, age, IFG diagnosis, and T2DM diagnosis remained independently correlated with thyroid volume ($\beta = 0.11$, $P = 0.001$; $\beta = 0.28$, $P < 0.001$; $\beta = 0.36$, $P < 0.001$; $\beta = 0.52$, $P < 0.001$, respectively). Predictors of thyroid nodule formation were assessed by multivariate binary logistic regression analysis (Table 3). In the multivariate model, age, IFG diagnosis, and T2DM diagnosis remained independently correlated with thyroid nodule formation ($\beta = 0.04$, $P = 0.025$; $\beta = 1.09$, $P < 0.001$; $\beta = 1.53$, $P < 0.001$, respectively). The odds ratios for the development of thyroid nodule in the presence of IFG and T2DM were 3.01 and 4.65, respectively. These results provide evidence that IFG and T2DM is an independent risk factor for thyroid nodule formation.

Discussion

Type 2 DM and thyroid disorders are two commonly seen endocrinopathies in the adult population [9, 10]. It is well known that IR and compensatory hyperinsulinemia are the key factors in the pathogenesis of T2DM [11]. Area of research in thyroidology is the association of IR with thyroid functional and morphological abnormalities. Recent studies have shown consistent association of IR and thyroid morphological changes, raising the question of whether abnormality in glucose metabolism, which is a final consequence of IR, affects thyroid morphology [12, 13].

There have been only two studies of thyroid morphological changes among patients with T2DM. In the study [14], consecutive 98 type 2 diabetic and 30 type 1 diabetic patients were compared with 50 and 38 controls respectively, in terms of thyroid volumes, gland echogenicity, nodule prevalence, and TSH levels. Significant increases in median thyroid volume were observed in both subjects with T1DM and T2DM in comparison to their control groups. Moreover, thyroid nodules appeared more frequently in patients with T2DM than in their control group (48 % vs. 28 %, $P < 0.02$). Thyroid nodule prevalence was similar in patients with T1 DM and control group. TSH levels did not differ between T2DM and control cases; it was significantly lower than controls in T1DM patients, albeit within the normal range [14].

A direct comparison of these findings and our results is not possible because these investigators performed this study in an iodine replete area and in patients with poorly controlled DM and diabetic complications. Nonetheless, the results of our study, except TSH evaluations, are consistent with their findings, lending support to the notion that thyroid morphology is altered in patients with T2DM.

There are multiple potential explanations for our findings. We determined the relation between IFG and thyroid morphology. We found that serum TSH level was significantly higher in patients with T2DM than in patients with IFG and in controls. Also, TSH level was significantly positively correlated with BMI and WC. Some humoral or

Table 2. Multiple linear regression analysis for the assessment of independent predictors of thyroid volume

	Thyroid volume			
	β coefficient	Standard error	t	P value
Age	0.11	0.001	2.8	0.003
WC	0.28	0.001	6.8	< 0.001
IFG vs. control	0.36	0.05	7.5	< 0.001
T2DM vs. control	0.52	0.05	10.3	< 0.001

Table 3. Multivariate binary logistic regression analysis for the assessment of independent predictors of thyroid nodule formation

	Thyroid nodule			
	β coefficient	Standard error	P value	OR (95% CI)
Age	0.04	0.025	0.035	1.02 (1.00–1.06)
IFG vs. control	1.09	0.26	< 0.001	3.01 (1.72–5.23)
T2DM vs. control	1.53	0.29	< 0.001	4.65 (2.46–8.32)

Note: OR — Odds Ratio; CI — Confidence Interval for β coefficient.

hormonal mediators from adipose tissue stimulate the hypothalamus-pituitary-thyroid axis to increase TSH secretion [15].

There is evidence in the literature indicating that there is a possible relationship between leptin and the thyroid hormones via an influence of leptin on the negative (TRH) expression. Leptin may also act directly on TRH neurons through leptin receptors on these cells [16]. Serum leptin levels were found to be increased in T2DM [17]. Thus, increased fat mass along with IR in patients with T2DM may contribute to increased serum TSH levels via effects on serum leptin concentrations [18].

We found that patients with IFG and T2DM had larger thyroid volumes and higher risk for formation of thyroid nodules. TSH is a major regulator of the growth and differentiation of thyroid cells [19, 20]. The higher circulating levels of insulin in case of abnormal glucose metabolism may cause increased thyroid proliferation and thyroid nodules.

Working on screening programs for thyroid morphology from the initial diagnosis of T2DM may provide early diagnosis, prevention, and timely treatment of nodular thyroid disease and thyroid cancer in patients with abnormal glucose metabolism.

A limitation of the present study may be the lack of further information and comparison about some morphological characteristics of thyroid nodules such as nodule diameters and uni-/multinodularity in each group.

The cytological and histopathological outcome of each thyroid nodule in the study groups has not been assessed according to the study design which is another important limitation.

Including this assessment in such a prospective design may improve the strength of future studies.

Conclusions

Mean TSH level in the T2DM (2.1 ± 0.9 mIU/l) group was significantly higher than the control group (1.4 ± 0.7 mIU/l) and the IFG group (1.5 ± 0.8 mIU/l) ($P < 0.001$ for both). Mean thyroid volume was significantly higher in the IFG (16.1 ± 4.2 cm³) and T2DM (19.4 ± 5.2 cm³) groups than in the controls (11.9 ± 3.7 cm³).

In T2DM group, there was a positive correlation between TSH and BMI ($r = 0.43$; $p < 0.01$), and between TSH and WC ($r = 0.37$; $p < 0.01$).

Percentage of patients with thyroid nodules was also higher in the IFG (46.2 %) and T2DM groups (63.1 %) than in controls (18.4 %).

The results suggest that patients with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus have significantly increased thyroid volume and nodule prevalence. The risk of increased thyroid volume and nodule prevalence was found to be significantly elevated with increasing BMI and abnormal glucose metabolism.

References

1. Grani G., Sponziello M., Pecce V., Ramundo V., Durante C. *Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(9). 2869-83. doi: 10.1210/clinem/dgaa322.

2. Demiral Sezer S., Erdoğan Yücel E. *Does insulin resistance trigger thyroid nodule? Intern. Emerg. Med.* 2021. 16(8). 2105-2108. doi: 10.1007/s11739-021-02713-z.

3. Tang Y., Yan T., Wang G., Chen Y., Zhu Y., Jiang Z. et al. *Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus*. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 2017. 1617458. doi: 10.1155/2017/1617458.

4. Aydoğan Y., Altay M., Ünsal O., Kaplanoğlu V., Çağır Y., Yıldız C. et al. *An assessment of the relationship between thyroid nodule characteristics, insulin resistance and arterial stiffness in euthyroid nodular goiter*. *Endocrine*. 2018. 62(2). 440-447. doi: 10.1007/s12020-018-1701-6.

5. Kalra S., Aggarwal S., Khandelwal D. *Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management*. *Diabetes Ther.* 2019. 10(6). 2035-2044. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4.

6. Haroon S.M., Khan K., Maqsood M., Iqbal S., Aleem M., Khan T.U. *Exploring the Effect of Metformin to Lower Thyroid-Stimulating Hormone in Euthyroid and Hypothyroid Type-2 Diabetic Patients*. *Cureus*. 2021. 13(2). e13283. doi: 10.7759/cureus.13283.

7. American Diabetes Association. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020. 43 (Suppl. 1). S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.

8. Pasyechko N., Chukur O., Krytskyy T., Bob A. *Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine*. *International Journal of Endocrinology*. 2019. 15(7). 541-547. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186057>.

9. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Y., Pankiv I.V. *Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol*. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 68(2). 46-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>

10. Mehalingam V., Sahoo J., Bobby Z., Vinod K.V. *Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic complications*. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020. 9(8). 4277-4281. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_838_20.

11. Wondmunkun Y.T. *Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications*. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. 13. 3611-3616. doi: 10.2147/DMSO.S275898.

12. Kazukauskienė N., Podlipskyte A., Varoneckas G., Mickuviene N. *Insulin Resistance in Association with Thyroid Function, Psychoemotional State, and Cardiovascular Risk Factors*. *Int. J. Environ. Res Public Health*. 2021. 18(7). 3388. doi: 10.3390/ijerph18073388.

13. Spira D., Buchmann N., Dörr M., Markus M.R.P., Nauck M., Schipf S. et al. *Association of thyroid function with insulin resistance: data from two population-based studies*. *Eur. Thyroid J.* 2022. 11(2). e210063. doi: 10.1530/ETJ-21-0063.

14. Junik R., Kozinski M., Debska-Kozinska K. *Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease*. *Acta Radiol.* 2006. 47(7). 687-91. doi: 10.1080/02841850600806308.

15. Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. *Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis*. *Compr. Physiol.* 2016. 6(3). 1387-428. doi: 10.1002/cphy.c150027. PMID: 27347897.

16. Rogers R.C., McDougal D.H., Hermann G.E. *Leptin amplifies the action of thyrotropin-releasing hormone in the solitary nucleus: an in vitro calcium imaging study*. *Brain Res.* 2011. 1385. 47-55. doi: 10.1016/j.brainres.2011.02.029.

17. Onyemelukwe O.U., Ogoina D., Onyemelukwe G.C. *Leptin concentrations in type 2 diabetes and non-diabetes Nigerian-Africans*.

Am. J. Cardiovasc. Dis. 2020. 10(4). 444-454. PMID: 33224595; PMID: PMC7675163.

18. Yu H., Li Q., Zhang M., Liu F., Pan J., Tu Y., Lu J. et al. Decreased Leptin Is Associated with Alterations in Thyroid-Stimulating Hormone Levels after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Euthyroid Patients with Type 2 Diabetes. *Obes Facts.* 2019. 12(3). 272-280. doi: 10.1159/000499385.

19. Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M. et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hyper-

coagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J. Clin. Med.* 2019. 8(6). 817. doi: 10.3390/jcm8060817.

20. Matti B., Cohen-Hallaleh R. Overview of the 2015 American Thyroid Association guidelines for managing thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *N. Z. Med. J.* 2016. 129(1441). 78-86. PMID: 27607088.

Received 02.06.2022

Revised 20.07.2022

Accepted 03.08.2022 ■

Information about authors

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Tetyana Yuzvenko, MD, PhD, DSc, Prof., Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Deputy Director for Research, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Ivan Pankiv, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Conflict of interest. There is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Author contributions. Each author contributed equally to design and conduct of the study, data collection and analysis, data interpretation and manuscript writing.

Funding. This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Паньків В.І.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Паньків І.В.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Об'єм щитоподібної залози і частота тиреоїдних вузлів у пацієнтів з порушенням глікемії натще і цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю й наявністю вузлів щитоподібної залози не з'ясований. Інсулінорезистентність асоціюється зі збільшенням об'єму щитоподібної залози й поширеністю тиреоїдних вузлів у пацієнтів з метаболічним синдромом. Зазвичай метформін у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) може впливати на функцію і морфологію щитоподібної залози. Дані про взаємозв'язок морфологічних змін щитоподібної залози з порушенням вуглеводного обміну обмежені. **Мета:** проспективне дослідження було проведено для оцінки порушення глікемії натще (ПГН) і ЦД2 як факторів ризику збільшення об'єму щитоподібної залози й поширеності вузлів у йододефіцитному регіоні. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження типу «випадок — контроль» у пацієнтів із ПГН і ЦД2. Дані були зібрані щодо всіх пацієнтів з нещодавно діагностованими ПГН і ЦД2 упродовж періоду із січня 2018 року до грудня 2020 року. 65 пацієнтів із ПГН і 52 пацієнти з ЦД2 були рандомізовані за віком, статтю і статусом куріння з 38 суб'єктами з нормальним вуглеводним метаболізмом. Усім учасникам проводили визначення тирео-

тропного гормону (ТТГ) і ультразвукове дослідження щитоподібної залози. **Результати.** Середній рівень ТТГ у групі ЦД2 ($2,1 \pm 0,9$ мМО/л) був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі ($1,4 \pm 0,7$ мМО/л) і групі з ПГН ($1,5 \pm 0,8$ мМО/л) ($P < 0,001$ для обох). Рівні аутоантител до щитоподібної залози перебували в межах референсних значень й істотно не відрізнялися між трьома групами. Середній об'єм щитоподібної залози був вірогідно вищим у групах з ПГН ($16,1 \pm 4,2$ см³) і ЦД2 ($19,4 \pm 5,2$ см³), ніж у контрольній групі ($11,9 \pm 3,7$ см³). У групі ЦД2 спостерігалася позитивна кореляція між ТТГ та ІМТ ($r = 0,43$; $p < 0,01$), а також між ТТГ і окружністю талії ($r = 0,37$; $p < 0,01$). Відсоток пацієнтів із вузлами щитоподібної залози також був вищим у групах з ПГН (46,2 %) і ЦД2 (63,1%), ніж у контрольній групі (18,4 %). **Висновки.** У пацієнтів з порушенням глікемії натще і цукровим діабетом 2-го типу вірогідно збільшені об'єм щитоподібної залози й поширеність тиреоїдних вузлів порівняно з контрольною групою. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; порушення глікемії натще; вузол щитоподібної залози; об'єм щитоподібної залози

УДК 616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1186>Горобейко М.Б.¹, Здорна В.В.^{2,3}, Дінець А.В.^{1,3}¹ Інститут біології та медицини, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна² Медичний центр «Андроцентр», м. Київ, Україна³ Лабораторія апітерапії, Національний науковий центр «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», м. Київ, Україна

Позитивний ефект вітаміну D на зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням на тлі лікування глюкагоноподібним пептидом 1 та модифікації способу життя

Резюме. Актуальність. Ожиріння, предіабет та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є глобальними хворобами, якими також уражено населення України, з щорічним зростанням захворюваності. Інсулінорезистентність виникає майже у 90 % пацієнтів з ожирінням, сприяє накопиченню білої жирової тканини та має ризики щодо подальшого розвитку предіабету та ЦД2. Проте інші чинники також відіграють негативну роль у плані розвитку ожиріння, зокрема це дефіцит холекальциферолу (вітаміну D). Вітамін D — стероїдний гормон, основна функція якого полягає в регуляції кальцієво-фосфорного метаболізму, проте ця молекула також демонструє різні властивості, зокрема вплив на вуглеводний обмін. **Мета дослідження:** визначити та оцінити роль підвищення рівня вітаміну D у пацієнтів, які отримували терапію агоністами глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1) у комбінації з дозованим фізичним навантаженням для лікування ожиріння, та порівняти ефективність такої комбінації з пацієнтами, у яких у програмі заходів з лікування ожиріння застосовувались метформін та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2). **Матеріали та методи.** У проспективне дослідження були залучені 155 пацієнтів з ожирінням, серед яких дані спостереження були доступні у 49 пацієнтів. Основну групу становили 30 пацієнтів, які отримували в комплексній терапії аГПП-1 ліраглутид (основна група аГПП-1) у дозах від 1,2 до 3 мг на добу. Контрольна група становила 19 пацієнтів і отримувала комплексну терапію із застосуванням метформіну в щоденних дозах від 500 до 2000 мг, ІНЗКТГ2 у щоденних дозах від 10 до 12,5 мг. Лікування дефіциту вітаміну D проводилось холекальциферолом у дозі 4000 МО/добу. **Результати.** В основній групі аГПП-1 маса тіла до лікування була в середньому 104,6 кг, після лікування — 96,36 кг ($p = 0,000007$); у середньому пацієнти втратили 7,8 % (діапазон 1–23,71 %) від початкової маси тіла. ІМТ до лікування в середньому становив 37,1 кг/м², після лікування — 34,11 кг/м² ($p = 0,000006$). У контрольній групі маса тіла до лікування становила в середньому 99,4 кг, після лікування — 91,74 кг ($p = 0,000196$); у середньому пацієнти втратили 7,73 % (діапазон 0–16,9 %) від початкової маси тіла. ІМТ до лікування в середньому становив 35,6 кг/м², після лікування — 34,11 кг/м² ($p = 0,000196$). Аналіз параметрів вуглеводного обміну показав вірогідно нижчий рівень глюкози крові — 5,75 ммоль/л в основній групі аГПП-1 порівняно з 8,42 ммоль/л у контрольній ($p = 0,00024$). Слід зазначити, що аналогічна клінічна картина також спостерігалась після лікування, незважаючи на компенсацію ЦД2 у всіх пацієнтів: вірогідно нижчий рівень глюкози крові — 5,03 ммоль/л в основній групі аГПП-1 порівняно з 5,99 ммоль/л у пацієнтів контрольної

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

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

Для кореспонденції: Дінець Андрій Володимирович, MD, PhD, доцент кафедри хірургії, Інститут біології та медицини, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Деміївська, 13, м. Київ, 03039, Україна; e-mail: andrii.dinets@knu.ua

For correspondence: Andrii Dinets, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv; Demiiivska, 13, Kyiv, 03039, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@knu.ua

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

групи ($p = 0,002453$). Проте вірогідно вищі рівні інсуліну спостерігалися в основній групі аГПП-1 до лікування — 27,02 мОд/л порівняно з 18,59 мОд/л у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,003286$). Після лікування спостерігалась аналогічна ситуація щодо вірогідно вищих рівнів інсуліну: 19,41 мОд/л у пацієнтів основної групи аГПП-1 порівняно з 14,42 мОд/л у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,0024$). Відповідні зміни також спостерігались щодо показників індексу НОМА. **Висновки.** Отримані результати свідчать про високу ефективність підвищення рівня вітаміну D у разі його недостатності у пацієнтів у комплексі заходів з лікування ожиріння ліраглутидом, метформіном або іНЗКТГ-2.

Ключові слова: ожиріння, агоністи глюкагоноподібного пептиду 1, метформін, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, вітамін D

Вступ

Ожиріння, предіабет та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є глобальними хворобами, якими також уражено населення України, з щорічним зростанням захворюваності [1]. Аналіз даних показує, що ожиріння визначається у більше ніж 1 млрд осіб у всьому світі, переважна більшість цих випадків (близько 650 млн) — це доросле населення. За даними ВООЗ, в Україні ожиріння діагностується у 24,8 % населення (тобто близько 10 млн осіб), серед яких переважно жінки [2, 3]. Етіологічними чинниками, з якими асоціюється розвиток ожиріння та ЦД2, є генетичні порушення, надлишок вживання жирів та простих вуглеводів, малорухомий спосіб життя [4–7].

Інсулінорезистентність виникає майже у 90 % пацієнтів з ожирінням, сприяє накопиченню білої жирової тканини та має ризики щодо подальшого розвитку предіабету та ЦД2. Проте інші чинники також відіграють негативну роль у плані розвитку ожиріння, зокрема це дефіцит холекальциферолу (вітаміну D).

Вітамін D — стероїдний гормон, основна функція якого полягає в регуляції кальцієво-фосфорного метаболізму, проте ця молекула також демонструє різні властивості, зокрема вплив на вуглеводний обмін. За даними авторів, дефіцит або недостатність вітаміну D асоціюються з вищим ризиком інсулінорезистентності та предіабетом в осіб з ожирінням [8, 9]. Існує декілька гіпотез, які пояснюють зв'язок між рівнем вітаміну D і вуглеводним обміном (вплив вітаміну D на чутливість клітин до інсуліну та на власне функцію бета-клітин підшлункової залози, а також зміни молекул, що регулюють метаболізм вітаміну D). Вищезазначені молекулярні аномалії або ідіопатичне зниження рівня вітаміну D разом з наявністю ожиріння можуть підвищувати ризик інсулінорезистентності [10]. Ці гіпотези підтверджують результати експериментальних досліджень, у тому числі на моделях тварин, метааналізів та систематичних оглядів літератури, що дозволяє впевнено дискутувати про роль вітаміну D у комплексному лікуванні ожиріння [11].

Важливою складовою комплексного лікування ожиріння є адекватна харчова поведінка та щоденне дозоване фізичне навантаження, але також існує доказова база, що демонструє суттєву роль вітаміну D у комплексі заходів з лікування ожиріння.

Консервативне лікування ожиріння та асоційованих з ним коморбідних станів, зокрема дефіциту або недостатності вітаміну D, є комплексним, включає

призначення фармакологічних засобів разом з модифікацією способу життя. Подібний підхід дозволяє досягти вірогідного зниження маси тіла на 5–15 % (переважно шляхом зменшення вісцерального жиру (білої жирової тканини) від вихідної маси протягом 4–6 місяців, що відповідає світовим стандартам щодо темпу втрати ваги 0,5–1 кг на тиждень).

Серед фармакологічних засобів, що зараз застосовуються для лікування ожиріння, є агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1). Серед інших препаратів, що знижують рівень інсулінорезистентності та можуть таким чином застосовуватись у комплексній програмі лікування ожиріння, виділяють також інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози (іНЗКТГ2), метформін, а також їх комбінації, як було вже показано в попередньому нашому дослідженні [7]. Дефіцит вітаміну D компенсується шляхом призначення холекальциферолу.

На сьогодні недостатньо вивченими серед українських пацієнтів є застосування аГПП-1 у комбінації з адекватним за обсягом фізичним навантаженням у лікуванні ожиріння на тлі недостатності або дефіциту вітаміну D.

Мета дослідження: визначити та оцінити роль підвищення рівня вітаміну D у пацієнтів, які отримували терапію аГПП-1 у комбінації з дозованим фізичним навантаженням для лікування ожиріння, та порівняти ефективність такої комбінації з пацієнтами, у яких у програмі заходів з лікування ожиріння застосовувались метформін та іНЗКТГ-2.

Матеріали та методи

У проспективне дослідження були включені 155 пацієнтів з ожирінням, які проходили лікування на клінічних базах кафедри хірургії Інституту біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, у клініках «Верум Експерт» (м. Київ), «Андроцентр» (м. Київ, м. Обухів) з 01.01.2020 по 24.02.2022.

Пацієнти отримували в комплексній терапії аГПП-1 ліраглутид (основна група аГПП-1) у щоденних дозах від 1,2 до 3 мг на добу. Початкова доза аГПП-1 становила в перший тиждень 0,6 мг, з щотижневим підвищенням дози на 0,6 мг та доведенням до 1,8 мг. Підвищення дози за потреби до 2,4 або 3 мг проводилось у разі відсутності зниження маси тіла принаймні на 0,5 кг на тиждень протягом 60 днів від початку терапії. Титування дози ліраглутиду проводилось за допомогою засобів телемедицини (різні засоби зв'язку)

протягом періоду спостереження під контролем наявності чи відсутності побічних дій, зниження маси тіла. Контрольна група отримувала комплексну терапію із застосуванням метформіну в щоденних дозах від 500 до 2000 мг, іНЗКТГ-2 у щоденних дозах від 10 до 12,5 мг.

При підборі препаратів та відповідно залученні пацієнта до однієї з груп дослідження брався до уваги соціальний стан пацієнта у зв'язку з високою вартістю окремих груп фармакологічних засобів в Україні, включаючи ліраглутид, та зниженим фінансуванням галузі охорони здоров'я [12].

Критерієм включення в дослідження була наявність ожиріння, що визначалось при ІМТ > 30 кг/м², або окружності талії (ОТ) у жінок > 80 см, у чоловіків > 94 см, або співвідношенні ОТ та окружності стегон (ОС) ОТ/ОС > 0,85 у жінок, > 0,9 у чоловіків [3]. Проведення вимірювань ОТ, ОС, ОТ/ОС відповідно до рекомендацій ВООЗ здійснювали за допомогою вимірювальної рулетки з еластичною стрічкою в сантиметрах, для визначення росту в метрах використовували ростомір. Критерії стандарту American Diabetes Association (ADA) застосовувались для діагнозу та лікування цукрового діабету, предіабету [4]. Пацієнти з ЦД2 не отримували інсулінотерапію. Насичення вітаміном D визначалось як достатнє при рівні ≥ 30 нг/дл, у дослідженні не розділяли осіб за рівнем тяжкості дефіциту вітаміну D [13].

Для лікування недостатності вітаміну D (рівень нижче за 30 нг/дл) призначався холекальциферол у дозі 4000 МО 1 раз на добу. Пацієнтам проводились гормональні дослідження, включаючи визначення рівня кальцитоніну, біохімічні дослідження крові. Кількість кроків визначалась із застосуванням програм у смартфонах або смарт-годинниках. Лікування супутньої патології щитоподібної залози проводилась відповідно до стандартів, що висвітлено в наших попередніх публікаціях [14]; усі обстеження проводились на початку дослідження та принаймні через два місяці від його початку.

Статистична обробка даних була здійснена програмним забезпеченням із застосуванням непараметричних статистичних методів: тесту Вілкоксона, Манна — Уїтні, точного тесту Фішера (two-tailed). Ста-

стистична різниця між досліджуваними параметрами вважалась вірогідною при показнику p менше за 0,05.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 2 від 26.02.2021).

Результати

Із 155 пацієнтів з ожирінням 49 (32 %) пацієнтів звернулись на повторний огляд, і відповідно результати цього спостереження були застосовані для подальшого аналізу.

Ожиріння було діагностовано в обох групах, при цьому ступені ожиріння не показали статистичної різниці в обох групах до початку лікування та на момент спостереження після проведеного курсу лікування. Аналіз основних досліджуваних параметрів продемонстровано в табл. 1.

Результати дослідження цих 49 пацієнтів показали, що в основній групі аГПП-1 перебувало 30 (61 %) пацієнтів, контрольну групу становили 19 (39 %) пацієнтів. При аналізі даних пацієнтів основної групи аГПП-1 виявлено, що 25 (83,3 %) пацієнтів мали недостатність вітаміну D, що статистично не відрізнялося від контрольної групи, де знижені рівні вітаміну D визначались в 17 (89,5 %) пацієнтів ($p > 0,05$).

Усі пацієнти з недостатністю або дефіцитом вітаміну D отримували 4000 МО холекальциферолу щоденно протягом періоду спостереження. Рівень іонізованого кальцію в обох групах був статистично однаковим, у середньому 1,24 ммоль/л в основній групі аГПП-1 та 1,23 ммоль/л у контрольній групі ($p > 0,05$). Випадків гіперпаратиреозу у досліджуваних пацієнтів не було діагностовано.

Аналіз параметрів вуглеводного обміну показав вірогідно нижчий рівень глюкози крові в основній групі аГПП-1 (5,75 ммоль/л порівняно з 8,42 ммоль/л у контрольній групі ($p = 0,00024$)). Слід зазначити, що аналогічна клінічна картина також спостерігалась після лікування, незважаючи на компенсацію ЦД2 у всіх пацієнтів: вірогідно нижчий рівень глюкози крові — 5,03 ммоль/л в основній групі аГПП-1 порівняно з 5,99 ммоль/л у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,002453$).

Таблиця 1. Аналіз параметрів вуглеводного обміну та 25(ОН)D у пацієнтів до та після лікування, середнє (діапазон)

Параметри	Основна група аГПП-1 (n = 30)			Контрольна група (n = 19)		
	До лікування	Після лікування	Показник p	До лікування	Після лікування	Показник p
Глюкоза плазми крові, ммоль/л	5,75 (3,73–17,1)	5,03 (3,46–7,2)	0,001426	8,42 (4,61–14)	5,99 (3,81–8,5)	0,000625
Інсулін, мОд/л	27,02 (7,93–45,6)	19,41 (4,4–40,3)	0,002750	18,59 (6,3–40)	14,42 (2–30,2)	0,052625
Індекс НОМА	7,22 (1,31–34,2)	4,25 (1,21–8,5)	0,000664	7,19 (1,59–23,8)	3,97 (0,46–10,93)	0,003763
25(ОН)D, нг/дл	19,44 (5,4–45,6)	30,59 (11–52,79)	0,000063	19,1 (1,1–35,5)	28,31 (15,3–38,5)	0,007013

Проте рівні інсуліну були вірогідно вищими в основній групі аГПП-1 до лікування — 27,02 мОд/л порівняно з 18,59 мОд/л у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,003286$). Після лікування спостерігалась аналогічна ситуація щодо вірогідно вищих рівнів інсуліну — 19,41 мОд/л у пацієнтів основної групи аГПП-1 порівняно з 14,42 мОд/л у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,0024$). Відповідні зміни також спостерігались щодо показників індексу НОМА (табл. 1). Подібні показники гіперінсулінемії в основній групі аГПП-1 можуть пояснити нижчі рівні глюкози плазми крові.

Крім того, аналіз показав вірогідно нижчу частоту випадків ЦД2: у 3 (10 %) пацієнтів в основній групі аГПП-1 порівняно з 13 (68 %) пацієнтами контрольної групи ($p = 0,0001$), що може призводити до вишого рівня глюкози при аналізі лабораторних результатів.

Спостереження в середньому тривало 4,39 місяця, у пацієнтів основної групи аГПП-1 становило 4,2 місяця, у контрольній групі — 4,68 місяця ($p > 0,05$). Пацієнти основної групи аГПП-1 щоденно отримували ліраглутид у таких дозах: 6 (20 %) — у дозі 1,8 мг, 20 (67 %) — 2,4 мг, 4 (13 %) — у дозі 3 мг.

У всіх пацієнтів основної групи аГПП-1 під час спостереження визначались диспептичні прояви (нудота) протягом перших чотирьох тижнів від початку прийому ліраглутиду. У 4 (13 %) пацієнтів інших можливих побічних дій, включаючи підвищення кальцитоніну, не визначалось у процесі дослідження та на момент контрольного огляду. Інші можливі побічні дії від фармакологічних препаратів, включаючи гіпоглікемію, не визначались в обох досліджуваних групах.

В обох групах переважали жінки: в основній групі аГПП-1 жінок було 27 (90 %), чоловіків — 3 (10 %), у контрольній групі жінок було 17 (89 %), чоловіків — 2 (11 %), що демонструє відсутність статистичної різниці ($p > 0,05$). Середній вік пацієнтів основної групи аГПП-1 становив у середньому 38,6 року, що вірогідно нижче порівняно з контрольною групою, у якій середній вік був 54,5 року ($p = 0,000002$).

Обговорення

У цьому проспективному дослідженні була доведена вірогідна роль вітаміну D у комплексному лікуванні ожиріння. Ожиріння підвищує ризик розвитку ЦД2 унаслідок різних механізмів, включаючи тривало існуючу інсулінорезистентність. Ще одним фактором ризику, який відзначається при ожирінні, є недостатність або дефіцит вітаміну D, що, за даними досліджень, може також відігравати роль щодо підвищеного ризику інсулінорезистентності, синтезу інсуліну та в цілому функціонування клітин Лангерганса [15, 16].

Вітамін D — стероїдний гормон, що бере участь у регуляції кальцій-фосфорного обміну. Проте рецептори цього гормону визначаються в усіх тканинах організму, що свідчить про його більш системне значення, а не тільки про участь в обміні кальцію [17]. Активна форма вітаміну D, 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D), впливає на реабсорбцію кальцію в нир-

кових каналцях, чинить дію на резорбцію кісток шляхом активації остеокластів та остеобластів, впливає на зменшення синтезу паратгормону [18–20].

При цьому вітамін D також демонструє численні позакісткові функції, як свідчать дані багатьох досліджень. Зокрема, вітамін D знижує синтез колагену типу 1, посилює скоротливу здатність м'язів, впливає на проліферацію та диференціацію клітин, покращення імунної реакції, а також на синтез інсуліну [21]. Власне наявність таких позакісткових функцій може обумовлювати можливу роль вітаміну D у патогенезі ожиріння та розвитку ЦД2 [22].

Дослідження свідчать, що у пацієнтів із ожирінням вітамін D розподіляється на більший об'єм маси тіла, що відповідно призводить до його нижчого рівня порівняно з пацієнтами з ІМТ нижче за 25 кг/м² [23]. У нашому дослідженні зниження рівня вітаміну D визначалось у більшості пацієнтів, що порівнянне з даними інших досліджень, у яких особи з надлишком маси тіла або ожирінням також демонстрували знижені рівні цього стероїдного гормону. Подібну тенденцію до низької концентрації вітаміну D можна пояснити сезонними змінами в його синтезі, а також більшою метаболічною потребою у пацієнтів з ожирінням порівняно з пацієнтами з ІМТ нижче за 25 кг/м².

У проведеному дослідженні ми не оцінювали концентрацію вітаміну D у контексті сезонності, оскільки всі пацієнти спостерігались тривало, протягом декількох пір року [24]. Результати інших досліджень та наші результати свідчать, що концентрація вітаміну D у сироватці залежить від маси тіла, можливо, унаслідок об'ємного розведення вітаміну, а отже, зниження його рівня в плазмі крові. Можливим логічним висновком може бути такий, що при схудненні рівень об'ємного розведення стає нижчим, і відповідно ми можемо очікувати підвищення концентрації вітаміну D.

Проте дослідження осіб з ожирінням демонструють суперечливі результати. У деяких публікаціях повідомляють про підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові на тлі схуднення [25]. Наприклад, у дослідженні, яке провів С. Mason та співавт., у жінок у постменопаузі та з ожирінням протягом одного року було визначено незначне підвищення концентрації вітаміну D у плазмі крові [22]. Але у жінок, які втратили понад 15 % маси тіла, концентрація вітаміну D підвищилась досить суттєво, що може свідчити про існування певного порогу щодо пропорції втрати маси, яка може позитивно вплинути на концентрацію вітаміну D у плазмі крові (підвищити). Відсоток втрати маси від початкової слід враховувати при контрольних оглядах та визначати концентрацію вітаміну D з метою можливої корекції дефіциту або недостатності цього стероїдного гормону. Слід зазначити, що в переважній більшості досліджень, включаючи наше, у комплексній програмі схуднення застосовувався холекальциферол у дозі 4000 МО на добу [26], що вважається оптимальним дозуванням. Проте, враховуючи суттєвий вплив вітаміну D на метаболізм кальцію, навіть така доза може мати потенційні

ризика щодо можливого негативного впливу на кальцієво-фосфорний обмін у разі сприйняття організмом дози вітаміну D 4000 МО як високої.

Ще один можливий механізм, що впливає на концентрацію вітаміну D при ожирінні, це його можлива підвищена секвестрація в білій жировій тканині [27]. За результатами досліджень визначається можливість підвищеної секвестрації прогормонів ергокальциферолу і холекальциферолу, що також негативно впливає на рівень вітаміну D.

Також слід зазначити, що в дослідженнях був показаний негативний зв'язок між рівнем глюкози плазми крові та концентрацією 25(OH)D: більш високий рівень 25(OH)D у сироватці асоціювався з нижчим рівнем глюкози плазми крові натще. Це є ще одним доказом важливої ролі концентрації 25(OH)D щодо впливу на вуглеводний обмін. Результати нашого дослідження також підтримують вищезазначену гіпотезу.

Крім зниженого рівня вітаміну D у пацієнтів з ожирінням, у цьому дослідженні було продемонстровано інсулінорезистентність у більшості пацієнтів. Слід зазначити, що інсулінорезистентність є частим синдромом, що супроводжує ожиріння. При цьому інсулінорезистентність має зв'язок з недостатністю або дефіцитом вітаміну D, як показано в нашому дослідженні та підтверджується результатами інших робіт [28].

Результати проведеного дослідження свідчать про вірогідне зниження рівня глюкози, інсуліну і відповідно індексу НОМА при втраті маси тіла на тлі корекції недостатності вітаміну D прийомом 4000 МО холекальциферолу щоденно. У даному випадку вважаємо, що обидва фактори мали суттєве значення — прийом ліраглутиду та холекальциферолу позитивно вплинув як на процес схуднення, так і на нормалізацію параметрів вуглеводного обміну.

З іншого боку, в інших дослідженнях не спостерігалось більш суттєвого зниження індексу НОМА після курсу лікування холекальциферолом [29]. Слід зазначити, що на відміну від деяких інших досліджень нами проводилась комплексна терапія ожиріння із застосуванням, крім холекальциферолу та ліраглутиду, дозованих фізичних навантажень, що дозволило максимально ефективно вплинути на всі ланки патогенезу ожиріння, включаючи покращення метаболізму вітаміну D.

Вищезазначені асоціації вітаміну D з гомеостазом глюкози пояснюють результати фундаментальних досліджень, які довели наявність рецепторів вітаміну D у β -клітинах підшлункової залози: вітамін D активує 1 α -гідроксилазу, що експресується в β -клітинах підшлункової залози [30]. Крім того, доведений вплив вітаміну D на експресію генів, що кодуєть інсулін, шляхом посилення транскрипції останнього.

Також слід згадати про протективні властивості вітаміну D при ЦД2. Як один із регуляторів кальцієво-фосфорного обміну, вітамін D підвищує концентрацію кальцію в клітинах, що, у свою чергу, призводить до збільшення транспорту глюкози в м'язи

[31]. Інша важлива властивість вітаміну D пов'язана з його дією на зниження прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α), що часто підвищені у пацієнтів з ожирінням.

Висновки

Наші результати свідчать про високу ефективність нормалізації рівня вітаміну D у разі його недостатності у пацієнтів у комплексі заходів з лікування ожиріння ліраглутидом, метформіном або іНЗКТГ-2.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримало фінансування.

Інформація про внесок кожного автора. Горобейко М.Б. — концепція і дизайн дослідження, критична вичитка тексту рукопису; Здорна В.В. — залучення пацієнтів у дослідження, збирання матеріалів, створення електронної бази даних пацієнтів, обробка клінічних даних, карт амбулаторного пацієнта, статистична обробка матеріалу, пошук та аналіз літератури, написання тексту; Дінець А.В. — аналіз отриманих даних, критична вичитка тексту рукопису.

Список літератури

1. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019. 92: 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005. PMID: 30253139.
2. Organization W.H. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2020.
3. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes. Facts*. 2015. 8(6). 402-24. doi: 10.1159/000442721.
4. ADA. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022. 45(Suppl 1). S1-S2. doi: 10.2337/dc22-Sint.
5. Dereń K., Nyankovskyy S., Nyankovska O., Łuszczki E., Wysznińska J., Sobolewski M., Mazur A. The prevalence of underweight, overweight and obesity in children and adolescents from Ukraine. *Sci Rep*. 2018. 8(1). 3625. doi: 10.1038/s41598-018-21773-4.
6. Yakovenko V., Henn L., Bettendorf M., Zelinska N., Soloviova G., Hoffmann G.F., Grulich-Henn J. Risk Factors for Childhood Overweight and Obesity in Ukraine and Germany. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2019. 11(3). 247-252. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0157.
7. Dinets A., Gorobeiko M., Zdorna V., Hoperia V., Lovin A. An integrated approach for obesity management: the effectiveness of glucagon-like peptide 1 agonist and life-style interventions for obesity management. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(3). 145-152. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1161>.
8. Gün E., Uzun H., Bolu S., Arslanoğlu İ., Kocabay K. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with insulin resistance independently of obesity in children ages 5–17. *Prim. Care Diabetes*. 2020. 14(6). 741-6. doi: 10.1016/j.pcd.2020.06.006.

9. Nur-Eke R., Özen M., Çekin A.H. Pre-Diabetics with Hypovitaminosis D Have Higher Risk for Insulin Resistance. *Clin. Lab.* 2019. 65(5). doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.181014.
10. Tkach S., Pankiv V., Pankiv I. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(2). 109-17. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156>.
11. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019. 11(4). 794. doi: 10.3390/nu11040794.
12. Dinets A., Nykytiuk O., Gorobeiko M., Barabanchyk O., Khrol N. Milestones and pitfalls in strategic planning of healthcare in capital city in transition. *Georgian Med. News*. 2021(315). 189-95. PMID: 34365449.
13. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(4). 1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
14. Tsybaliuk I., Unukovych D., Shvets N., Dinets A. Cardiovascular complications secondary to Graves' disease: a prospective study from Ukraine. *PLoS One*. 2015. 10(3). e0122388. doi: 10.1371/journal.pone.0122388.
15. Aludwan M., Kobylak N., Abenavoli L., Kyriienko D., Fagoonee S., Pellicano R., Komisarenko I. Vitamin D3 deficiency is associated with more severe insulin resistance and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2020. 45(3). 172-180. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03161-2.
16. Xu Z., Gong R., Luo G., Wang M., Li D., Chen Y., Shen X., Wei X., Feng N., Wang S. Association between vitamin D3 levels and insulin resistance: a large sample cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022. 12(1). 119. doi: 10.1038/s41598-021-04109-7.
17. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr. Obes. Rep.* 2021. 10(2). 162-180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
18. Pourshahidi L.K. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc. Nutr. Soc.* 2015. 74(2). 115-24. doi: 10.1017/S0029665114001578.
19. Pankiv I.V. The impact of vitamin D status and supplementation on thyroid autoimmunity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(8). 105-109. DOI: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222889.
20. Lotfi-Dizaji L., Mahboob S., Aliashrafi S., Vaghef-Mehrabany E., Ebrahimi-Mameghani M., Morovati A. Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019. 90(1). 94-101. doi: 10.1111/cen.13861.
21. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019. 40(4). 1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126.
22. Mason C., Xiao L., Imayama I., Duggan C.R., Bain C., Foster-Schubert K.E., et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. 94(1). 95-103. doi: 10.3945/ajcn.111.015552.
23. Drincic A.T., Armas L.A., Van Diest E.E., Heaney R.P. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012. 20(7). 1444-8. doi: 10.1038/oby.2011.404.
24. Bolland M.J., Chiu W.W., Davidson J.S., Grey A., Bacon C., Gamble G.D., et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D on diagnosis of vitamin D insufficiency. *N. Z. Med. J.* 2008. 121(1286). 63-74. PMID: 19098949.
25. Wamberg L., Christiansen T., Paulsen S.K., Fisker S., Rask P., Rejnmark L., et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue — the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013. 37(5). 651-7. doi: 10.1038/ijo.2012.112.
26. Bassatine A., Chakhtoura M., Saad R., Fuleihan G.E. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2019. 92. 193-205. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.010.
27. Pramono A., Jocken J.W.E., Blaak E.E. Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. 35(5). e3146. doi: 10.1002/dmrr.3146.
28. Contreras-Bolivar V., Garcia-Fontana B., Garcia-Fontana C., Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients*. 2021. 13(10). doi: 10.3390/nu13103491.
29. Morisset A.S., Tardio V., Weisnagel J., Lemieux S., Bergeron J., Gagnon C. Associations Between Serum 25-Hydroxyvitamin D, Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and β -Cell Function According to Glucose Tolerance Status. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015. 13(5). 208-13. doi: 10.1089/met.2014.0159.
30. LeBlanc E.S., Rizzo J.H., Pedula K.L., Ensrud K.E., Cawley J., Hochberg M. et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D and weight gain in elderly women. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2012. 21(10). 1066-73. doi: 10.1089/jwh.2012.3506.
31. Rafiq S., Jeppesen P.B. Insulin Resistance Is Inversely Associated with the Status of Vitamin D in Both Diabetic and Non-Diabetic Populations. *Nutrients*. 2021. 13(6). doi: 10.3390/nu13061742.

Отримано/Received 24.06.2022

Рецензовано/Revised 29.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.08.2022 ■

Information about authors

Maksym B. Gorobeiko, MD, PhD, DSc, Head of Department of Surgery, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: mak.spr15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1303-0076>
 Vicotria Zdorna, MD, gastroenterologist, Medical Center Androcenter, Kyiv, Ukraine; e-mail: zdorna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7385-2237>
 Andrii Dinets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7519>

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.

Information about funding. The investigation did not get any resources of funding.

Information about the contribution of each author. M.B. Gorobeiko — research concept and design, critical reading of the manuscript text; V.V. Zdorna — patient recruitment in the study, collection of materials, creation of an electronic database of patients, processing of clinical data, charts of outpatients, statistical processing of material, search and analysis of literature, writing the text; A.V. Dinets — analysis of the received data, critical reading of the manuscript text.

M.B. Gorobeiko¹, V.V. Zdorna^{2,3}, A.V. Dinets^{1,3}

¹ Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "Androcenter", Kyiv, Ukraine

³ Laboratory of Apitherapy, Prokopovych National Beekeeping Research Institute, Kyiv, Ukraine

Positive effect of vitamin D supplementation on weight loss in obese patients treated with glucagon-like peptide 1 and lifestyle interventions

Abstract. Background. Obesity, prediabetes and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are global diseases affecting the population of Ukraine, with an annual increase in morbidity. Insulin resistance occurs in up to 90 % of obese patients, contributing to the accumulation of white adipose tissue, and has a risk for the further development of prediabetes and T2DM. However, other factors also play a negative role in the development of obesity, particularly cholecalciferol (vitamin D) deficiency. Vitamin D is a steroid hormone the main function of which is to regulate calcium and phosphorus metabolism, but this molecule also exhibits various properties, including the effects on carbohydrate metabolism. The purpose of this study was to identify and evaluate the role of vitamin D elevation in patients receiving glucagon-like peptide-1 agonists (GLP-1a) in combination with lifestyle interventions for the treatment of obesity and to compare its effectiveness with that in patients treating with metformin and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). **Materials and methods.** A prospective study included 155 obese patients, and follow-up data were available for 49 of them. The study group consisted of 30 patients receiving combination therapy with GLP-1a liraglutide at a dose of 1.2 to 3.0 mg per day. The control group included 19 patients receiving combination therapy with metformin in daily doses of 500 to 2,000 mg, and SGLT2i in daily doses of 10 to 12.5 mg. Treatment of vitamin D deficiency was performed with cholecalciferol at a dose of 4,000 IU/day. **Results.** In study group GLP-1a, 25 (83.3 %) patients had vitamin D insufficiency, which is statistically similar to control group ($p > 0.05$) — 17 (89.5 %) cases. All patients with vitamin D insufficiency received 4,000 IU of cholecalciferol daily during the follow-up period. In study group

GLP-1a, the mean body mass before the treatment was 104.6 kg, after treatment — 96.36 kg ($p = 0.000007$), the mean weight lost was 7.8 % (range is 1–23.71 %) of the initial level. Mean body mass index (BMI) before treatment was 37.1 kg/m², after treatment — 34.11 kg/m² ($p = 0.000006$). In the control group, the mean weight before the treatment was 99.4 kg, after treatment — 91.74 kg ($p = 0.000196$), the mean weight lost was 7.73 % (range is 0–16.9 %) of the initial level. BMI before treatment averaged 35.6 kg/m², after treatment — 34.11 kg/m² ($p = 0.000196$). The analysis of carbohydrate metabolism parameters showed a significantly lower blood glucose level — 5.75 mmol/l in the study group GLP-1a compared to 8.42 mmol/l in the control group ($p = 0.00024$). It should be noted that a similar clinical picture was also observed after treatment, despite the compensation of T2DM in all patients: a significantly lower blood glucose level — 5.03 mmol/l in the study group GLP-1a compared to 5.99 mmol/l in controls ($p = 0.002453$). However, significantly higher levels of insulin were detected in the study group GLP-1a before treatment — 27.02 mU/L compared to 18.59 mU/L in control patients ($p = 0.003286$). After treatment, a similar situation was observed in terms of significantly higher levels of insulin: 19.41 mU/l in patients of the study group GLP-1a compared to 14.42 mU/l in controls ($p = 0.0024$). Corresponding changes were also observed for the HOMA index. **Conclusions.** Our results suggest high effectiveness of increasing the level of vitamin D in case of its insufficiency as a part of measures for the treatment of obese patients with liraglutide, metformin or SGLT2i.

Keywords: obesity; glucagon-like peptide-1 agonists; metformin; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; vitamin D

UDC 616.379-008.64-036.22(571.16)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1187>Esin Kavuran¹, Nihan Türkoğlu²¹ Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey² Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Turkish validity and reliability of the Diabetes Medication Self-Efficacy Scale

Abstract. Background. As the problem of adaptation to diabetes management in chronic diseases prevents the success of treatment, it causes the disease process to progress negatively, other diseases and deaths to develop and the costs of the disease to increase. Type 2 diabetes mellitus treatment in Turkey concerns the rate of individuals with low compliance and continuity of the disease. In a study of 1,456 individuals with diabetes treated with insulin throughout Turkey, 29.7 % of patients reported that they did not adhere to the prescribed drug regimen. This study was designed to investigate the validity and reliability of the Diabetes Medication Self-Efficacy Scale. **Materials and methods.** The study was constituted with 197 individuals, who admitted to endocrinology outpatient clinic of a University Hospital between May and June 2019, and had diabetes diagnosis for at least one year and agreed to participate in the research. The descriptive and confirmatory factor analysis and Cronbach's alpha internal consistency analysis were used during the Turkish adaptation phase of the Diabetes Medication Self-Efficacy Scale. **Results.** As a result of the analysis, the scale was determined to be consisted of 19 items and three sub-dimensions and explained 68.472 % of the total variance. Cronbach's alpha values for the whole scale and its sub-scales were 0.94, 0.89, 0.85, and 0.93, respectively. Confirmatory factor analysis was performed to verify the 3-factor structure of the scale. According to the confirmatory factor analysis results, $\chi^2/SD = 3.22$ was found to be less than the acceptable reference value of 5. This finding shows that the data are compatible with the model. In addition, the other results were as follows: RMSEA = 0.070, PNFI = 0.82, CFI = 0.99, RMR = 0.27, GFI = 0.94, AGFI = 0.88 and PGFI = 0.61. When we look at these values, they are appeared to be in good alignment. **Conclusions.** This reliable, validated and standardized 19-item 5-point Likert type scale can be used to determine the medication self-efficacy for patients with diabetes in society.

Keywords: diabetes mellitus; medication; self-efficacy; validity; reliability

Introduction

The prevalence of diabetes mellitus is rising rapidly with the change in lifestyle due to population growth, aging and urbanization [1]. DM is a serious, long-term condition with a major impact on the lives and well-being of individuals, families, and societies worldwide. It is among the top 10 causes of death in adults, and was estimated to have caused four million deaths globally in 2017 and global health expenditure on diabetes was estimated to be USD 727 billion. [2]. As DM is the problem of adaptation to treatment in chronic diseases prevents the success of treatment, it causes the disease process to progress negatively,

other diseases and deaths to develop and the costs of the disease to increase [3]. Numerous easy-to-use and effective drugs for the treatment of DM in recent years low level of drug compliance in patients the effectiveness of clinical outcomes is limited. [4].

A patient with DM usually has other diseases that accompany diabetes. Therefore, the patient needs to use a large number of drugs in order to achieve both glycemic goals and clinical targets related to other diseases. His ultimate goal compliance with this complex regimen, which is to ensure the well-being of the patient [5]. Usually in chronic diseases, non-compliance with treatment develops with

the idea that the drug is not effective in quitting the drug as a result of side effects or in improving the disease and reducing the symptoms of the disease [6]. In DM, drug mismatch is mostly due to the idea that when symptoms are not present, there is no need to use the drug [7].

Literature research has shown that low treatment compliance and continuity is an important issue for individuals with DM worldwide [8]. A series of systematic assessments and meta-analyses of DM treatment compliance and continuity were conducted around the world [8, 9] and 27 studies of these, the most recent meta-analysis found that the proportion of individuals with DM without treatment compliance was between 6.9 % and 61.5 %, and the average was 37.7 % [9]. Type DM treatment in Turkey concerns the rate of individuals with low compliance and continuity of diabetes. In a study of 433 individuals with DM treated with insulin, 40.4 % of people reported non-compliance with daily insulin use in 20.3 % [10]. In a study of 1456 individuals with diabetes treated with insulin throughout Turkey, 29.7 % of patients reported that they did not adhere to the prescribed drug regimen [11]. In an international study involving 154 individuals with Turkish patients (treated with insulin), 24.1 % of them reported that they did not adhere to the prescribed drug regimen [12]. From this point of view, **the aim of this study** is to study the Turkish validity and reliability of the drug self-efficacy scale for diabetic patients.

Materials and methods

Study design: The aim of this methodological-type study was to translate and validate the Diabetes Medication Self-Efficacy Scale to Turkish.

Inclusion and exclusion criteria: being 18 years or older; diagnosed with type 2DM for at least six month; were on diabetes medication; could speak, read, and write in Turkish.

Sampling and sample size determination: the study population was made up of all patients with type 2 DM who attended the endocrinology clinics in public hospital within the study area. In scale studies, the sample size was calculated as follows “number of items x number of patients per items”. The sample size is required to be at least 5–10 times bigger than the number of items in the scale which the validity and reliability was tested [13]. There were 19 items in the developed scale and the sample of the study consists of 197 diabetic patients.

The Data collection: the study data was collected by two researchers after ethical approval. During collecting data, the aim of study and procedures were explained to patient with type 2 DM by both formal and verbal explanations and a consent form was signed. They were informed that they were free to withdraw from the study at any time. Participants responded to the questionnaire items between 10 and 15 minutes.

Instrumentation: two instruments were used to collect of study data; Demographic Characteristics Form and Diabetes Medication Self-Efficacy Scale. Demographic Form consisted of 12 questions such as age, gender, education level, job, marital status, income level, and family history of DM.

Diabetes medication self-efficacy scale that was developed by Sleathe and colleagues included 19 items to assess self-effi-

cacy in overcoming barriers that might interfere with the use of diabetes medications [14]. Scores on the diabetes medication adherence scale ranged from 19 (lower self-efficacy) to 57 (higher self-efficacy).

Data analysis: the SPSS 23.0 and Lisrel 8.50 packaged software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for analysis of data. Descriptive analysis were performed to examine demographic characteristics of the participants and mean and standard deviations were for continuous data. In the study, basic components analysis was performed for providing more accurate findings. Lisrel software packages were used to assess the data and to test the structural validity. In the study, basic components analysis was performed for providing more accurate findings. Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) and Bartlett's tests were applied before the factor analysis in order to determine the sample adequacy and the convenience to factor analysis. Following all these procedures, convenience of the model for theoretical structure was evaluated with the Lisrel program. Fit indices like χ^2/SD , GFI, AGFI, CFI, RMSEA and SRMR were used in this stage. The internal validity was determined using the Cronbach's α coefficient, item-total score.

Ethical considerations: the study was approved by the Committee of Nursing Faculty and Before starting the study, permission via e-mail was obtained from Betsy Sleathe who developed the scale.

Results

Content Validity: the scale which has been translated to evaluate the validity of the scope, has been submitted to the opinion of six experts. The scope validity index for content validity is determined by the Davis technique. The experts were asked to evaluate each item in terms of language conformity, clarity and comprehension to the Turkish society by scoring between 1–4 (1 = very appropriate, 2 = appropriate but minor change required, 3 = article needs to be properly shaped, 4 = not suitable). When evaluating each item, the number of experts selected by selecting (a) or (b) is divided by the total number of experts, and a value of 0.80 for the content validity Index (KGI) for each item is considered criteria. In this study, no items were removed because there were no items below 0.80.

Reliability Analysis: items analysis and internal consistency Cronbach Alpha reliability analysis were performed for 19 items on the scale. Table 1 shows the item-total score correlations of the scale. The total correlations of the scale range from 0.36 to 0.81. The item was not removed because there was no change in the Cronbach alpha values when the item was removed, which was below 0.30 in the total score correlation of the item within the scale (Table 1). Cronbach Alpha, the internal consistency reliability coefficient of the scale, is 0.94. Cronbach Alpha, the reliability coefficients of each subscale of the scale; 0.89, 0.85, 0.93 (Table 2).

Test-Retest: in order to determine the reliability of the scale, 52 people were tested and retested after two weeks. As shown in Table 3, the correlation value for the relationship between the first and second measurement results is $r = 0.752$ and it is seen to be significant at $p < 0.001$. This finding indicates that the first and second measurement results of the scale applied two weeks apart are similar.

Table 1. Internal Consistency and Homogeneity of Diabetes Drug Use Self-Efficacy Scale

Items	If the item is deleted, the mean of the scale	If the item is deleted, the variance of the scale	Corrected Item-Total Score Correlation	If the item is deleted Cronbach Alfa coefficient of the scale
1	39.4315	93.604	.453	.936
2	39.3553	90.720	.630	.933
3	39.1827	91.344	.666	.932
4	39.2487	95.178	.368	.938
5	39.0305	92.948	.606	.933
6	39.4670	91.015	.644	.932
7	39.1168	93.644	.458	.936
8	38.9746	93.535	.593	.933
9	39.0355	90.851	.749	.930
10	39.0761	93.071	.549	.934
11	39.1472	90.789	.699	.931
12	39.1269	90.071	.809	.929
13	39.1675	89.089	.736	.930
14	39.2538	89.231	.757	.930
15	38.9898	93.857	.425	.937
16	39.4619	87.719	.738	.930
17	39.2589	88.428	.795	.929
18	39.2183	89.008	.775	.930
19	39.0355	91.494	.723	.931

Validity Analysis: in order to determine whether the data can be applied for factor analysis, the KMO coefficient applied and it has been found as 0.817. To determine whether the relationships between the variables and different from zero, Bartlett test applied and it has been found significant ($p < 0.001$) (Table 4). Based on these findings, basic components analysis and varimax rotation method were applied from descriptive factor analysis methods to reveal the factor structure of the scale consisting of 19 items, and a three-factor structure with a self-worth of over 1.00, explaining 68 % of the total variance after factor analysis (Table 4). Factor loads of the items

were found to be between 0.54 and 0.90. When the factor structure of the scale was examined, 18.472 % of the total variance was explained by 1st factor and 16.610 % by 2nd factor and 33.391 % by 3rd factor. It was determined that the total variance for all factors was 68.472 %. According to the results of the Confirmatory Factor Analysis, the $\chi^2/SD = 3.22$ and was less than ≤ 5 with an acceptable reference value. This finding indicates that the data was compatible with the model. Additionally, RMSEA = 0.070, PNFI = 0.82. CFI = 0.99, RMR = 0.27. GFI = 0.94. AGFI = 0.88 and PGFI = 0.61. It was seen that they were at a good level.

Table 2. Cronbach Alpha Coefficients and Mean Scores of Scale Sub-Dimensions

Scale Sub-Dimensions	Cronbach Alfa
Factor 1	0.89
Factor 2	0.85
Factor 3	0.93
Total Scale	0.94

Table 3. Relationship Between First and Second Scores of Diabetes Medication Self-Efficacy Scale

Test-Retest	X ± SS	r	p
First	39.25 ± 8.78	0.752	0.001
Second	42.78 ± 7.56		

In the study, the scale total scores was compared with patients' gender, marital status, other disease status and drug taking; no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). The scale total score of patient having high school, higher education status, who were student, who perceiving their health level as excellent and who goes to the hospital once a month was found to be significantly higher ($p < 0.05$) (Table 5).

Discussion

Content validity relates to what extend the scale, as a complete unity or as one of its items, can serve this objective [15, 16]. Referring to an expert opinion is one of the methods utilized to determine content validity [17]. I. Erefe (2002) claims that in determining content validity preliminary draft should be examined by a group of minimum 3 experts and it is essential to form a consensus upon an independent analysis [18].

To test its content validity, Diabetes Medication Usage Self-Efficacy Scale form was designed and submitted to the approval of six experts. Six experts in charge of item assessment then offered their views in accordance with Davis technique and within the framework of their proposal validity indices of item contents were computed to be between 0.84 to 1.00 values. Based on the criteria value 0.80 suggested by H. Yurdugül and F. Bayrak (2012), it is evidenced by the obtained result that there has been consensus among experts [19].

Reliability is the preliminary condition of scale validity [20]. There are various methods related to the way reliability can be determined and in here Cronbach's Alpha value draws attention because rather than multiple applications it manifests to what level one measurement is consistent within itself [13]. If this Alpha coefficient remains between 0.00 to 0.40, scale is not deemed reliable. If Alpha value is between 0.40 to 0.60 values there is low reliability; if between 0.60 to 0.80 scale is highly reliable and if between 0.80 to 1.00 it is significantly reliable [20]. In this particular study Alpha values varied from 0.85 to 0.93. In the original scale internal consistency is (Cronbach's Alpha) 0.86.

In the Chinese version of the scale, on the other hand, Cronbach's Alpha reliability coefficient is 0.94 and according to these results, in terms of internal consistency, the

scale is in a highly good level. Besides for the scale items total test correlation analysis was conducted and in here, the aim is to measure discriminatory power of the items. If the item is found to be discriminative it should be integrated within the scale [20]. If corrected item-total correlation coefficient is below 0.20, items should be excluded from measurement tool but if the said coefficient is between 0.20 to 0.30 items can be integrated to the required measurement tool, if the value is 0.30 or above, items are good [21].

Diabetes Medication Usage Self-Efficacy Scale in Table 1 puts forth that item-total score correlation varies from 0.36 to 0.81 and in our research too, it was detected that none of the items was below 0.30. Hence none of the items was excluded from the scale.

Measurement tool's power to remain unchanged with respect to time and its power to provide consistent results in every application is described as test-retest reliability [22]. Literature review suggests that in a test application, minimum number of required participants is 30 [23, 24]. In this study the scale was re-administered to 52 people two weeks after. In the conducted test-retest analysis, measuring $r = 0.752$ correlation between the first and second application scores and presence of a statistically significant and positive relationship ($p < 0.05$) between two measurements proves that there is

Table 4. Factor Loads after Varimax Rotation

Factors	Items	Factors Loadings
Requirement	They cost a lot of money	.661
	You do not have any symptoms of diabetes	.888
	You feel you do not need them	.874
	You feel okay	.909
Busyness	You are busy at home	.722
	There is no one to remind you	.587
	You are with family members	.694
	You have other medicines to take	.587
	You have a headache	.632
Worry	They cause some side effects	.784
	You worry about taking them for the rest of your life	.538
	You come home late from work or other activities	.628
	You are in a public place	.767
	You are traveling	.644
	You take them more than once a day	.797
	They sometimes make you tired	.786
	You are shaky or jittery	.779
	You are confused	.733
Your vision is blurry	.798	
Variance Explained by the Factors (%)		Eigenvalue
Factor 1	18.472	3.510
Factor 2	16.610	3.156
Factor 3	33.391	6.344
Total Variance Explained (%)	68.472	

consistency between measurements. In the Chinese version of the scale, test retest reliability coefficient was computed as 0.76 [25]. In the aftermath of repeated measurements if the correlation value is in a good level and there is significant difference, the scale is considered as reliable.

In order to conduct validity analyses, basic components analysis in the scale and Varimax rotation method were administered. The reason for employing this analysis and method is to determine if the scale is structurally valid and to manifest its factor structure. In literature, it is reported that if the aim is to generalize the results of factor analysis it is required to collect minimum five or ten times more data than the total quantity of items or as per the total sum of people or variable to collect, observation ratio must be between 1 : 10 to 1 : 20 [20]. In the study, by examining mini-

imum 5 to 10 times more numbers of data (197) than total quantity of items, factor analyses were employed. On the other hand Barlett test and KMO test were also administered and the aim in that is to determine if data are fit with compatible features for factor analysis in terms of application and if relationships between variables are significant or not and divert from zero. If KMO value is above 0.60 it is agreed that factor analysis is good [26]. For this particular study, KMO value was measured as 0.817 and according to this finding, sampling size of factor analysis is sufficient. As the test is analyzed within the framework of factor analysis, it is noticeable that correlation structure is fit and sampling size is also sufficient [21, 26]. Moreover, we can also feasibly argue that according to this finding, the data are compatible with respect to factor analysis.

Table 5. Comparison of the Average Scores of the Diabetes Drug Use Self-Efficacy Scale According to the Characteristics of the Patients

Characteristics	N	X ± SS	Test and p
Age (63.46 ± 14.55)		(min: 18 — max: 87)	
Gender			
Female	128	40.21 ± 10.56	t: 1.176
Male	69	41.98 ± 9.77	p: 0.241
Education Level			
Literate	163	36.50 ± 9.33	t: 3.168
High School and over	34	42.38 ± 9.94	p: 0.002
Occupation			
Housewife	84	41.30 ± 9.44	KW: 1.496 p: 0.215
Worker	30	35.26 ± 5.84	
Retired	28	43.38 ± 11.08	
Student	55	44.10 ± 11.05	
Marital status			
Married	162	41.83 ± 10.16	t: 1.406
Single	35	39.20 ± 9.46	p: 0.161
Perceiving the level of health			
Excellent	45	47.86 ± 7.18	KW: 34.468 p: 0.000
Good	68	41.11 ± 11.03	
Not bad	31	35.19 ± 4.98	
Bad	53	39.77 ± 10.27	
Other illness			
Yes	129	41.64 ± 9.61	t: 0.533
No	68	40.83 ± 10.93	p: 0.595
Average hospital visits			
One time per month	148	40.81 ± 10.50	KW: 5.339 p: 0.125
Twice per month	22	41.97 ± 9.31	
Three times per month	27	32.74 ± 8.40	
Getting drug training			
Yes	149	40.75 ± 8.59	t: 1.495
No	48	43.25 ± 13.62	p: 0.136

Although construct validity can be determined via several different methods, the most widely utilized one is Exploratory Factor Analysis. Degrading of the total sum of items in the scale into subcategories can establish the targeted objective for factor analysis. Different groups are established when the items measuring the same factor unite. Via considering the features of items integrated within its formation, every factor group is named after a factor [18, 21]. Diabetes Medication Usage Self-Efficacy Scale is a 3-factor structure. In this scale, eigenvalues related to examining a 3-factor scale are 3.510 in the first factor, 3.156 in the second factor and 6.344 in the third factor (Table 4). Literature studies suggest that at the end of factor analysis, factor loads should be 0.30 and above [26]. In this study factor load of the items varies from 0.54 to 0.90. Likewise, in the Chinese version of the same scale too, factor loads were reported to be in between 0.72 and 0.85 [25]. According to these findings it can be argued that factor loads of the scale are in an acceptable level.

In an attempt to determine if 3-factor structure of the scale will be confirmed or not Confirmatory Factor Analysis (CFA) was administered and obtained results in CFA displayed that $\chi^2/SD = 3.22$ and $p = 0.000$. χ^2 results test the data fitness of the model and reveal that obtained data are fit

with the model. In the same vein, these finding also suggest that data are fit with the model.

In literature it is stated that acceptable fitness value for GFI, CFI indices is 0.90, perfect fitness value is 0.95 and above. It has been reported that acceptable fitness value of AGFI index is 0.85, perfect fitness value is 0.90 and above ranges of value [27–30]. For RMSEA and RMR indices, acceptable fitness value is reported as < 0.08 and perfect fitness value as < 0.05 .

Some of the fitness index results of the Turkish version of the scale were determined as RMSEA = 0.070, PNFI = 0.82, CFI = 0.99, RMR = 0.27, GFI = 0.94, AGFI = 0.88 and PGFI = 0.61 and these values indicate that the scale is in a good fitness level. All these findings collectively suggest that model-data fitness is in an acceptable level. In another saying, we can argue that a three-factor model is fit and construct validity of the scale is ensured (Figure 1).

In Table 5 we can see the comparison between descriptive features of the participants and mean scores of the scale. It has been detected that in parallel with the increased education level of participants, there is a corresponding climb in their self-efficacy level in diabetic medication usage. In literature, it has been stated that one of the most effective factors that can determine self-efficacy in the management

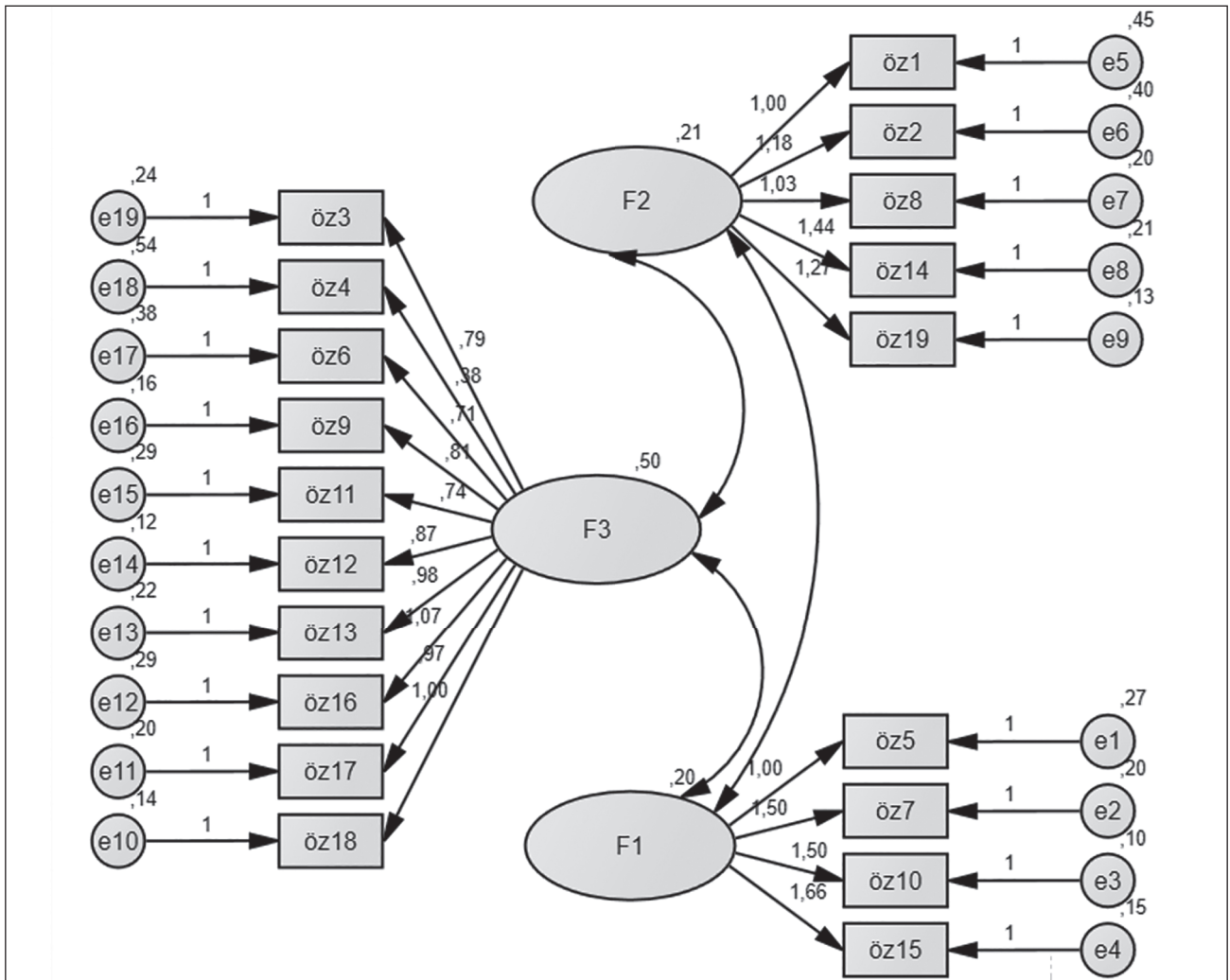


Figure 1. PATH Diagram of Diabetes Drug Use Self-Efficacy Scale

of DM is education level [31–33]. Which is an expected finding because as humans become more educated, they can attain knowledge more easily and their management in medication usage also improves much higher. Diabetic patients are more responsible in matters related to their health and can put their learnings more effectively into daily practice.

In our study another salient factor impacting self-efficacy perception related to diabetic medication usage is perceived health condition of the patients. In our study, after analyzing the relationship between perceived health condition of the patients and mean scores from self-efficacy scale, it was detected that perceived health condition played a role in the mean score related to self-efficacy on diabetic medication usage. Self-efficacy scale mean score of the patients whose perceived health condition is good is higher than those patients whose perceived health condition is bad. Similarly in the study of Ö. Erol it was identified that perceived health affected their self-efficacy perception whereas as patients' perceived health level went down, there was a responding fall in the self-efficacy scale mean score related to diabetes management [34]. These data are on par with our finding in this research.

Conclusions

In conclusion, by using language validity and content validity as the validity analysis. By administering internal consistency analyses, item analyses and test-retest methods as for the reliability analyses it was ascertained that Diabetes Medication Usage Self-Efficacy Scale is a valid and reliable tool that can be used among type 2 diabetic patients in Turkey.

Acknowledgments. The authors wish to thank all the participants in the study.

References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C. 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.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. *Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends.* *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
3. Jiang C., Wang Q. *Analysis of Influencing Factors for Chronic Diseases: A Large Sample Epidemiological Survey from Liaoyang.* *Comput. Math. Methods Med.* 2022. 2022. 1537906. doi: 10.1155/2022/1537906.
4. Deters M.A., Laven A., Castejon A., Doucette W.R., Ev L.S., Krass I., Mehuys E. et al. *Effective Interventions for Diabetes Patients by Community Pharmacists: A Meta-analysis of Pharmaceutical Care Components.* *Ann. Pharmacother.* 2018. 52(2). 198-211. doi: 10.1177/1060028017733272.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R., Bakris G., Benson G., Brown F.M., Freeman R., Green J. et al. *Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022.* *Diabetes Care.* 2022. 45 (Suppl. 1). S83-S96. doi: 10.2337/dc22-S006.
6. Wormall S., Abbot S. *Primary care clinical pharmacists and chronic disease medication adherence.* *Br. J. Gen. Pract.* 2021. 71(712). 496. doi: 10.3399/bjgp.21X717485.
7. Blaslov K., Naranda F.S., Kruljac I., Renar I.P. *Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future.* *World J. Diabetes.* 2018. 9(12). 209-219. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.209.
8. Kumar A., Hejmady D.I., Thapar R., Kumar N., Holla R., Shetty V et al. *Are Our Diabetic Patients Adherent to the Treatment?* *Curr. Diabetes Rev.* 2021. 17(8). e022221191731. doi: 10.2174/1573399817666210223114010. P
9. Krass I., Schieback P., Dhipayom T. *Systematic Review or Metaanalysis Adherence to diabetes medication: a systematic review.* *Diabetic Medicine.* 2015. 32. 725-37. DOI: 10.1111/dme.12651.
10. Yavuz D.G., Ozcan S., Deyneli O. *Adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetic patients initiated on different insulin regimens.* *Patient. Prefer. Adherence.* 2015. 9. 1225-31. doi: 10.2147/PPA.S87935.
11. Yavuz D.G., Bilen H., Sancak S., Garip T., Hekimsoy Z., Sahin I. et al. *Impact of telephonic interviews on persistence and daily adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetes patients: dropout study.* *Patient Prefer. Adherence.* 2016. 10. 851-61. doi: 10.2147/PPA.S100626.
12. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. *Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study.* *Diabet. Med.* 2012. 29(5). 682-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x.
13. Erkuş A. *Mismatch between the meanings of turkish equivalents of psychometric terms and the processes performed.* *Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology.* 2010. 1(2). 72-7.
14. Sleath B., Carpenter D.M., Blalock S.J., Davis S.A., Hickson R.P., Lee C., Ferreri S.P. et al. *Development of a new diabetes medication self-efficacy scale and its association with both reported problems in using diabetes medications and self-reported adherence.* *Patient Prefer. Adherence.* 2016. 10. 1003-10. doi: 10.2147/PPA.S101349.
15. Erdim L., Ergün A., Kuşuoğlu S. *Reliability and validity of the Turkish version of the Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C).* *Turk. J. Med. Sci.* 2019. 49(1). 162-169. doi: 10.3906/sag-1806-212.
16. Altan L., Çeliker R., Ercan İ., Birtane M., Akgün K., Zarteri C. et al. *The reliability and validity of the Turkish version of the Fibromyalgia Participation Questionnaire.* *Eur. J. Rheumatol.* 2018. 5(1). 40-44. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16090.
17. Sangwan A., Sangwan A., Punia P. *Development and Validation of an Attitude Scale towards Online Teaching and Learning for Higher Education Teachers.* *TechTrends.* 2021. 65(2). 187-195. doi: 10.1007/s11528-020-00561-w.
18. Erefe İ. (Ed.) *Research principles, processes and methods in nursing.* İstanbul: Odak Offset; 2002. 169-88.
19. Yurdugül H., Bayrak F. *Validity validation measures in scale development studies: Comparison of scope validity index and Kappa statistics.* *Hacettepe University Faculty of Education Journal.* 2012. 2. 264-71.
20. Otieno-Odawa C.F., Kaseje D.O. *Validity and reliability of data collected by community health workers in rural and peri-urban contexts in Kenya.* *BMC Health Serv. Res.* 2014. 14(Suppl 1). S5. doi: 10.1186/1472-6963-14-S1-S5.
21. Tolchard B. *Reliability and Validity of the Work and Social Adjustment Scale in Treatment-Seeking Problem Gamblers.* *J. Addict. Nurs.* 2016. 27(4). 229-233. doi: 10.1097/JAN.000000000000141.

22. Tavşancıl E. *Measurement of attitudes and data analysis with SPSS*. Ankara: Nobel Publishing; 2002.
23. Guetterman T.C. *Basics of statistics for primary care research*. *Fam. Med. Community Health*. 2019. 7(2). e000067. doi: 10.1136/fmch-2018-000067.
24. Cartagena-Ramos D., Fuentealba-Torres M., Rebutini F., Leite A.C.A.B., Alvarenga W.A., Arcêncio R.A. et al. *Systematic review of the psychometric properties of instruments to measure sexual desire*. *BMC Med. Res Methodol*. 2018. 18(1). 109. doi: 10.1186/s12874-018-0570-2.
25. Zheng J., Wang Y., Ye X., Xiao L., Ye J., Li X., Zhong M. *Validation of diabetes medication self-efficacy scale in Chinese with type 2 diabetes*. *Patient Prefer. Adherence*. 2018. 12. 2517-2525. doi: 10.2147/PPA.S170144.
26. Ali Z., Bhaskar S.B. *Basic statistical tools in research and data analysis*. *Indian J. Anaesth*. 2016. 60(9). 662-669. doi: 10.4103/0019-5049.190623.
27. Erkorkmaz Ü., Etikan D., Demir O., Özdamar K. Sanisoğlu SY. *Confirmatory factor analysis and fit indices: review*. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci*. 2013. 33(1). 210-23. DOI:10.5336/medsci.2011-26747.
28. Bajpai S.R., Bajpai R.C. *Goodness of measurement: reliability and validity*. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2014. 3(2). 112-5. DOI: 10.5455/ijmsph.2013.191120133.
29. Stein C.M., Morris N.J., Hall N.B., Nock N.L. *Structural Equation Modeling*. *Methods Mol. Biol*. 2017. 1666. 557-580. doi: 10.1007/978-1-4939-7274-6_28.
30. Atkinson T.M., Rosenfeld B.D., Sit L., Mendoza T.R., Fruscione M., Lavene D. et al. *Using confirmatory factor analysis to evaluate construct validity of the Brief Pain Inventory (BPI)*. *J. Pain Symptom Manage*. 2011. 41(3). 558-65. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.05.008.
31. Yatim M.H., Wong Y.Y., Neoh C.F., Lim S.H., Hassali M.A., Hong Y.H. *Factors influencing patients' hypertension self-management and sustainable self-care practices: a qualitative study*. *Public Health*. 2019. 173. 5-8. doi: 10.1016/j.puhe.2019.04.020.
32. Messina R., Rucci P., Sturt J., Mancini T., Fantini M.P. *Assessing self-efficacy in type 2 diabetes management: validation of the Italian version of the Diabetes Management Self-Efficacy Scale (IT-DMSES)*. *Health Qual Life Outcomes*. 2018. 16(1). 71. doi: 10.1186/s12955-018-0901-3.
33. Bohanny W., Wu S.F., Liu C.Y., Yeh S.H., Tsay S.L., Wang T.J. *Health literacy, self-efficacy, and self-care behaviors in patients with type 2 diabetes mellitus*. *J. Am. Assoc. Nurse Pract*. 2013. 25(9). 495-502. doi: 10.1111/1745-7599.12017. Epub 2013 Mar 4. PMID: 24170654.
34. Erol O., Enc N. *Hypoglycemia Fear and Self-efficacy of Turkish Patients Receiving Insulin Therapy*. *Asian Nurs. Res (Korean Soc. Nurs. Sci)*. 2011. 5(4). 222-8. doi: 10.1016/j.anr.2011.12.001.

Received 23.06.2022

Revised 29.07.2022

Accepted 02.08.2022 ■

Information about authors

Esin Kavuran, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-9825-8979>

Nihan Türkoğlu, RN, PhD, Assistant Professor, Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-5843-9097>

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. **Information about funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Authors' contribution. *Esin Kavuran, Nihan Türkoğlu* — study conception/design; *Nihan Türkoğlu, Esin Kavuran* — data collection/analysis; *Esin Kavuran, Nihan Türkoğlu* — drafting of manuscript; *Esin Kavuran, Nihan Türkoğlu* — critical revisions for important intellectual content; *Nihan Türkoğlu, Esin Kavuran* — supervision; *Nihan Türkoğlu, Esin Kavuran* — statistical expertise; *Esin Kavuran, Nihan Türkoğlu* — administrative/technical/material support.

Esin Kavuran¹, Nihan Türkoğlu²

¹ Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey

² Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Валідність і надійність шкали оцінки ефективності лікування цукрового діабету в Туреччині

Резюме. Актуальність. Проблема адаптації до лікування цукрового діабету (ЦД) перешкоджає досягненню компенсації, призводить до прогресування захворювання, а також до зростання витрат через хворобу. Аналіз ефективності лікування ЦД 2-го типу в Туреччині вказує на високу частку осіб з низьким рівнем комплаєнсу і компенсації ЦД. У дослідженні 1456 осіб із ЦД, які отримували інсулінотерапію, 29,7 % хворих повідомили, що вони не дотримуються призначеного режиму лікування. **Мета:** дослідження розроблено й проведено з метою вивчення валідності й надійності шкали оцінки ефективності лікування діабету (DMSS). **Матеріалу та методи.** У дослідженні взяли участь 197 осіб, які перебували під спостереженням в амбулаторії університетської лікарні в період із травня по червень 2019 року. У них був діагностований ЦД принаймні один рік тому, і хворі погодилися брати участь у дослідженні. Для перевірки надійності (внутрішньої узгодженості) шкали оцінки ефективності медикаментозного

лікування ЦД використовувався метод альфа Кронбаха. **Результати.** У результаті аналізу було встановлено, що шкала складається з 19 пунктів і трьох підпунктів. Значення альфа Кронбаха для всієї шкали та її підшкал становили 0,94; 0,89; 0,85 і 0,93 відповідно. Для перевірки 3-факторної структури шкали було проведено підтверджуючий факторний аналіз. Згідно з результатами підтверджуючого факторного аналізу, $\chi^2/SD = 3,22$ виявився меншим за прийнятне контрольне значення 5. Цей результат показує, що дані сумісні з моделлю. Крім того, інші результати були такими: RMSEA = 0,070; PNFI = 0,82; CFI = 0,99; RMR = 0,27; GFI = 0,94; AGFI = 0,88 і PGFI = 0,61. **Висновки.** Валідну, перевірену й стандартизовану 19-пунктову 5-бальну шкалу типу Лайкерта можна використовувати для визначення оцінки ефективності лікування хворих на цукровий діабет у популяції.

Ключові слова: цукровий діабет; медикаментозне лікування; ефективність; шкала оцінки

УДК 616.441-008.63:616.33-002:614.25

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1188>Сокольник С.В., Нечитайло Д.Ю., Лозюк І.Я., Остапчук В.Г.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Функціональний стан щитоподібної залози в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки

Резюме. Актуальність. Більшість фахівців одностайні щодо того, що в дітей значно частіше трапляється виразка дванадцятипалої кишки. Останніми роками став проявлятися дослідницький інтерес відношень тиреоїдної системи з процесами виразки у дванадцятипалій кишці. **Мета.** Дослідити функціональний стан щитоподібної залози в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. **Матеріали та методи.** Групу спостереження становили 56 дітей віком від 7 до 18 років із верифікованою виразкою дванадцятипалої кишки та 15 здорових дітей. Усім педіатричним пацієнтам проводили фіброезофагогастродуоденоскопію з прицільною щитковою біопсією та дослідженням на наявність бактерії *Helicobacter pylori*, внутрішньошлункову рН-метрію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та щитоподібної залози, досліджували концентрацію тиреоїдних гормонів (ТТГ, T_3 , T_4). Оцінка вірогідності здійснювалася за допомогою критерію Стьюдента (t). Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$. **Результати.** Середній вік виникнення виразки дванадцятипалої кишки в дітей становив $13,1 \pm 3,1$ року. У всіх вікових категоріях виразка дванадцятипалої кишки частіше траплялася у хлопчиків — 58,9 %. Під час поглибленого ультразвукового дослідження структура щитоподібної залози в 52 (92,8 %) дітей була однорідною, у 4 (7,1 %) дітей — неоднорідною, але без вузлових утворень. Концентрації ТТГ та T_3 в крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки також не відрізнялися від середніх показників у дітей групи порівняння. При цьому відзначалося зниження концентрації T_4 , що можна розглядати як варіант синдрому еутиреоїдної слабкості — синдрому зниженого T_4 . Середній рівень T_4 у крові ($32,67 \pm 3,84$ нмоль/л) був значно нижчим ($p = 0,001$) у дітей, інфікованих *Helicobacter pylori*, ніж у дітей без інфікування ($39,45 \pm 4,23$ нмоль/л) та здорових ($89,12 \pm 5,91$ нмоль/л). **Висновки.** Діти, хворі на виразку дванадцятипалої кишки, мають порушення тиреоїдного статусу за рахунок зниження концентрації тироксину. Функціональне зрушення в тиреоїдному статусі в цих пацієнтів може розглядатися як прогностично несприятлива ознака ймовірного погіршення перебігу виразки.

Ключові слова: тиреоїдні гормони; діти; виразка дванадцятипалої кишки; *Helicobacter pylori*

Вступ

Чільне місце серед хвороб системи травлення посідає патологія верхніх відділів травного тракту, що за останні 10 років дещо змінила свою структуру та поширеність. Зокрема, частота виразки дванадцятипалої кишки зберігається на стабільних показниках — від 7,2 до 8,4 % [1], хронічних гастритів та хронічних дуоденітів поступово збільшується (45–67 %) [2], а частота патології стравоходу збільшилася майже втричі [3].

Виразкова хвороба, незважаючи на свою багатовікову історію та досягнуті успіхи з вивчення етіології та

патогенезу, а також розробку основних принципів діагностики та лікування, продовжує викликати інтерес як із наукової, так і з практичної точки зору, що пов'язано з її частим рецидивуванням, розвитком тяжких ускладнень, що призводять до зниження якості життя хворих будь-якого віку. Більшість фахівців сходяться на думці, що в дітей значно частіше трапляється виразка дванадцятипалої кишки [4, 5]. При цьому більшість дослідників констатують той факт, що останніми роками відзначається трансформація клінічної та ендоскопічної картини захворювання, яка не може не впливати на своєчасну діагностику та лікування.

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

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

Для кореспонденції: Сокольник Сніжана Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com

For correspondence: Sokolnyk Snizhana, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com

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

Сьогодні не викликає сумнівів актуальність досліджень, спрямованих на подальше вивчення ролі патогенетичних факторів у розвитку виразки дванадцятипалої кишки, оцінки впливу функціонального стану тиреоїдної системи на її клінічну картину, характер перебігу, швидкість та якість загоєння виразкового дефекту, динаміку запальних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, рецидивування захворювання і формування ускладнень [6]. Значення функціонального стану ендокринної системи для процесів ульцерогенезу в шлунково-кишковому тракті і, зокрема, у дванадцятипалій кишці багаторазово демонструвалося в експериментальних та клінічних дослідженнях. Існують гормональні системи, зв'язки яких із виразкою дванадцятипалої кишки хоч і проглядаються, але потребують серйозної конкретизації. Повною мірою це стосується тиреоїдної гормональної системи [7, 8]. Останніми роками став проявлятися дослідницький інтерес до відношень цієї системи з процесами виразки у дванадцятипалій кишці.

Мета: дослідити функціональний стан щитоподібної залози в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи

Групу спостереження становили 56 дітей віком від 7 до 18 років із верифікованою виразкою дванадцятипалої кишки, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях Чернівецької обласної та міської дитячих лікарень, та 15 здорових дітей. Усім педіатричним пацієнтам проводили фіброезофагогастродуоденоскопію з прицільною щитковою біопсією та дослідженням на наявність бактерії *Helicobacter pylori*, внутрішньошлункову рН-метрію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та щитоподібної залози [9]. Результати морфологічного дослідження слизової оболонки трактували за Сіднейською системою. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювали за клінічними симптомами за допомогою скринінгових комплексних таблиць, а також стандартних наборів («Mallinckbrodt», Німеччина) для визначення концентрації вільного тироксину (T_4), вільного трийодтироніну (T_3), тиротропного гормону (ТТГ). Забір крові на гормональне дослідження проводили з ліктьової вени. Підрахунок проб та обробку результатів проводили за допомогою автоматичного лічильника з мікропроцесором та комп'ютерною обробкою даних.

Критеріями включення слугували: виразка дванадцятипалої кишки, відсутність органічних захворювань щитоподібної залози, вік дітей від 7 до 18 років, прожи-

вання в Чернівецькій області, підписана інформована згода пацієнтів на проведення дослідження.

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень Буковинського державного медичного університету (від 02.06.2021 р., протокол № 6).

Статистична обробка результатів проведена з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Для кожної групи досліджень, які мали нормальний розподіл, вираховували середню арифметичну величину (M) та похибку середньої арифметичної (m) ($M \pm m$). Якісні показники подавали у вигляді абсолютних значень та частки (у відсотках) від загальної кількості за вибіркою чи у групі. Оцінка вірогідності здійснювалася за допомогою критерію Стьюдента (t). Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Середній вік виникнення виразки дванадцятипалої кишки в дітей становив $13,1 \pm 3,1$ року. У дітей з обтяженою спадковістю за хворобами шлунково-кишкового тракту середній вік виникнення виразки вірогідно відрізнявся від показника в дітей без спадкової обтяженості ($11,8 \pm 0,5$ року та $14,8 \pm 1,0$ року відповідно, $p < 0,05$). Найбільш ранній вік розвитку виразки дванадцятипалої кишки зафіксований у дітей, які мали спадкову обтяженість за материнською та батьківською лініями схильності ($10,3 \pm 0,5$ року).

У всіх вікових категоріях виразка дванадцятипалої кишки частіше траплялася у хлопчиків — 58,9 %. У них спостерігали поступове зростання частоти виразки, починаючи з 7-річного віку, тоді як у дівчаток було різке зростання частоти виразки у віці 13–18 років (табл. 1).

Тиреоїдний статус дітей із виразкою дванадцятипалої кишки оцінювали шляхом активного опитування, орієнтованого на виявлення скарг, що вказують на можливі порушення функції щитоподібної залози. Зокрема, визначали наявність скарг на відчуття кому при ковтанні у дітей (8 осіб, 14,2 %), біль голови (23 особи, 41,1 %), втомлюваність (29 осіб, 51,8 %), підвищену дратівливість (12 осіб, 21,4 %), порушення пам'яті (13 осіб, 23,2 %), біль у серці (10 осіб, 17,8 %), емоційну лабільність (22 особи, 39,2 %).

Під час поглибленого ультразвукового дослідження структура щитоподібної залози в 52 (92,8 %) дітей була однорідною, у 4 (7,1 %) дітей неоднорідною, але без вузлових утворень.

При комплексному вивченні тиреоїдного статусу серед хворих на виразку дванадцятипалої кишки виявлено групу осіб без структурних змін у щитоподібній

Таблиця 1. Розподіл дітей із виразкою дванадцятипалої кишки за місцем проживання, віком та статтю

Місце проживання	<i>Helicobacter pylori</i> (+) (n = 42)				Всього	<i>Helicobacter pylori</i> (-) (n = 14)				Всього
	Хлопчики		Дівчатка			Хлопчики		Дівчатка		
Вік (роки)	7–11	12–18	7–11	12–18		7–11	12–18	7–11	12–18	
м. Чернівці	5	11	3	8	27	2	4	2	3	11
Чернівецька область	2	7	2	4	15	1	1	–	1	3
Разом	25		17		42	8		6		14

Таблиця 2. Уміст ТТГ та тиреоїдних гормонів у периферичній крові обстежених дітей

Показник	Діти групи порівняння (M ± m, n = 15)	Діти, хворі на виразку ДПК	
		Хлопчики (M ± m, n = 33)	Дівчатка (M ± m, n = 23)
ТТГ (мкМО/л)	2,08 ± 0,44	1,57 ± 0,27	1,95 ± 0,15
T ₃ (нмоль/л)	1,67 ± 0,31	1,55 ± 0,19	1,71 ± 0,16
T ₄ (нмоль/л)	89,12 ± 5,91	39,04 ± 8,73*	31,44 ± 6,73*
T ₃ /T ₄	0,019 ± 0,0021	0,039 ± 0,003	0,041 ± 0,002
ТТГ/T ₄	0,023 ± 0,004	0,040 ± 0,004	0,062 ± 0,005

Примітка: * — вірогідність відмінностей при $p < 0,05$.

залозі, у яких за нормального рівня ТТГ відзначалися зрушення у вмісті в крові периферичних тиреоїдних гормонів, що виражалися у зниженні T₄ або T₃ (табл. 2). Для основної характеристики тиреоїдного статусу був вибраний рівень ТТГ як найбільш чутливий показник наявності дефіциту тиреоїдних гормонів [10]. За цим показником обстежувана група дітей відхилень у функціональному стані щитоподібної залози не мала.

Концентрація T₃ у крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки також не відрізнялася від середніх концентрацій у дітей групи порівняння. При цьому відзначалося зниження концентрації T₄, що можна розглядати як варіант синдрому еутиреоїдної слабкості або як синдром зниженого T₄.

Більш ретельний аналіз гормональних показників у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки встановив, що у 80,3 % рівень T₄ був низький, у 3,5 % був низький рівень T₃ та у 16,1 % дітей рівні T₃ та T₄ відповідали нормі. Середній рівень T₄ у крові ($32,67 \pm 3,84$ нмоль/л) був значно нижчим ($p = 0,001$) у дітей, інфікованих *Helicobacter pylori*, ніж у дітей без інфікування ($39,45 \pm 4,23$ нмоль/л) та здорових ($89,12 \pm 5,91$ нмоль/л) (рис. 1).

Обговорення

Оскільки відмінностей у рівнях ТТГ і T₄ не спостерігалося, результати показують, що інфекція *Helicobacter pylori* може призвести до порушення гормонального балансу щитоподібної залози, але не порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібної осі [11, 12].

Можна припустити, що тривале зниження рівня T₄ може зумовити посилення проліферативних процесів у щитоподібній залозі і стати причиною вузлуотворення. З іншого боку, зниження концентрації T₄, за рахунок зменшення антиоксидантного потенціалу плазми, який чималою мірою зумовлений впливом T₄, може посилювати вільнорадикальну складову процесу ультраперогенезу в дванадцятипалій кишці [13–15].

Висновки

Діти, хворі на виразку дванадцятипалої кишки, мають порушення тиреоїдного статусу за рахунок зниження концентрації тироксину.

Функціональне зрушення у тиреоїдному статусі в цих пацієнтів може розглядатися як прогностично несприятлива ознака ймовірного погіршення перебігу виразки. Це потребує включення в алгоритм обстежен-

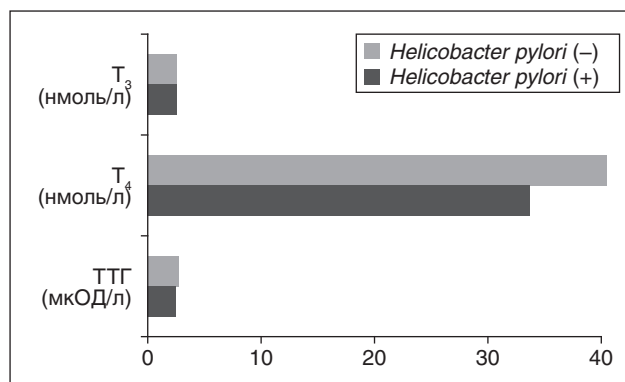


Рисунок 1. Показники вмісту тиреоїдних гормонів в крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки залежно від інфікованості *Helicobacter pylori*

ня дітей із виразкою дванадцятипалої кишки визначення гормонів щитоподібної залози.

Інформація про внесок кожного автора. Сокольник С.В. — концепція і дизайн дослідження, критична вичитка тексту рукопису; Нечитайло Д.Ю. — залучення пацієнтів в дослідження, збирання матеріалів, створення електронної бази даних пацієнтів, обробка клінічних даних, карт амбулаторного пацієнта, статистична обробка матеріалу, пошук та аналіз літератури, написання тексту; Лозюк І.Я. — залучення пацієнтів в дослідження, збирання матеріалів, аналіз отриманих даних, критична вичитка тексту рукопису; Остапчук В.Г. — залучення пацієнтів в дослідження, збирання матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

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

Список літератури

- Carli D.M., Pires R.C., Rohde S.L., Kavalco C.M., Fagundes R.B. Peptic ulcer frequency differences related to h. Pylori or aines. *Arq. Gastroenterol.* 2015. 52(1). 46-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000100010. PMID: 26017082.
- Han Y., Jung H.K., Chang J.Y. et al. Identification of distinctive clinical significance in hospitalized patients with endoscopic duodenal mucosal lesions. *Korean J. Intern. Med.* 2017. 32(5). 827-835. doi: 10.3904/kjim.2015.149.
- Bates J.A., Dinnan K., Sharp V. Biliary hyperkinesia, a new diagnosis or misunderstood pathophysiology of dyskinesia: A case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2019. 55. 80-83. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.0.9.

4. Sokolnyk S., Sorokman T., Sokolnyk S., Zymagorova N. Post-eradication Period of *Helicobacter*-Associated Peptic Ulcer in Children. *Child's health*. 2014. 52(1). 16-19 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.52.2014.75601>
5. Lee K.D., Kayano T., Nishiura H. Dramatic shift in the epidemiology of peptic ulcer in Japan: the impact of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Epidemiol. Infect.* 2021. 150. e4. doi: 10.1017/S095026882100265X.
6. Lee J.S.G., Brown I.E., Semrad A.M., Zeki A.A. Getting around the gut: a unique management challenge of thyroid storm precipitated by amphetamine-associated duodenal ischaemia leading to compromised enteric absorption. *BMJ Case Rep.* 2021. 14(8). e238889. doi: 10.1136/bcr-2020-238889.
7. Urmanova Y., Azimova S., Rikhsieva N. Prevalence and structure of thyroid diseases in children and adolescents according to the data of appealability. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(2). 163-167. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130562. (in Russian).
8. Pankiv V.I. Correction of the functional state of the liver in patients with autoimmune diseases of the thyroid gland. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(5). 499-502. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142687. (in Ukrainian).
9. Namulema J., Nansunga M., Kato C.D., Kalange M., Olaleye S.B. Thyroid hormones increase stomach goblet cell numbers and mucin expression during indomethacin induced ulcer healing in Wistar rats. *Thyroid Res.* 2018. 11. 6. doi: 10.1186/s13044-018-0050-0.
10. Fitzgerald S.P., Falhammar H. Redefinition of Successful Treatment of Patients With Hypothyroidism. Is TSH the Best Biomarker of Euthyroidism? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. 13. 920854. doi: 10.3389/fendo.2022.920854.
11. Silva I.N., Marçal L.V., Queiroz D.M.M. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With Thyroid Dysfunction in Children With Congenital Hypothyroidism. *Front. Pediatr.* 2022. 10. 875232. doi: 10.3389/fped.2022.875232.
12. Wittekind D.A., Kratzsch J., Mergl R. et al. Free triiodothyronine (T₃) is negatively associated with fasting ghrelin serum levels in a population sample of euthyroid subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 2021. 44(12). 2655-2664. doi: 10.1007/s40618-021-01578-5.
13. Han L., Shu X., Wang J. *Helicobacter pylori*-Mediated Oxidative Stress and Gastric Diseases: A Review. *Front. Microbiol.* 2022. 13. 811258. doi: 10.3389/fmicb.2022.811258.
14. Figura N., Di Cairano G., Moretti E. et al. *Helicobacter pylori* Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel)*. 2019. 9(1). 12. doi: 10.3390/antibiotics9010012.
15. Larizza D., Calcaterra V., Martinetti M. et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91. 176-9. doi: 10.1210/jc.2005-1272.

Отримано/Received 27.06.2022

Рецензовано/Revised 22.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2022 ■

Information about authors

Sokolnyk Snizhana, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9399-4010>

Nechytaylo Dmytro, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Lozyuk Iryna, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Ostapchuk Valentina, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2595-4770>

Information about the contribution of each author. S.V. Sokolnyk — concept and design of the research, critical reading of the text of the manuscript; D.Yu. Nechytaylo — patient recruitment in the study, collecting materials, creating an electronic patient database, processing clinical data, outpatient charts, statistical processing of material, searching and analyzing the literature, writing the text; I.Ya. Lozyuk — patient recruitment in the study, collection of materials, analysis of the data obtained, critical reading of the text of the manuscript; V.G. Ostapchuk — patient recruitment in the study, collection of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

S.V. Sokolnyk, D.Yu. Nechytaylo, I.Ya. Lozyuk, V.G. Ostapchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Thyroid functional state in children with duodenal ulcer

Abstract. Background. Most experts agree that duodenal ulcers are much more common in children. In recent years, the research interest in the relationship between the thyroid system and duodenal ulcer processes has become evident. The purpose of the study is to investigate the thyroid functional state in children with duodenal ulcer. **Materials and methods.** The observation group consisted of 56 children aged 7 to 18 years with a verified duodenal ulcer and 15 healthy children. All pediatric patients underwent fibroesophagogastroduodenoscopy with a targeted thyroid biopsy and examination for the presence of the *Helicobacter pylori* bacterium, intragastric pH-metry, ultrasound examination of the abdominal cavity and thyroid gland; the concentration of thyroid hormones (thyroid-stimulating hormone, T₃, T₄) was also studied. Reliability was assessed using Student's t-test. The difference was considered significant at $p < 0.05$. **Results.** The average age of children with duodenal ulcer was 13.1 ± 3.1 years. In all age categories, duodenal ulcer occurred more often in boys — 58.9 %. During an in-depth ultrasound examination, the struc-

ture of the thyroid gland in 52 (92.8 %) children was homogeneous, in 4 (7.1 %) individuals it was heterogeneous, but without nodular formations. Serum concentrations of thyroid-stimulating hormone and T₃ in children with duodenal ulcer also did not differ from the average levels in children of the comparison group. At the same time, a decrease in the concentration of T₄ was noted, which can be considered as a variant of euthyroid sick syndrome — the syndrome of reduced T₄. The average serum level of T₄ (32.67 ± 3.84 nmol/l) was significantly lower ($p = 0.001$) in children infected with *Helicobacter pylori* than in those without infection (39.45 ± 4.23 nmol/l) and healthy individuals (89.12 ± 5.91 nmol/l). **Conclusions.** Children with a duodenal ulcer have a violation of the thyroid status due to a decrease in the thyroxine concentration. A functional shift in the thyroid status in these patients can be considered as a prognostically unfavorable sign of possible deterioration of the ulcer course.

Keywords: thyroid hormones; children; duodenal ulcer; *Helicobacter pylori*

Камишна І.І.

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

Вплив вітаміну D на рівень BDNF у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим аутоімунним тиреоїдитом

Резюме. Актуальність. Тиреоїдит Хашимото — хронічне аутоімунне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), спричинене підвищенням тиреоїдних антитіл. Зростаюча кількість досліджень свідчить про те, що пацієнти з тиреоїдитом Хашимото можуть страждати від когнітивних порушень. Тому важливо визначити фактори ризику, що сприяють розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом з метою їх ранньої діагностики та лікування. З огляду на те, що вплив гормонів щитоподібної залози на мозок є незаперечним, а їх нестача призводить до різноманітних неврологічних ускладнень, рання діагностика та лікування неврологічних порушень при тиреоїдних захворюваннях мають вирішальне значення для запобігання подальшому прогресуванню цих ускладнень. **Мета дослідження** — встановити вплив вітаміну D на рівень brain-derived neurotrophic factor (BDNF, нейротрофічний фактор мозку) у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим аутоімунним тиреоїдитом (AIT). **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 28 пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим AIT. Рівень BDNF у сироватці крові пацієнтів визначали кількісно за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з високочутливим Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit (Elabscience[®], United States, Catalog No: E-EL-H0010) on E.I.A. Reader Sirio S (Seac, Italy). **Результати.** У нашому дослідженні призначення вітаміну D та L-тироксину призводило до зростання рівня BDNF в 7,4 раза ($p < 0,001$). У групі хворих, які приймали тільки L-тироксин, уміст BDNF у сироватці крові виріс в 2,1 раза. При порівнянні рівня BDNF у сироватці крові у пацієнтів, які приймали холекальциферол та L-тироксин, уміст BDNF був вищим в 2,48 раза порівняно з пацієнтами, які приймали тільки L-тироксин ($p < 0,001$). **Висновки.** Встановлено позитивний вплив вітаміну D на рівень BDNF у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим аутоімунним тиреоїдитом. Лікування хворих на гіпотиреоз, спричинений аутоімунним тиреоїдитом, шляхом додаткового призначення холекальциферолу на тлі L-тироксину виявилось ефективнішим порівняно з призначенням лише L-тироксину ($p < 0,001$).

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; холекальциферол; BDNF

Вступ

Тиреоїдит Хашимото (ТХ) — хронічне аутоімунне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), спричинене підвищенням тиреоїдних антитіл, що характеризується запаленням ЩЗ. Зростаюча кількість досліджень свідчить про те, що пацієнти з ТХ можуть страждати від когнітивних порушень [1]. Тому важливо визначити фактори ризику, що сприяють розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ТХ, з метою їх ранньої діагностики та лікування.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) — білок родини нейротрофічних факторів росту. Він справляє значний вплив на процеси формування пам'яті, а також на розвиток мозку, зокрема на нейрогенез, синаптогенез і нейрональну диференціацію [2]. BDNF бере участь у процесах навчання та пам'яті [3]. BDNF експресується в різних клітинах, включаючи нейрони, і може долати гематоенцефалічний бар'єр [4]. Попередні дослідження продемонструвало позитивний зв'язок між рівнями BDNF і функцією центральної

нервової системи (ЦНС) і периферичної нервової системи [5]. Крім того, BDNF, що експресується в мозку, пов'язаний з розвитком психічних розладів, а рівень BDNF потенційно може використовуватися як маркер цих захворювань у людей [6].

BDNF безпосередньо регулюється гормонами ЩЗ та відіграє вирішальну роль у розвитку мозку плода [7]. Попередні дослідження показали, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль в експресії BDNF [8]. Експресія BDNF, яка безпосередньо регулюється гормонами ЩЗ, відіграє важливу роль, особливо в критичний період розвитку мозку плода [9]. Недостатність гормонів ЩЗ під час розвитку призводить до зниження рівня BDNF, зниження когнітивних функцій і затримки нервового розвитку як у людей, так і в експериментальних тварин [10]. Згідно з літературними даними, материнський гіпотиреоз призводить до зниження експресії BDNF у мозку ембріонів щурів у період його розвитку [11].

З огляду на те, що вплив гормонів ЩЗ на мозок є незаперечним, а їх нестача призводить до різноманітних неврологічних ускладнень, рання діагностика та лікування неврологічних порушень при тиреоїдних захворюваннях мають вирішальне значення для запобігання подальшому прогресуванню неврологічних ускладнень.

Мета дослідження — встановити вплив вітаміну D на рівень BDNF у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим аутоімунним тиреоїдитом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в Буковинському державному медичному університеті, Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі та Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського, Україна.

У дослідження включено 56 пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим аутоімунним тиреоїдитом (АІТ). Усі пацієнти були розподілені на дві групи. Пацієнти першої групи ($n = 14$) отримували холекальциферол у дозі 4000 МО/добу (28 000 МО/тиждень) та L-тироксин ($88,39 \pm 12,70$ мкг/добу). Пацієнтам другої групи ($n = 14$) призначали лише L-тироксин ($87,50 \pm 12,73$ мкг/добу). Обстеження проводили на початку та в кінці 12-тижневого курсу лікування.

Етичне схвалення. Дослідження повністю відповідало стандартам, описаним у Гельсінській декларації прав людини 1975 року (з поправками 2008 року). Учасники заповнили та підписали письмову інформовану згоду перед добровільною реєстрацією в дослідженні, що схвалено комітетом з біоетики (протокол № 7 від 03.11.2020 р.).

Для діагностики гіпотиреозу керувалися рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів (2012 р.). При верифікації АІТ бралися до уваги відповідні клінічні ознаки, а саме результати ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ (знижена ехогенність) та рівень циркулюючих антитіл до тиреоїдних антигенів (до тиреоїдної пероксидази — ТПО та тиреоглобуліну — ТГ) [12].

Зразки крові у пацієнтів і контрольної групи брали вранці (о 8–10 ранку) після нічного голодування. За допомогою аналізатора STAT FAX 303/Plus (Awareness Technology Inc, США) визначали рівні вільного тироксину (fT_4 , нормальний діапазон 6,0–13,0 пмоль/л для чоловіків і 7,0–13,5 пмоль/л для жінок), тиреотропного гормону (ТТГ, нормальний діапазон 0,3–4,0 мМО/л), антитіла до ТПО (нормальний діапазон 0–30 МО/мл) і тиреоглобуліну (нормальний діапазон 0–65 МО/мл) у кожного учасника дослідження.

Критерії виключення з дослідження: вік до 18 років, злоякісне новоутворення, запалення внаслідок ревматичних захворювань або гострої/хронічної інфекції, цукровий діабет, судинні, хронічні захворювання печінки та нирок, вагітність. Особи, які приймали ліки, що можуть впливати на функцію ЩЗ, також були виключені з дослідження.

Рівень BDNF у сироватці крові пацієнтів визначали кількісно за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу з високочутливим Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit (Elabscience®, США, Catalog No: E-EL-H0010) on E.I.A. Reader Sirio S (Seac, Італія).

Статистичний аналіз. Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу за допомогою критерію Шапіро — Уїлка (при числі досліджуваних менше 50). Кількісні показники, що мають нормальний розподіл, описувалися за допомогою середніх арифметичних величин (M) та стандартних відхилень (SD), меж 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). У разі відсутності нормального розподілу кількісні дані описувалися за допомогою медіани (Me) та нижнього та верхнього квантилів (Q_1 – Q_3). Порівняння двох груп за кількісним показником, що має нормальний розподіл, за умови рівності дисперсій виконувалося за допомогою t -критерію Стьюдента, при нерівних дисперсіях — за допомогою t -критерію Уелча. Порівняння двох груп за кількісним показником, розподіл якого відрізнявся від нормального, виконувалося за допомогою U -критерію Манна — Уїтні.

Результати

Нами проведений аналіз рівня BDNF до лікування у пацієнтів досліджуваних груп.

При порівнянні рівня BDNF до лікування у пацієнтів першої та другої групи не виявлено статистично значущих відмінностей ($p = 0,383$) (рис. 1).

Відповідно до даних, наведених в табл. 1, після проведеного лікування у пацієнтів, які отримували холекальциферол та L-тироксин, відзначалося вірогідне збільшення рівня BDNF в 7,4 раза ($p < 0,001$). У групі хворих, які отримували лише L-тироксин, уміст BDNF у сироватці крові збільшився в 2,1 раза ($p = 0,045$).

При порівнянні умісту BDNF після лікування у пацієнтів досліджуваних груп нами були виявлені статистично значущі відмінності ($p < 0,001$) (рис. 2). Так, рівень BDNF у сироватці крові після одночасного призначення холекальциферолу та L-тироксину виявився вищим в 2,48 раза порівняно з пацієнтами, які прийма-

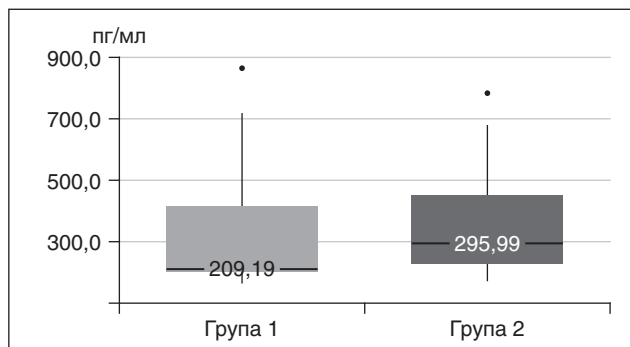


Рисунок 1. Аналіз рівня BDNF до лікування

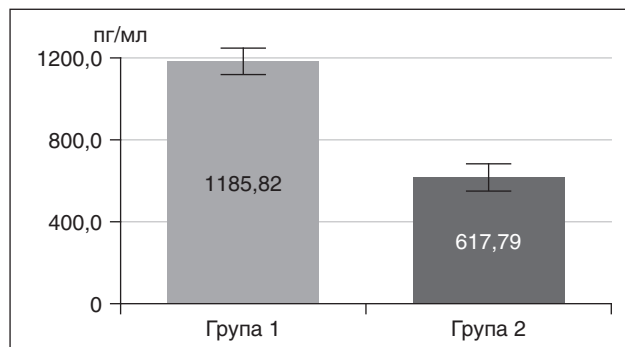


Рисунок 2. Аналіз рівня BDNF після лікування

Таблиця 1. Рівень BDNF у пацієнтів до та після лікування

Показник	Категорії	Рівень BDNF, пг/мл			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
BDNF	Група 1 до лікування	209,19	201,51–413,04	14	$p < 0,001^*$ $p_{\text{група 1 після лікування}} - \text{група 1 до лікування}} < 0,001$ $p_{\text{група 2 після лікування}} - \text{група 2 до лікування}} = 0,045$ $p_{\text{група 2 після лікування}} - \text{група 1 після лікування}} = 0,016$
	Група 2 до лікування	295,99	225,71–449,75	14	
	Група 1 після лікування	1538,29	1332,68–1651,04	14	
	Група 2 після лікування	620,95	536,67–678,04	14	

Примітка: * — відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

ли тільки L-тироксин. Тобто лікування з додатковим призначенням холекальциферолу на тлі L-тироксину виявилось ефективнішим за терапію лише L-тироксином ($p < 0,001$).

Обговорення

Дані досліджень доводять зв'язок дефіциту вітаміну D із підвищенням частоти виникнення АІТ [13]. Більш виражений дефіцит вітаміну D часто супроводжується гіпофункцією ЩЗ [14]. Деякі автори стверджують, що рівень 25(OH)D є незалежним фактором, який впливає на підвищення рівня антитіл до ТПО [15].

Дефіцит вітаміну D, особливо у людей похилого віку, пов'язаний із порушенням навчання, пам'яті та когнітивних процесів [16]. Дослідження свідчать, що лікування високими дозами вітаміну D помітно покращує продуктивність зорової (невербальної) пам'яті в тих, хто мав початковий недостатній рівень вітаміну D [17].

Крім того, у декількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між низькими рівнями вітаміну D у сироватці крові та ризиком виникнення симптомів когнітивного дисонансу [18, 19]. Роль вітаміну D у когнітивних процесах і поведінці не є несподіваною, оскільки вітамін діє як потужний антиоксидант, що захищає клітини від окисного пошкодження, спричиненого стресом [20]. Вітамін D також регулює експресію білків і нейротрофічні фактори, що беруть участь у синаптичній пластичності та фізіологічному стані нейронів [21]. Крім того, вітамін D бере участь у диференціації клітин [22], регуляції внутрішньоклітинного кальцію [23] та біосинтезі нейромедіаторів [24].

Багато факторів, таких як фізичні вправи, травми ЦНС, хронічний стрес, впливають на гіпокампальний нейрогенез [25]. Нейрогенез у дорослих тісно пов'язаний з високою чутливістю до гормонів, нейромедіаторів і факторів росту, які присутні в нейрогенній ніші [26]. Було виявлено, що тиреоїдні гормони також справляють глибокий вплив на нейрогенез [27].

BDNF є членом родини нейротрофінів, який відіграє важливу роль у навчанні та пам'яті. Він також покращує синаптичну функцію як у корі головного мозку, так і в гіпокампі [28].

Літературні дані свідчать, що дефіцит вітаміну D супроводжується порушенням синаптичної пластичності у щурів [29]. З огляду на важливу роль BDNF у синаптичних функціях [30], сприятливий вплив вітаміну D на навчання та пам'ять може принаймні частково опосередковуватися BDNF. У ЦНС вітамін D відіграє ключову роль у розвитку мозку та його належному функціонуванні. Вітамін D та його аналоги можуть долати гематоенцефалічний бар'єр і проникати в паренхіму мозку [31]. У мозку вітамін D справляє нейропротекторну дію, модулюючи вироблення нейротрофінів та синтез нейромедіаторів, зменшуючи нейрозапалення, та запобігає окиснювальному пошкодженню тканин [32].

Також було показано, що вітамін D посилює синтез нейротрофічних факторів, таких як neurotrophin-3 (NT3), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), nerve growth factor (NGF) та brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [33]. У нашому дослідженні призначення вітаміну D та L-тироксину призвело до зростання рівня BDNF в 7,4 раза ($p < 0,001$). У групі хворих, які приймали тільки L-тироксин, уміст BDNF у сироватці крові виріс в 2,1 раза. При порівнянні умісту BDNF у сироватці крові у пацієнтів, які приймали холекальциферол та L-тироксин, уміст BDNF був вищим в 2,48 раза порівняно з пацієнтами, які приймали тільки L-тироксин.

Висновки

Встановлено позитивний вплив вітаміну D на рівень BDNF у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим автоімунним тиреоїдитом. Лікування хворих на гіпотиреоз, спричинений автоімунним тиреоїдитом, шляхом додаткового призначення холекальциферолу на тлі L-тироксину виявилось ефективнішим порівняно з призначенням лише L-тироксину ($p < 0,001$).

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

Список літератури

- Djurovic M., Pereira A.M., Smit J.W.A., Vasovic O., Damjanovic S., Jemuovic Z., Pavlovic D., et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine*. 2018. 62(1). 136-143. doi: 10.1007/s12020-018-1649-6.
- Sonoyama T., Stadler L.K.J., Zhu M., Keogh J.M., Henning E., Hisama F., Kirwan P., et al. Human BDNF/TrkB variants impair hippocampal synaptogenesis and associate with neurobehavioural abnormalities. *Sci. Rep.* 2020. 10(1). 9028. doi: 10.1038/s41598-020-65531-x.
- Sable H.J., MacDonnchadh J.J., Lee H.W., Butawan M., Simpson R.N., Krueger K.M., Bloomer R.J. Working memory and hippocampal expression of BDNF, ARC, and P-STAT3 in rats: effects of diet and exercise. *Nutr. Neurosci.* 2021. 1-14. doi: 10.1080/1028415X.2021.1885230.
- Puhlmann L.M.C., Linz R., Valk S.L., Vrticka P., Vos de Wael R., Bernasconi A., Bernasconi N., et al. Association between hippocampal structure and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy adults: A registered report. *Neuroimage*. 2021. 118011. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118011.
- Xiong L.L., Chen J., Du R.L., Liu J., Chen Y.J., Hawwas M.A., Zhou X.F., et al. Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage. *Neural. Regen. Res.* 2021. 16(8). 1453-1459. doi: 10.4103/1673-5374.303033.
- Peters R.B., Xavier J., Mondin T.C., Cardoso T.A., Ferreira F.B., Teixeira L., Gräeff K., et al. BDNF Val66Met polymorphism and resilience in major depressive disorder: the impact of cognitive psychotherapy. *Braz. J. Psychiatry*. 2021. 43(1). 22-28. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0726.
- Hung P.L., Hsu M.H., Yu H.R., Wu K.L.H., Wang F.S. Thyroxin Protects White Matter from Hypoxic-Ischemic Insult in the Immature Sprague-Dawley Rat Brain by Regulating Periventricular White Matter and Cortex BDNF and CREB Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(9). 2573. doi: 10.3390/ijms19092573.
- Shabani S., Farbood Y., Mard S.A., Sarkaki A., Ahangarpour A., Khorsandi L. The regulation of pituitary-thyroid abnormalities by peripheral administration of levothyroxine increased brain-derived neurotrophic factor and reelin protein expression in an animal model of Alzheimer's disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018. 96(3). 275-280. doi: 10.1139/cjpp-2016-0434.
- Sánchez-Huerta K., García-Martínez Y., Vergara P., Segovia J., Pacheco-Rosado J. Thyroid hormones are essential to preserve non-proliferative cells of adult neurogenesis of the dentate gyrus. *Mol. Cell Neurosci.* 2016. 76. 1-10. doi: 10.1016/j.mcn.2016.08.001.
- Shafiee S.M., Vafaei A.A., Rashidy-Pour A. Effects of maternal hypothyroidism during pregnancy on learning, memory and hippocampal BDNF in rat pups: Beneficial effects of exercise. *Neuroscience*. 2016. 329. 151-61. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.048.
- Liu D., Teng W., Shan Z., Yu X., Gao Y., Wang S., et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid*. 2010. 20(8). 909-15. doi: 10.1089/thy.2009.0036.
- 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.
- Bizzaro G., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol. Res.* 2015. 61(1-2). 46-52. doi: 10.1007/s12026-014-8579-z.
- Pankiv I.V. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 13(6). 455-458. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112892.
- Shin D.Y., Kim K.J., Kim D., Hwang S., Lee E.J. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med. J.* 2014. 55(2). 476-81. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.476.
- Al-Amin M., Bradford D., Sullivan R.K.P., Kurniawan N.D., Moon Y., Han S.H., Zalesky A., Burne T.H.J. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum. Brain Mapp.* 2019. 40(2). 394-406. doi: 10.1002/hbm.24380.
- Petersen J.A. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Exp. Gerontol.* 2017. 90. 90-97. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.019.
- Han B., Zhu F.X., Yu H.F., Liu S., Zhou J.L. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci. Rep.* 2018. 8(1). 5956. doi: 10.1038/s41598-018-24451-7.
- Kim S.Y., Jeon S.W., Lim W.J., Oh K.S., Shin D.W., Cho S.J., Park J.H., Shin Y.C. The Relationship between Serum Vitamin D Levels, C-Reactive Protein, and Anxiety Symptoms. *Psychiatry Investig.* 2020. 17(4). 312-319. doi: 10.30773/pi.2019.0290.
- Sepidarkish M., Farsi F., Akbari-Fakhrabadi M., Namazi N., Almasi-Hashiani A., Maleki Hagiagha A., Heshmati J. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2019. 139. 141-152. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.011.
- Eyles D., Almeras L., Benech P., Patatian A., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. 103(3-5). 538-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.096.
- Gil Á., Plaza-Díaz J., Mesa M.D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018. 72(2). 87-95. doi: 10.1159/000486536.
- Fleet J.C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017 Sep 15. 453. 36-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008.

24. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L. Vitamin D, neurosteroids and autism. *Physiol. Res.* 2017 Sep 26. 66(Suppl. 3). S333-S340. doi: 10.33549/physiolres.933721.
25. Cooke G.E., Mullally S., Correia N., O'Mara S.M., Gibney J. Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid.* 2014. 24(3). 433-40. doi: 10.1089/thy.2013.0058.
26. Mahmoud R., Wainwright S.R., Galea L.A. Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. *Front Neuroendocrinol.* 2016. 41. 129-52. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.03.002.
27. Kapoor R., Fanibunda S.E., Desouza L.A., Guha S.K., Vaidya V.A. Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogenesis. *J. Neurochem.* 2015. 133(5). 599-616. doi: 10.1111/jnc.13093.
28. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol.* 2014. 220. 3-15. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_1. PMID: 24668467.
29. Taghizadeh M., Talaei S.A., Djazayeri A., Salami M. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease. *Nutr. Neurosci.* 2014. 17(4). 172-7. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000080.
30. Guo W., Nagappan G., Lu B. Differential effects of transient and sustained activation of BDNF-TrkB signaling. *Dev. Neurobiol.* 2018. 78(7). 647-659. doi: 10.1002/dneu.22592.
31. Gascon-Barré M., Huet P.M. Apparent [³H]1,25-dihydroxyvitamin D₃ uptake by canine and rodent brain. *Am. J. Physiol.* 1983. 244(3). E266-71. doi: 10.1152/ajpendo.1983.244.3.E266.
32. Wrzosek M., Łukaszewicz J., Wrzosek M., Jakubczyk A., Matsumoto H., Piątkiewicz P., Radziwoń-Zaleska M., Wojnar M., Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol. Rep.* 2013. 65(2). 271-8. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71003-x.
33. Koshkina A., Dudnichenko T., Baranenko D., Fedotova J., Drago F. Effects of Vitamin D₃ in Long-Term Ovariectomized Rats Subjected to Chronic Unpredictable Mild Stress: BDNF, NT-3, and NT-4 Implications. *Nutrients.* 2019. 11(8). 1726. doi: 10.3390/nu11081726.

Отримано/Received 20.06.2022

Рецензовано/Revised 21.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2022 ■

Information about author

Iryna Kamyshna, MD, PhD, Assoc. Prof., State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, 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.

I.I. Kamyshna

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Effect of vitamin D on serum BDNF level in patients with hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. Hashimoto's thyroiditis is a chronic autoimmune disease of the thyroid gland caused by an increase in thyroid antibodies. A growing body of research suggests that patients with Hashimoto's thyroiditis may suffer from cognitive impairment. Therefore, it is important to identify risk factors that contribute to the development of cognitive impairment in patients with autoimmune thyroiditis to diagnose them early and treat. Given that the influence of thyroid hormones on the brain is undeniable, and their deficiency leads to a variety of neurological complications, early diagnosis and treatment of neurological disorders in thyroid diseases is crucial for preventing further progression of these complications. The purpose of the study is to determine the effect of vitamin D on the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood serum of patients with hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. **Materials and methods.** Twenty-eight patients with hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis were included in the study. The serum level of BDNF was quantified using

a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay with a highly sensitive Human BDNF ELISA Kit (Elabscience®, United States, Catalog No E-EL-H0010) on E.I.A. Reader Sirio S (Seac, Italy). **Results.** In our study, the administration of vitamin D and L-thyroxine led to a 7.4-fold increase in BDNF levels ($p < 0.001$). In the group of patients who took only L-thyroxine, serum content of BDNF increased by 2.1 times. In patients who took cholecalciferol and L-thyroxine, the level of BDNF was 2.48 times higher compared to those who took only L-thyroxine ($p < 0.001$). **Conclusions.** A positive effect of vitamin D on the serum level of BDNF was found in patients with hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. Treatment of these individuals using additional administration of cholecalciferol on the background of L-thyroxine proved to be more effective compared to the administration of L-thyroxine alone ($p < 0.001$). **Keywords:** autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; cholecalciferol; brain-derived neurotrophic factor

Езетиміб і цукровий діабет: нова стратегія зниження рівня холестерину

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) — загально визнаний чинник ризику серцево-судинних захворювань, тому деяким пацієнтам із групи високого ризику необхідний «агресивний» терапевтичний підхід. Холестерин (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є провідним модифікованим чинником ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ). Відомо, що статини — золотий стандарт для контролю вмісту ХС ЛПНЩ і зниження ризиків, пов'язаних з АССЗ; однак багато пацієнтів не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ або не можуть вживати препарати цього класу через асоційовані з ними побічні дії. Нещодавні дослідження нестатинних лікарських засобів, що знижують концентрацію холестерину (езетиміб, інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу 9), продемонстрували переваги в лікуванні АССЗ; і нові препарати (бемпедоева кислота, інклісіран) дали багатообіцяючі результати в доклінічних і клінічних дослідженнях. Нові дані свідчать про те, що езетиміб як доповнення до статинів забезпечує додатковий кардіопротекторний ефект. Цей огляд має на меті обговорити місце езетимібу в терапії хворих на ЦД з дисліпопротеїнеміями і розглянути його ефективність і безпеку. Комбіноване використання низькоінтенсивної або помірноінтенсивної терапії статинами й езетимібом задіює два комплементарних один щодо одного механізми: зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС з посиленням захоплення ХС ЛПНЩ гепатоцитами і зниження абсорбції ХС у кишечнику. Ці механізми діють синергічно й можуть забезпечити такий же сумарний ефект, як і при використанні високоінтенсивної терапії статинами. Безпека комбінованої терапії еквівалентна безпеці монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в аналогічних дозах. Ця комбінація, як правило, переноситься краще, ніж високі дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, і має переваги у хворих з ризиком розвитку міопатії і статин-індукованого ЦД 2-го типу. Отже, попри деякі застереження, езетиміб залишається препаратом вибору в арсеналі фармакологічних агентів.

Ключові слова: цукровий діабет; езетиміб; огляд

Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) мають високу схильність до розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 2]. Низка керівництв і рекомендацій щодо атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) підтвердили включення хворих на ЦД до категорії високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику, а також переваги холестеринзнижувальної терапії, а саме досягнення відповідного цільового значення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з метою профілактики АССЗ у цих пацієнтів [3, 4]. Проте пацієнти з дуже високим ризиком розвитку ССЗ частіше не досягають своєї терапевтичної мети, особливо це стосується хворих на ЦД.

Результати JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) свідчать, що небезпека вперше виявленого ЦД 2-го типу зростає при використанні статинів (розувастатину) тільки в осіб, які мали значні чинники ризику ЦД 2-го типу, зокрема порушення глікемії натще (ПГН) [5, 6]. Крім того, залишаються певні ризики, які не повністю усуваються зниженням рівня ХС ЛПНЩ. Потенційними винуватцями є інсулінова резистентність (ІР), метаболічний синдром (МС) і патофізіологічні зміни ліпідного профілю (зокрема, невідповідний рівень малих щільних часточок ХС ЛПНЩ (мщ ХС ЛПНЩ) (найбільш атерогенної субфракції) і ремнантних ліпопротеїнів, що є значущим фактором ризику

хронічного коронарного синдрому (ХКС). У пацієнтів із ЦД 2-го типу, МС і/або верифікованими ССЗ переважає атерогенна ДЛП, що характеризується підвищеною концентрацією в крові триацилгліцеринів (ТГ), ліпопротеїнів, збагачених ТГ, часто з підвищеним вмістом аполіпопротеїну (апо) В, «атерогенного» ХС і низьким вмістом ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і апоА-І [7, 8].

Отже, затвердження стратегії ліпідного контролю, здатної контролювати ризики серцево-судинних (СС) подій з мінімізацією небезпеки виникнення ЦД 2-го типу серед пацієнтів з ПГН при лікуванні статинами, є важливим питанням у сфері громадського здоров'я.

Інгібітори 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) завдяки широкому спектру позитивних ефектів широко використовуються для запобігання виникненню ССЗ. Однак використання високоінтенсивної терапії статинами для досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ, крім небезпеки виникнення ЦД 2-го типу, призводить до більш частих побічних ефектів і більш вираженого СС-ризика [9]. Ці обставини визначають потребу в дослідженнях щодо можливостей і опрацювання альтернативних методів зниження рівня ХС ЛПНЩ, крім збільшення доз статинів, як препаратів першого вибору [10, 11].

У табл. 1 і на рис. 1 наведена основна характеристика і механізм дії нестатинних гіполіпідемічних препаратів, що використовуються в лікуванні гіперхолестеринемії (ГХС) [12].

Останніми десятиліттями виникла нова стратегія зниження рівня холестерину шляхом пригнічення абсорбції ХС за допомогою езетимібу, який блокує транспортний білок ХС — Nieman-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Оскільки статини підвищують всмоктування фракційного ХС, комбінована терапія з інгібіторами абсорбції холестерину вважається перспективною і здійсненою стратегією, особливо для хворих на ЦД із

високим рівнем NPC1L1 [13]. На сьогодні результати низки досліджень чітко продемонстрували, що порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази комбінована терапія статином в поєднанні з езетимібом має більші клінічні переваги для покращення параметрів ліпідів і кардіопротекції в пацієнтів із ЦД 2-го типу з широким діапазоном чинників серцево-судинного ризику [14–20].

Езетиміб — це представник нового класу ліпідознижувальних препаратів, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС і відповідних рослинних стеролів. Лікарський препарат є перорально активним і має механізм дії, відмінний від інших класів гіполіпідемічних засобів (зокрема, статинів, секвестрантів жовчних кислот, фібратів і рослинних станолів). Езетиміб гальмує всмоктування [14С]-холестерину без впливу на абсорбцію ТГ, жирних кислот (ЖК), жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D [8]. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинок слизової оболонки тонкого кишечника (шляхом взаємодії з білком NPC1L1), езетиміб знижує кількість ХС, що надходить у печінку. У відповідь на зменшення надходження холестерину печінка активує на поверхні рецептори ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори), що супроводжується збільшенням кліренсу ХС ЛПНЩ із крові [21]. Ліпідознижувальний препарат бере участь у регуляції рівня ХС ЛПНЩ-рецепторів; зменшує рівень ХС ЛПНЩ на 18–20 %, ТГ (близько 10 %), незначно впливає на концентрацію ХС ЛПВЩ у крові (1–3 %) [22, 23].

Лікарський препарат після перорального прийому швидко всмоктується й інтенсивно метаболізується в тонкому кишечнику і печінці шляхом кон'югації у фармакологічно активний фенольний глюкуронід (езетиміб-глюкуронід). Максимальна концентрація в плазмі крові езетиміб-глюкуроніду спостерігається через 1–2 год, езетимібу — через 4–12 год. Період

Таблиця 1. Основна характеристика і механізм дії нестатинних гіполіпідемічних препаратів, які використовуються в лікуванні гіперхолестеринемії [12]

Назва препарату	Механізм дії	Доза	Частота прийому	Шлях введення	↓ ХС ЛПНЩ (%)	Основні побічні ефекти
Езетиміб	Блокує NPC1L1 — транспортний білок ХС	10 мг	Один раз на добу	Перорально	–18,0	Діарея, артралгія, кашель, задишка, респіраторні розлади
Алірокумаб	Пригнічує зв'язування NPC1L1 з рецепторами ХС ЛПНЩ	75 мг	Кожні 2 тижні	Підшкірно	Від –47,0 до –57,0	Реакції в місці ін'єкції, назофарингіт, грипоподібні симптоми
		150 мг	Кожні 4 тижні			
Еволокумаб		140 мг/мл	Кожні 2 тижні			
		420 мг/мл	Кожні 4 тижні			
Бемпедоева кислота	Пригнічує АТФ-цитратліазу	180 мг на добу	Один раз на добу	Перорально	–21,4	Подагра, тромбоцитемія, лейкопенія, респіраторні розлади
Інклісіран	Пригнічує продукцію PCSK9 і блокує зв'язування PCSK9 з рецепторами ХС ЛПНЩ	284 мг/1,5 мл 300 мг/мл	Двічі на рік	Підшкірно	Від –29,9 до –46,4	Реакції в місці ін'єкції

Примітки: NPC1L1 — Nieman-Pick C1-Like 1; АТФ-цитратліаза — аденозинтрифосфат-цитратліаза; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9.

напіввиведення для езетимібу й езетиміб-глюкуроніду становить ≈ 22 год, що дозволяє призначати його один раз на добу (вранці або ввечері). Екскреція препарату і його метаболітів відбувається переважно із жовчю. За даними фармакокінетичних досліджень, не відзначено суттєвих відмінностей концентрацій езетимібу в плазмі крові в людей літнього віку, осіб чоловічої і жіночої статі або залежності концентрації препарату від прийому їжі [21, 24].

Езетиміб [8, 25]:

- \downarrow ХС ЛПНЩ на 10–18 % за рахунок пригнічення абсорбції ХС з кишечника і зменшення транспортування до печінки, що призводить до підвищення експресії печінкових ЛПНЩ-рецепторів (головним чином);
- \downarrow апоВ на 11–16 %;
- \downarrow ХС ЛПНЩ на 25 %, загальний рівень ХС ЛПНЩ — на 34–61 % (у поєднанні зі статинами);

— \downarrow ХС ЛПНЩ на 20–22 % і апоВ — на 25–26 % без зниження рівня ХС ЛПВЩ (у поєднанні з фенофібратом).

У табл. 2 наведені особливості й основні характеристики інгібіторів абсорбції холестерину [25, 26].

Важливо відзначити, що монотерапія як препаратами класу інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, так і інгібіторами абсорбції ХС активує фізіологічні компенсаторні механізми, спрямовані на підтримання рівня холестерину в плазмі крові. На тлі зниження рівня холестерину, опосередкованого дією статинів, компенсаторно збільшується абсорбція ХС у кишечнику. І навпаки, гальмування абсорбції ХС у кишечнику за допомогою езетимібу може викликати компенсаторне збільшення синтезу холестерину в гепатоцитах і периферичних тканинах [21]. Отже, езетиміб пригнічує абсорбцію ХС, зменшуючи транспортування інтестинального холесте-

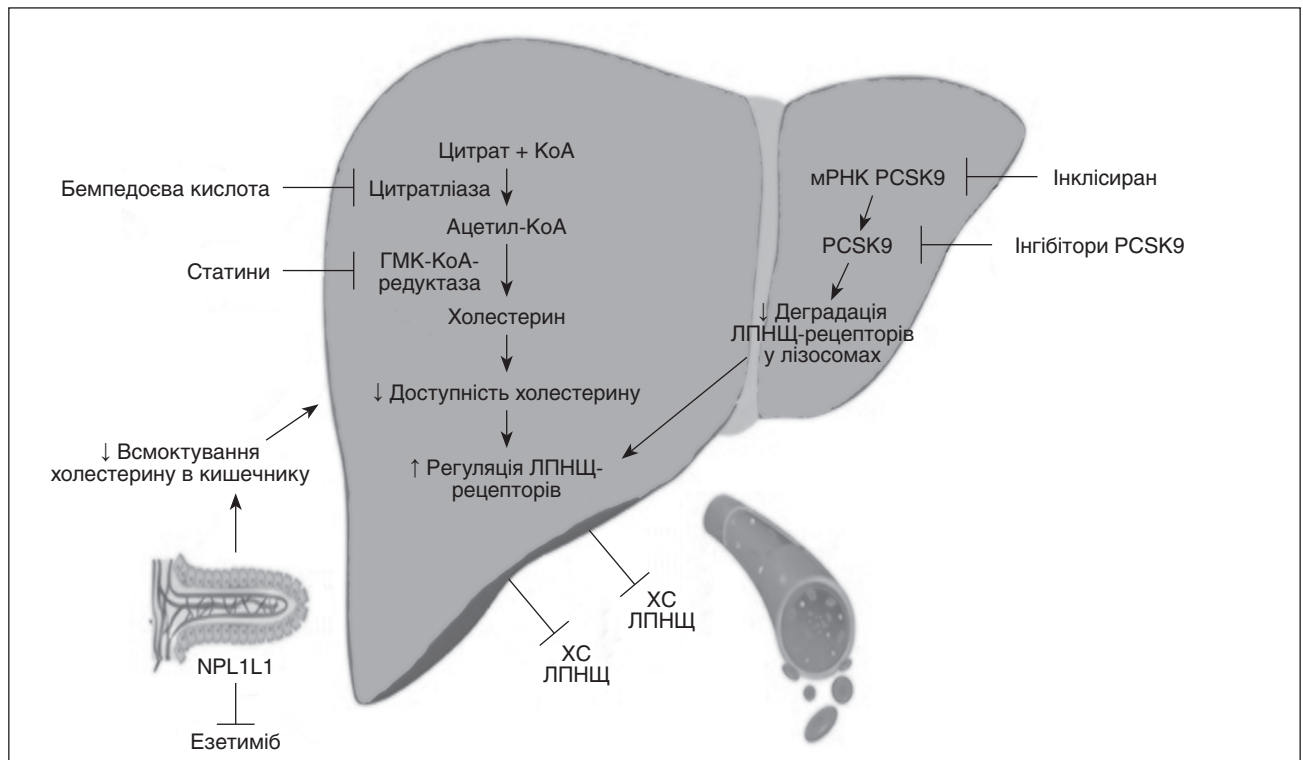


Рисунок 1. Механізм дії основних нестатинових гіполіпідемічних препаратів [12]

Примітки: КоА — кофермент А; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9; мРНК PCSK9 — матрична рибонуклеїнова кислота PCSK9; NPC1L1 — білок Nieman-Pick C1-Like 1.

Таблиця 2. Інгібітори абсорбції холестерину [25, 26]

Інгібітори абсорбції холестерину		
Препарати	Метаболічні ефекти	Основні застереження
Езетиміб	<ul style="list-style-type: none"> — Головним чином знижує вміст ХС ЛПНЩ (на 10–18 %) шляхом пригнічення кишкової абсорбції холестерину й зменшення його транспортування в печінку, що зумовлює підвищення експресії печінкових рецепторів ЛПНЩ — Знижує вміст апоВ на 11–16 % — У комбінації зі статинами додатково знижує рівень ХС ЛПНЩ на 25 %, при цьому загальне зниження концентрації ХС ЛПНЩ становить 34–61 % — У комбінації з фенофібратом знижує рівень ХС ЛПНЩ на 20–22 % і апоВ — на 25–26 %, без зменшення зростання вмісту ХС ЛПВЩ 	<ul style="list-style-type: none"> — Може виникати міопатія/рабдоміоліз (рідко) — При призначенні у комбінації зі статинами або фенофібратом залишається ризик, асоційований із прийомом цих ліків (наприклад, міопатія/рабдоміоліз, холелітіаз)

рину в печінку; статини знижують синтез ХС у печінці, а разом ці механізми забезпечують додаткове зниження рівня холестерину [27, 28].

У табл. 3 наведені відомості про особливості гіполіпідемічної ефективності статинів та езетимібу [29].

У табл. 4 наведено розрахунок ступеня зниження ХС ЛПНЩ при різних варіантах гіполіпідемічної терапії [29].

У дослідженнях, які вивчали ефективність езетимібу, в основному:

- порівнювали ефективність езетимібу з плацебо;
- порівнювали езетиміб зі статинами;
- або додавали езетиміб до схеми лікування препаратами інгібіторів ГМК-КоА-редуктази.

У перших двох варіантах отримані клінічні дані навряд чи можна вважати інформативними, оскільки вплив езетимібу на зниження рівня ХС є відносно слабким порівняно з ефектами статинів, а кардіопротекторні властивості інгібіторів ГМК-КоА-редуктази продемонстровано при різних захворюваннях [30–32]. У зв'язку з цим монотерапія езетимібом зазвичай не використовується. Додавання езетимібу до статину може бути добрим варіантом для подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ. Зокрема, повідомляється про додаткові кардіопротекторні ефекти комбінованої терапії статинами у поєднанні з езетимібом порівняно з монотерапією інгібіторами ГМК-КоА-редуктази [19, 29, 33].

Міжнародні програми клінічних досліджень езетимібу в поєднанні зі статинами включали низку великих випробувань з інструментальними і твердими клінічними кінцевими точками, до основних слід віднести SEAS (2008), SHARP (2011) і IMPROVE-IT (2015) [12, 34–36].

У табл. 5 наведена інформація про основні, знакові клінічні випробування езетимібу [12].

У дослідженні IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 18 144 хворі, госпіталізовані з приводу гострого коронарного синдрому (ГКС), які мали відносно невисокий рівень ХС ЛПНЩ (1,3–3,2 ммоль/л або 50–125 мг/дл), отримували монотерапію симвастатином або його поєднанням з езетимібом протягом семи років. Через один

рік спостереження середній рівень ХС ЛПНЩ у групі комбінованої терапії становив 1,4 ммоль/л, що було на 0,4 ммоль/л менше, ніж у пацієнтів, які отримували симвастатин. У хворих, які перебували на комбінованій терапії інгібітором ГМК-КоА-редуктази й езетимібом, спостерігалось значне зменшення показників смертності від ССЗ, ГКС, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії (НС), коронарної ревазуляризації та інсульту на 6,4 %, а також зниження частоти абсолютного ризику (R) розвитку серцево-судинного ускладнення або смерті внаслідок ССЗ на 2,0 % [29].

У низці досліджень показано, що езетиміб має сприятливий і/або нейтральний вплив на метаболізм глюкози в пацієнтів із ЦД 2-го типу [37, 38]. Повідомляється про позитивні ефекти езетимібу на стан IP і рівень глікемії [28, 39, 40]. Зокрема, езетиміб у мишей КК/Н1J із ЦД 2-го типу, які знаходились на дієті з високим вмістом жиру, сприяв позитивній динаміці вмісту глюкози й параметрів інсулінової резистентності. Спостерігалось збільшення концентрації глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) у сироватці крові й активних форм GLP-1 у кишечнику; відсутність змін екскреції генів мРНК, залучених у синтез GLP-1. Продемонстровано, що езетиміб значно стимулював секрецію активного GLP-1, що супроводжувалось активацією мітоген-активованого білка/кінази, яка регулюється позаклітинним сигналом (МЕК)/позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK). Езетиміб-стимульована секреція GLP-1 припинялась у результаті пригнічення шляху МЕК/ERK за допомогою PD98059 (високоселективного інгібітору активації MEK1 *in vitro*). Отже, імовірно, що езетиміб задіяний у контролі глікемії шляхом стимуляції секреції GLP-1 ендокринними клітинами L-типу епітелію кишечника через сигнальний шлях МЕК/ERK [41].

Повідомляється про позитивну динаміку індексу IP — HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) після призначення езетимібу 10 мг/добу хворим на ГХС, у 30 % з яких був діагностований ЦД 2-го типу або ПГН. Отримані результати становлять особливий інтерес у контексті доказів асоціації статинотерапії з невеликим збільшенням ризику нових ви-

Таблиця 3. Механізм дії і порівняльна ефективність статинів та езетимібу за впливом на ліпідний профіль [29]

Механізм дії	Статини	Езетиміб
	Пригнічують ГМК-КоА-редуктазу	Селективно пригнічує абсорбцію холестерину в кишечнику
↓ концентрація ХС ЛПНЩ	18–55 %	15–30 %
↓ рівень ТГ	7–20 %	Не змінює
↑ рівень ХС ЛПВЩ	5–15 %	3–5 %

Таблиця 4. Ступінь зниження ХС ЛПНЩ при різних варіантах гіполіпідемічної терапії [29]

Гіполіпідемічна терапія	Зниження концентрації ХС ЛПНЩ (%)
Помірно-інтенсивна терапія статинами	≈ 30
Високоінтенсивна терапія статинами	≈ 50
Високоінтенсивна терапія статинами + езетиміб	≈ 65

падків ЦД 2-го типу [29]. Отже, додавання езетимібу до статину було б найбільш доцільним для нейтралізації діабетогенного ефекту інгібіторів ГМК-КоА-редуктази і підвищення чутливості тканин до інсуліну.

А. Nakamura et al. (2019) повідомляють, що езетиміб знижує рівні постпрандіального інсуліну і ТГ у пацієнтів з МС і припускають, що фармакологічний препарат дає потенційні позитивні ефекти щодо ІР [28]. Результати метааналізу 16 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проведеного Н. Wu et al. (2018), продемонстрували, що комбіноване використання езетимібу з низькоінтенсивною терапією статинами порівняно з високоінтенсивною не супроводжувалось суттєвою різницею у змінах рівня препрандіальної глюкози й глікованого гемоглобіну (HbA1c). Автори акцентують увагу на тому, що порівняно з високоінтенсивною терапією статинами використання схеми лікування «езетиміб з низькоінтенсивною терапією інгібіторами ГМК-КоА-редуктази» протягом понад трьох місяців може позитивно впливати на стан контролю глікемії, зокрема рівень препрандіальної глюкози [40]. Однак у 2021 році опубліковані результати Propensity-Matched Nationwide Cohort Study з дослідження ефективності комбінації статинів і езетимібу порівняно з монотерапією препаратами інгібіторів ГМК-КоА-редуктази і небезпеки розвитку ССЗ, а також ЦД 2-го типу в дорослих з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) [42]. Повідомляється, що хоча тривалість терапії як статинами, так і

комбінацією статину з езетимібом становила не менше за шість місяців, додавання езетимібу до препарату з групи інгібіторів ГМК-КоА-редуктази порівняно з монотерапією статинами не підвищує ризик ЦД 2-го типу і характеризується нейтральним ефектом [42]. Аналогічно в ретроспективному дослідженні, яке включало 877 пацієнтів із ДЛП, високоінтенсивна терапія статинами асоціювалась з вищим ризиком уперше діагностованого ЦД 2-го типу, особливо в осіб з предіабетом, проте додавання езетимібу до інгібітору ГМК-КоА-редуктази продемонструвало нейтральний ефект щодо стану метаболізму глюкози [43].

Н. Wu et al. (2018) провели в PubMed, EMBASE і Кокранівській бібліотеці метааналіз публікацій щодо РКД, у яких здійснювалось порівняння ефективності впливу езетимібу з плацебо, додавання езетимібу до статинів або низькоінтенсивної терапії інгібітором ГМК-КоА-редуктази в поєднанні з езетимібом або комбінованого використання езетимібу з високоінтенсивною терапією статинами на вміст препрандіальної глікемії і HbA1c. В огляд включено результати 16 рандомізованих контрольованих досліджень. Показано, що призначення езетимібу не сприяло розвитку побічних ефектів щодо вмісту глюкози натще (зважена середня різниця середніх (WMD) $-0,62$; 95% довірчі інтервали (CI): від $-3,13$ до $1,90$) і HbA1c (WMD $0,07$; 95% CI: від $-0,07$ до $0,20$ %). Лікування езетимібом і використання низькоінтенсивної терапії порівняно з високоінтен-

Таблиця 5. Основні клінічні випробування езетимібу [12]

Випробування	SEAS	SHARP	IMROVE-IT
Роки	2008	2011	2015
Тривалість	~ 52 місяці	48 місяців	84 місяці
Пацієнти (n)	1873	9270	18144
Популяція дослідження	Особи віком від 45 до 85 років із безсимптомним, легким/помірним стенозом аортального клапана	Особи з ХХН без ІМ або коронарної реваскуляризації в анамнезі	Особи високого ризику з нещодавнім ГКС в анамнезі
Початковий рівень ХС ЛПНЩ	139 мг/дл (3,6 ммоль/л)	108 мг/дл (2,8 ммоль/л)	93,8 мг/дл (2,4 ммоль/л)
Лікування	Езетиміб + симвастатин або плацебо	Езетиміб + симвастатин або плацебо	Езетиміб + симвастатин або плацебо + симвастатин
Кінцева(-і) точка(-и)	MACE (комбінація смерті від ССЗ, протезування аортального клапана, застійної серцевої недостатності, нефатального ІМ, госпіталізації з приводу НС, аортокоронарного шунтування, черезшкірного коронарного втручання або негеморагічного інсульту)	MACE (комбінація ІМ, раптової коронарної смерті, ішемічного інсульту або будь-якої процедури реваскуляризації)	MACE (комбінація смерті від ССЗ, ІМ, госпіталізації з приводу НС, коронарної реваскуляризації на 30-й день після рандомізації або пізніше, інсульту)
Результат(-и)	Комбінація езетимібу й симвастатину не знижує MACE	Комбінація езетимібу й симвастатину привела до зниження частоти MACE	Комбінація езетимібу й симвастатину привела до значного зниження ризику MACE

Примітки: SEAS — the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis; SHARP — the Study of Heart and Renal Protection; IMROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; ХХН — хронічна хвороба нирок; ІМ — інфаркт міокарда; ГКС — гострий коронарний синдром; MACE — тяжкі несприятливі серцево-судинні події; НС — нестабільна стенокардія.

сивним лікуванням інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази не супроводжувалось суттєвими змінами концентрації препрандіальної глікемії (WMD $-1,78$; 95% CI: від $-6,33$ до $2,77$ %) і HbA1c (WMD $-0,05$; 95% CI: від $-0,14$ до $0,05$ %). Продемонстровано, що порівняно з хворими, які перебували на високоінтенсивній терапії статинами, більш виражене зниження рівня глюкози натще спостерігалось у пацієнтів, які отримували езетиміб у поєднанні з низькоінтенсивною терапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази понад три місяці (WMD $-7,12$; 95% CI: від $-13,86$ до $-0,38$ %) [40]. Отже, результати метааналізу дозволяють стверджувати, що комбінування езетимібу з використанням низькоінтенсивної терапії статинами тривалістю понад три місяці порівняно з високоінтенсивною дає позитивну тенденцію щодо контролю глікемії.

Результати клінічного відкритого багатоцентрового дослідження EUCLID (The Effect of Switching from Statin-Monotherapy to Statin/Ezetimibe Combination Therapy on Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes and Dyslipidemia), завершеного у 2020 році, свідчать, що призначення пацієнтам із ЦД 2-го типу езетимібу додатково до статинів протягом 12 місяців не вплинуло на параметри глікемії, що свідчить про клінічну користь комбінованої терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази і селективного інгібітору абсорбції ХС і фітостеролів у тонкому кишечнику. Крім того, показники вмісту залишкового холестерину, маркера атерогенних ліпідів, мали тенденцією до зниження протягом інтервалу спостереження у хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ через 12 місяців. Нарешті, у поточному дослідженні не спостерігалось очевидного ефекту комбінованого використання езетимібу зі статинами на вміст маркерів запалення, зокрема окисненого ХС ЛПНЩ і високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP) [44]. Отримані результати частково узгоджуються з висновками дослідження RESEARCH Study Group (2015), у якому показано, що використання низькоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в поєднанні з езетимібом, а також включення езетимібу до високоінтенсивного режиму статинотерапії покращувало атерогенні ліпідні профілі, включно з вмістом залишкового ХС [10]. Імовірно, що завдяки модуляції ліпідного обміну й атерогенних шляхів, більш тривале лікування з комбінованим використанням езетимібу зі статинами також може сприяти покращанню цих показників [44].

Результати Propensity-Matched Nationwide Cohort Study (2021) показали, що призначення езетимібу на додаток до терапії статинами в дорослих пацієнтів із ПГН порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази не була пов'язана зі значними відмінностями щодо ризику виникнення ЦД 2-го типу і ССЗ. Автори повідомляють, що комбіноване використання езетимібу із статинами є таким же ефективним у запобіганні ГКС та інсульту в пацієнтів із ПГН, як монотерапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази [42]. У той же час продемонстровано, що додавання езетимібу до певної дози статинів сприяє покращенню СС-наслідків у дорослих пацієнтів, які недавно перенесли ГКС [29]. Підтвердженням цьому є висновки клінічного

випробування Y.B. Lee et al., проведеного у 2021 році. Автори вважають, що езетиміб можна безпечно комбінувати зі статинами в пацієнтів з ПГН, особливо у хворих з незадовільною толерантністю до підвищення дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази [42].

К.Н. Shin і Н.Д. Choi (2022) провели метааналіз 17 публікацій, присвячених порівняльному аналізу впливу комбінованої терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом і монотерапії статинами на показники вмісту ліпідів і глюкози в крові, а також відмінностей у побічних ефектах, пов'язаних з лікуванням хворих на ЦД. Автори повідомили, що загалом додавання езетимібу до статину забезпечувало значно більш виражене зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія статинами (WMD $0,691$; 95% CI: $0,534-0,847$). Комбіноване використання езетимібу зі статинами сприяло більшим позитивним ефектам у змінах рівнів ХС ЛПВЩ, загального ХС (ЗХС), ТГ і апоВ, однак не апоА1. Крім того, комбіноване лікування супроводжувалось більш значним зменшенням рівня препрандіальної глікемії, ніж монотерапія статинами. З точки зору безпеки між двома методами терапії не було суттєвих відмінностей щодо пов'язаних з лікуванням побічних ефектів. Автори зробили висновок, що додавання езетимібу до статину порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази сприяє більш вираженому позитивному впливу на провідні параметри вмісту ліпідів у крові без збільшення ризику розвитку побічних ефектів [45].

Метою багатоцентрового проспективного відкритого пілотного дослідження EUCLID (The Ezetimibe add-on to statin for Usability Clinical trial on Lipid profile and Inflammation in hypercholesterolemia with Diabetes mellitus), проведеного в шести лікарнях Японії, було дослідити терапевтичний ефект переходу від монотерапії статинами до комбінованої терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом на ліпідний і метаболічний профілі в пацієнтів із ЦД 2-го типу і ДЛП і рівнем HbA1c $\leq 9,0$ %. Пацієнти із ЦД 2-го типу і ДЛП отримували протягом 12 місяців езетиміб 10 мг на добу як доповнення до основного лікування статинами. Основні висновки EUCLID: перехід від монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази до комбінованого використання езетимібу зі статинами в пацієнтів із ЦД 2-го типу і ДЛП супроводжувався ефективним зниженням концентрації ХС ЛПНЩ без негативного впливу на показники препрандіальної глікемії; комбінована терапія більш ефективна в пацієнтів із вищим вихідним рівнем ХС ЛПНЩ порівняно з результатами, отриманими у хворих із більш низькою концентрацією ХС ЛПНЩ; пацієнти з вищим початковим рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ можуть потребувати подальшого інтенсивного лікування для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, особливо це стосується хворих з високим ризиком СС подій [44].

К. Torimoto et al. (2013) провели порівняльне 12-тижневе дослідження у хворих на ЦД 2-го типу з рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 2,07$ ммоль/л (80,5 мг/дл), які отримували лікування розувастатином (2,5 мг на добу). Пацієнтів розподіляли в групи: першу (додаткової терапії езетимібом у дозі 10 мг/добу) або другу (збільшення дози розувастатину до 5 мг/добу). Встановлено, що комбі-

нована терапія розувастатином з езетимібом сприяла більш вираженому зниженню рівня ХС ЛПНЩ (–31 % у першій і –12 % у другій групі); мщ ХС ЛПНЩ і окиснених ЛПНЩ у сироватці крові. Тільки у хворих на ЦД 2-го типу, які перебували на комбінованій терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом, спостерігалось значне зниження рівня ТГ. Багатофакторний аналіз виявив, що додаткова терапія езетимібом сприяла більш вираженому покращанню рівня ХС ЛПНЩ. Отже, комбіноване використання езетимібу зі статинами дозволяє досягти не тільки кількісного, але і якісного покращання рівня ліпідів у сироватці крові в пацієнтів з ЦД 2-го типу, а отже, може сприяти гальмуванню прогресування атеросклерозу [46].

У.С. Hwang et al. (2019) повідомили про результати одноцентрового рандомізованого відкритого активно-контрольованого дослідження серед 36 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які були рандомізовані з метою монотерапії розувастатином (20 мг/добу) або комбінованого використання розувастатину з езетимібом (5 мг/10 мг/добу). Встановлено, що після 6-тижневого лікування зниження рівня ХС ЛПНЩ і apoB були порівнянними між двома групами ($p = 0,54$ і $p = 0,86$ відповідно). Відомо, що зміни показників співвідношення apoB/apoA1 є сильнішим провісником ССЗ, ніж параметри рутинної ліпидограми. Автори повідомляють, що зміни apoB/apoA1 ($-0,44 \pm 0,16$ у хворих, які перебували на монотерапії препаратом із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, і $-0,47 \pm 0,25$ у групі розувастатину в поєднанні з езетимібом) не відрізнялися між групами хворих. З іншого боку, зниження вмісту ТГ і вільних жирних кислот (ВЖК) було більшим у групі комбінованого використання розувастатину з езетимібом, ніж у пацієнтів, які перебували на монотерапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази ($-10,5$ мг/дл (міжквартильний діапазон (IQR) від $-37,5$ до $29,5$) і $0,0$ мкЕкв/л (IQR від $-136,8$ до $146,0$) у групі монотерапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, $-49,5$ мг/дл [IQR, від $-108,5$ до $-27,5$] і $-170,5$ мкЕкв/л [IQR від $-353,0$ до $0,8$] у групі езетимібу в поєднанні з розувастатином, $p = 0,010$ і $p = 0,049$ відповідно). Отже, 6-тижнева комбінована низькоінтенсивна терапія розувастатином та езетимібом у пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонструвала більш виражене зниження рівня ТГ і ВЖК порівняно з помірноінтенсивною монотерапією інгібітором ГМГ-КоА-редуктази [19]. Крім того, продемонстровано, що призначення хворим на ЦД 2-го типу 10 мг езетимібу/добу протягом 6 міс. було більш ефективним, ніж 5 мг аторвастатину/добу, щодо зменшення концентрації ВЖК у плазмі крові, незважаючи на статистично значуще зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які перебували на монотерапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази [47].

У рандомізовані багатоцентрові відкриті проспективні дослідження RESEARCH Study Group (Recognized Effect of Statin and Ezetimibe therapy for Achieving the LDL-C goal) [48] і Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects [49]) залучались пацієнти із ЦД 2-го типу, у яких, незважаючи на

терапію 10 мг аторвастатину або 1 мг пітавастатину, не досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ. Проведено аналіз ефективності зниження концентрації ХС ЛПНЩ між наступними групами пацієнтів: призначення 10 мг езетимібу в поєднанні з 1 мг пітавастатину або комбіноване використання 10 мг езетимібу з 10 мг аторвастатину (ЕАТ-групи); 20 мг аторвастатину або 2 мг пітавастатину (DST-групи з подвійною дозою інгібітору ГМГ-КоА-редуктази). Первинний аналіз — 12 тижнів, остаточний — 52 тижні. Продемонстровано, що в ЕАТ-і DST-групах хворих протягом 52-тижневого періоду лікування досягнуто статистично значуще зменшення концентрації ХС ЛПНЩ і hs-CRP. Важливо, що додаткова терапія езетимібом (ЕАТ-групи) порівняно із пацієнтами, включеними в DST-групи, продемонструвала значну перевагу щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ, ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ), ТГ, apoB і досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. Крім того, комбіноване використання езетимібу зі статинами сприяло значному зниженню концентрації мщ ЛПНЩ [49]. Отже, режим включення езетимібу до базового рівня статину показав кращі результати щодо покращання ліпідного профілю в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Зокрема, спостерігалось більш виражене відсоткове і абсолютне зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж при стратегії, застосованій у DST-групах [49].

Метою Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial (2015) було провести порівняльне дослідження ефективності одночасного застосування езетимібу й аторвастатину з монотерапією аторвастатином у пацієнтів із ХКС, у близько 30 % з яких діагностовано цукровий діабет. Встановлено, що використання терапії езетимібом в поєднанні з аторвастатином протягом 9–12 місяців супроводжувалось більш значним зменшенням рівня ХС ЛПНЩ, попри те, що титрування аторвастатину було спрямоване на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ < 70 мг/дл. Результати дослідження не виявили жодних відмінностей між групами пацієнтів у динаміці концентрації мщ ЛПНЩ або hs-CRP, однак встановлено, що додаткова терапія езетимібом сприяла значному зниженню вмісту ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [50].

А. Razzack et al. (2021) провели пошук у базах даних (Medline, Scopus, Embase, Cochrane) з метою порівняння й узагальнення ефектів змін вмісту ліпідів у результаті комбінованого лікування езетимібом і статинами й монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази у хворих на ЦД 2-го типу [51]. Розрахунок середньої різниці проводився з використанням дихотомічних змінних і безперервних числових даних для вибраних значень, із застосуванням моделі випадкових ефектів за методом Мантеля Хензеля. Встановлено, що комбінована терапія езетимібом і статином корелювала з більшою середньою відсотковою зміною показників вмісту ХС ЛПНЩ (WMD: $-17,9$; 95% CI від $-19,85$ до $-14,54$; $p = 0,78$). Статистично значуща різниця (WMD: $-20,36$; 95% CI від $-25,67$ до $-15,06$; $p = 0,92$) спостерігалася в підгрупі симвастатину. Повідомляється про значне зменшення рівнів apoB у пацієнтів, які знаходились на комбінованій терапії (WMD: $-6,6$; 95% CI від $-8,40$ до

–3,91; $p = 0,20$). Крім того, не спостерігалось суттєвих відмінностей між двома методами лікування в частоті побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препаратів. Автори дійшли висновку, що езетиміб як доповнення до монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази сприяє значному зниженню рівнів апоВ (провісника майбутніх ССЗ), а також показників вмісту ХС ЛПНЩ [51].

N. Hong et al. у 2018 р. опублікували результати метааналізу і метарегресійного аналізу РКД за участю 50 хворих із 24 тижнями спостереження, у яких порівнювали ефекти комбінованого використання езетимібу й статинів з монотерапією препаратами з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або плацебо-контрольованої групи. Один з критеріїв включення — повідомлення про тяжкі несприятливі серцево-судинні події (МАСЕ). Проаналізовано загалом сім випробувань із 28 191 зареєстрованим пацієнтом (7298 із ЦД 2-го типу, 25,9 %); середній період спостереження 5 років. Встановлено, що комбінована терапія езетимібом і статином у хворих на ЦД 2-го типу сприяла більш вираженому зниженню ризику МАСЕ, ніж у пацієнтів за відсутності ЦД. Автори на підставі отриманих результатів вважають, що комбінована терапія езетимібом і статином у пацієнтів із ЦД асоціюється з більшою користю для стану серцево-судинної системи [52].

X.Y. Miao et al. (2019) на основі метааналізу публікацій в електронних базах даних провели оцінку ефективності терапії статином і езетимібом порівняно з монотерапією препаратом із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в зниженні поширеності ССЗ і/або цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з ЦД/без цукрового діабету. У метааналіз включено 8 досліджень (136 893 особи; 80 790 хворих на ЦД, 85 555 без ЦД; вік 63,5 років (95% СІ 61,2–65,8); 61,5 % (95% СІ 55,2–67,8) чоловіків). Тривалість спостереження становила 45 місяців (95% СІ 27,5–62,5). Встановлено, що ризик ССЗ був значно меншим при поєднанні езетимібу зі статином, ніж при монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази як при ЦД (відносний ризик (RR) 0,69; 95% СІ 0,67–0,73; $p < 0,00001$), так і в пацієнтів без порушень вуглеводного обміну (RR 0,68; 95% СІ 0,52–0,90; $p = 0,006$). Ризик поширеності інсульту був значно меншим при додаванні езетимібу до статину, ніж при монотерапії статинами при ЦД (RR 0,74; 95% СІ 0,56–0,98; $p = 0,03$), однак незначно меншим у пацієнтів без ЦД (RR 0,74; 95% СІ 0,39–1,41; $p = 0,39$). Автори дійшли висновку, що комбіноване використання езетимібу зі статинами більш ефективно в зниженні частоти ССЗ без істотної різниці між хворими на ЦД і пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, ніж монотерапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази [20].

У дослідження IMPROVE-IT («Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus», 2018) було включено 18 144 пацієнтів, з них 4933 (27 %) хворі на ЦД 2-го типу після перенесеного протягом останніх десяти днів ГКС з рівнем ХС ЛПНЩ 50–125 мг/дл (1,3–3,2 ммоль/л). Хворі були рандомізовані з метою призначення комбінованого використання езетимібу з 40 мг симвастатину або плацебо/40 мг сим-

вастатину. Первинна кінцева точка — смерть унаслідок серцево-судинних причин/інсульту. Встановлено, що поєднання езетимібу з інгібітором ГМГ-КоА-редуктази незалежно від верифікованого діагнозу ЦД/відсутності ЦД сприяло досягненню значно нижчого середньозваженого значення середньої арифметичної медіани рівня ХС ЛПНЩ порівняно з плацебо/40 мг симвастатину. Комбіноване використання езетимібу зі статинами в пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяло зниженню 7-річної частоти первинних кінцевих подій, визначених за допомогою кривих Каплана — Меєра, на 5,5 % в абсолютному значенні (коефіцієнт ризику (HR) 0,85; 95% СІ 0,78–0,94); у пацієнтів без ЦД абсолютна різниця становила 0,7 % (HR 0,98; 95% СІ 0,91–1,04). Стратифікація за шкалою ризику TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score for Secondary Prevention (шкала Morrow і Antman для ГКС з підйомом сегмента ST) виявила, що в усіх хворих на ЦД 2-го типу, які використовували комбінацію езетимібу із статинами, незалежно від ступеня ризику спостерігався позитивний ефект. Дані IMPROVE-IT свідчать, що результати комбінованої терапії езетимібу з препаратом із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази значно більш значимі у хворих на ЦД і пацієнтів групи високого ризику без діагностованих порушень вуглеводного обміну [27]. Отже, у хворих на ЦД спостерігалась значно більша відносна й абсолютна користь щодо покращання наслідків ССЗ, ніж у пацієнтів без ЦД, яка була зумовлена зменшенням частоти гострих ішемічних подій, включно з ГКС та ішемічним інсультом. Важливо, що переваги езетимібу досягнуті без збільшення випадків безпеки порівняно з плацебо [27].

Мета дослідження M. Yu et al. (2020) полягала в тому, щоб у результаті пошуку в PubMed і EMBASE порівняти й узагальнити ефекти зміни вмісту ліпідів у результаті комбінованого лікування езетимібом і статинами (E/S) і монотерапії подвійною дозою препарату з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (D/S) у пацієнтів з гіперхолестеринемією [53]. Проведено аналіз результатів лише рандомізованих плацебо-контрольованих подвійно сліпих клінічних досліджень, у яких досліджували зміни концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС і ХС ЛПВЩ. Первинною кінцевою точкою РКД були рівні ХС ЛПНЩ, ЗХС і ХС ЛПВЩ, у кінцевій точці виражені як середнє значення й стандартне відхилення. Загалом проведено метааналіз результатів 11 РКД із 1926 дорослими пацієнтами з ГХС, рандомізованими для призначення езетимібу 10 мг у поєднанні зі статинами або подвійної дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Отримані результати свідчать, що в пацієнтів E/S групи порівняно з D/S зафіксовано значно нижчий рівень ХС ЛПНЩ (зважена різниця середніх (MD) = –13,14 мг/дл; 95% СІ від –16,83 до –9,44), $p = 0,00001$) і концентрацію ЗХС (MD = –23,79 мг/дл; 95% СІ від –38,65 до –8,93), $p = 0,002$) від вихідного рівня. Крім того, не спостерігалось суттєвих відмінностей між показниками вмісту ХС ЛПВЩ. Комбіноване використання езетимібу з 10 мг аторвастатину (MD = –16,98 мг/дл, $p < 0,0001$) або 20 симвастатину (MD = –17,35 мг/дл, $p < 0,0001$) показало сильнішу здатність знижувати рівень ХС

ЛПНЩ, ніж поєднання езетимібу з 10 мг розувастатину ($MD = -9,29 \text{ мг/дл}$, $p = 0,05$). Ефективність короткострокового (6–16 тижнів) і тривалого (52 тижні) лікування не виявила істотних відмінностей у вмісті ХС ЛПНЩ між двома групами. Отже, комбіноване використання езетимібу зі статинами є більш ефективним у зниженні концентрації ХС ЛПНЩ і ЗХС у крові в пацієнтів з ГХС, ніж використання подвійної дози препарату з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази [53].

Численні дослідження присвячені вивченню особливостей гіполіпідемічних ефектів і безпеки комбінованої терапії езетимібом і статином, а також високоінтенсивної терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у хворих на ЦД 2-го типу з високим СС-ризиком, однак результати цих досліджень суперечливі й непереконливі. До знакових випробувань слід віднести дослідження «Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects», проведене К. Sakamoto et al. у 2017 році. Автори повідомляють, що реєструвалось підвищення активності печінкових трансаминаз, але в пацієнтів не спостерігався значний клінічний ризик розвитку гепатиту. Терапія езетимібом загалом добре переноситься, а профіль безпеки лікарського засобу (співвідношення користь/ризик) відповідає аналогічному при високоінтенсивній терапії статинами [49].

У. Zhu et al. (2020) провели метааналіз результатів 14 РКД серед 3105 пацієнтів з високим ризиком ССЗ. Мета: оцінка ефективності комбінованої терапії езетимібом і статином у дозі 10 мг порівняно з високоінтенсивною терапією 40 мг аторвастатину в пацієнтів з гіперхолестеринемією. Продемонстровано, що ефективність комбінованої терапії езетимібом і аторвастатином у дозі 10 мг у зниженні рівнів ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ — параметра, що комплексно оцінює всі

потенційно атерогенні фракції ліпопротеїнів (ЛПНЩ, ТГ, ЛПДНЩ, ЛППЩ), ЗХС і ТГ була значно кращою, ніж монотерапії подвійною дозою аторвастатину. Отримані результати свідчать, що гіполіпідемічна активність комбінованого використання езетимібу зі статинами є більш ефективною. Крім того, не виявлено суттєвої, статистично значущої різниці в змінах активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і креатинфосфокінази — чутливих біомаркерів пошкодження гепатоцитів або м'язових клітин [54].

У табл. 6 подано рекомендації European Society of Cardiology (ESC)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) щодо особливостей ліпідознижувальної терапії ДЛП у пацієнтів із ЦД [7].

ESC (2021) пропонує, подібно до профілактики ССЗ у здорових людей, поетапний підхід до контролю ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань і переваг гіполіпідемічної терапії в конкретного пацієнта [55].

Відповідно до цих рекомендацій для пацієнтів зі встановленим діагнозом АССЗ і для хворих на ЦД із дуже високим ризиком (з діагностованим АССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНЩ повинно становити $< 1,4 \text{ ммоль/л}$ (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$); для пацієнтів із ЦД > 40 років і високим ризиком — $1,8 \text{ ммоль/л}$ (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$) [55].

У цьому документі подані рекомендації для відносно здорових людей віком > 70 років із дуже високим і високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні $< 1,4 \text{ ммоль/л}$ і $< 1,8 \text{ ммоль/л}$ відповідно або знижувати вихідний показник на $\geq 50\%$. Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягнуто, слід розглянути можливість комбінації статинів з езетимібом. У пацієнтів з ЦД, які не досягають

Таблиця 6. Рекомендації ESC/EASD щодо особливостей ліпідознижувальної терапії в контролі ДЛП [7]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Лікування		
Пацієнтам із ЦД і високими рівнями ХС ЛПНЩ як гіполіпідемічна терапія першої лінії рекомендовані статини: призначення статинів визначається за профілем СС-ризиком і з урахуванням рекомендованого цільового рівня ХС ЛПНЩ (або ХС, який не пов'язаний з ліпопротеїнами високої щільності)	I	A
У разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ рекомендована комбінована терапія, що включає статин і езетиміб	I	B
У пацієнтів з дуже високим СС-ризиком і збереженим високим рівнем ХС ЛПНЩ попри комбіновану терапію статинами в максимально переносимій дозі і езетимібом або при непереносимості статинів рекомендовано застосування інгібіторів PCSK9		
У пацієнтів з низьким рівнем ХС ЛПВЩ і високим вмістом тригліцеридів слід рекомендувати заходи щодо зміни способу життя (зокрема, зниження маси тіла й зменшення споживання швидкозасвоюваних вуглеводів й алкоголю) і призначення фібратів	IIa	B
Перед призначенням комбінованої терапії доцільно інтенсифікувати терапію статинами	IIa	C
Пацієнтам з ЦД 1-го типу і високим СС-ризиком незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ доцільне призначення статинів	IIa	A
У безсимптомних пацієнтів з ЦД 1-го типу, старших від 30 років, може бути розглянуте призначення статинів	IIb	C
Статини не рекомендовані жінкам дітородного віку	III	A

Примітка: PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9.

Таблиця 7. Рекомендації ESC (2021) з лікування ДЛП при ЦД [55]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Пацієнтам з ЦД 2-го типу з дуже високим ризиком ССЗ (наприклад, із діагностованими АССЗ і/або тяжкою формою уражень органів-мішеней ^a) рекомендується використовувати інтенсивну ліпідознижувальну терапію, метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л) ^b	I	A
Пацієнтам із ЦД 2-го типу > 40 років і високим ризиком ССЗ рекомендується використовувати ліпідознижувальну терапію, кінцевою метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л)	I	A
Терапія статинами може бути розглянута в осіб віком ≤ 40 років із ЦД 1-го або 2-го типів з діагностованими ураженнями органів-мішеней ^a і/або рівнем ХС ЛПНЩ $> 2,6$ ммоль/л (якщо не планується вагітність)	II ^b	C
Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягнуто, слід розглянути можливість комбінації статинів з езетимібом	II ^a	B

Примітки: ^a — тяжка форма уражень органів-мішеней включає швидкість клубочкової фільтрації < 45 мл/хв/1,73 м²; швидкість клубочкової фільтрації 46–79 мл/хв/1,73 м² плюс мікроальбумінурія; протеїнурія; мікроангіо- і нейропатії щонайменше в трьох різних локалізаціях (наприклад, альбумінурія плюс ретинопатія плюс нейропатія); ^b — з метою досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ рекомендується використовувати поетапний підхід.

цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою статинів і/або езетимібу, можна використовувати інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) [55] (табл. 7).

У березні 2022 р. J.J. Joseph et al. оприлюднили позицію American Heart Association (АНА) щодо провідних принципів менеджменту чинників ризику ССЗ у дорослих із ЦД 2-го типу. Зокрема повідомляється, що хворим на ЦД 2-го типу з факторами дуже високого ризику АССЗ (множинні чинники ризику АССЗ або одна велика подія АССЗ і принаймні один інший чинник високого ризику АССЗ (вік > 65 років, сімейна ГХС, АГ, паління, застійна серцева недостатність в анамнезі)), які отримують максимально переносимі дози статинів, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази доцільно комбінувати з езетимібом (клас IIa). Езетиміб вважається оптимальним початковим фармакологічним агентом з огляду на результати IMPROVE-IT щодо позитивного впливу комбінованої терапії на зменшення частоти кардіоваскулярних подій [2, 29]. Включення езетимібу до помірної інтенсивної терапії статинами може сприяти зниженню рівня ХС ЛПНЩ, аналогічному такому при використанні високоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. У дорослих із ЦД 2-го типу і 10-річним ризиком АССЗ $\geq 20\%$ раціональним може бути додавання езетимібу до максимально переносимої терапії статинами. Мета — зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ [2, 56].

Отже, комбіноване використання низькоінтенсивної або помірної інтенсивної терапії статинами й езетимібом задіює два комплементарні один щодо одного механізми: зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС з посиленням захоплення ХС ЛПНЩ гепатоцитами (за рахунок дії інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази) і зниження абсорбції ХС у кишечнику (дія езетимібу). Ці механізми діють синергічно («подвійне пригнічення холестерину») і можуть забезпечити такий же сумарний ефект, як при використанні високоінтенсивної терапії статинами — зниження рівня ХС ЛПНЩ на 45–65% від вихідних значень. Безпека комбінованої терапії еквівалентна безпеці

монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в аналогічних дозах. Ця комбінація, як правило, переноситься краще, ніж високі дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, і має переваги у хворих з ризиком розвитку міопатії та статин-індукованого ЦД 2-го типу [21, 57, 58].

Отже, попри деякі застереження, езетиміб залишається препаратом вибору в арсеналі фармакологічних агентів за відсутності досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ при монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Комбіноване використання езетимібу зі статинами є ефективним для зниження ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з ХКС і ГКС в анамнезі [19, 27, 59, 60]. Подальші дослідження, включно з РКД, необхідні для підтвердження переваги езетимібу в поєднанні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази порівняно з монотерапією статинами.

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

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або прийнятті рішення подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: В.О. Сергієнко — концепція і дизайн, написання тексту, редагування; О.О. Сергієнко — концепція і дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F. et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017 May 4. 376(18). 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
2. Joseph J.J., Deedwania P., Acharya T., Aguilar D., Bhatt D.L., Chyun D.A., Di Palo K.E. et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Coun-

- cil on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. *Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*. 2022 Mar. 145(9). e722-e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040.
3. Veilleux A., Grenier E., Marceau P., Carpentier A.C., Richard D., Levy E. Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014 Mar. 34(3). 644-653. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302993.
4. Sahebkar A., Simental-Mendía L.E., Pedone C., Ferretti G., Nachtigal P., Bo S., Derosa G. et al. Statin therapy and plasma free fatty acids: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016 May. 81(5). 807-818. doi: 10.1111/bcp.12854.
5. Cai R., Yuan Y., Sun J., Xia W., Huang R., Tian S., Dong X. et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016 Oct. 17(14). 1839-1849. doi: 10.1080/14656566.2016.1220539.
6. Cui J.Y., Zhou R.R., Han S., Wang T.S., Wang L.Q., Xie X.H. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018 Aug. 43(4). 556-570. doi: 10.1111/jcpt.12690.
7. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 1. 41(1). 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. *Diabetes and Cardiovascular Diseases*. Lviv: Kvant, 2022. 352 c. ISBN 978-617-7196-32-6. (in Ukrainian)
9. Dormuth C.R., Filion K.B., Paterson J.M., James M.T., Teare G.F., Raymond C.B., Rahme E. et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014 May 29. 348. g3244. doi: 10.1136/bmj.g3244.
10. Sakamoto K., Kawamura M., Kohro T., Omura M., Watanabe T., Ashidate K., Horiuchi T. et al.; RESEARCH Study Group. Effect of Ezetimibe on LDL-C Lowering and Atherogenic Lipoprotein Profiles in Type 2 Diabetic Patients Poorly Controlled by Statins. *PLoS One*. 2015 Sep 23. 10(9). e0138332. doi: 10.1371/journal.pone.0138332.
11. Tsunoda F., Asztalos I.B., Horvath K.V., Steiner G., Schaefer E.J., Asztalos B.F. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: The DAIS trial. *Atherosclerosis*. 2016 Apr. 247. 35-39. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.028.
12. Bardolia C., Amin N.S., Turgeon J. Emerging Non-statin Treatment Options for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Nov 17. 8. 789931. doi: 10.3389/fcvm.2021.789931.
13. De Luca L., Corsini A., Uguccioni M., Colivicchi F. Statins plus ezetimibe in the era of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Kardiol. Pol.* 2020 Sep 25. 78(9). 850-860. doi: 10.33963/KP.15529.
14. Le N.A., Tomassini J.E., Tershakovec A.M., Neff D.R., Wilson P.W. Effect of Switching From Statin Monotherapy to Ezetimibe/Simvastatin Combination Therapy Compared With Other Intensified Lipid-Lowering Strategies on Lipoprotein Subclasses in Diabetic Patients With Symptomatic Cardiovascular Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2015 Oct 20. 4(10). e001675. doi: 10.1161/JAHA.114.001675.
15. Chang S.H., Wu L.S., Lee C.H., Kuo C.T., Liu J.R., Wen M.S., Chen W.J. et al. Simvastatin-ezetimibe combination therapy is associated with a lower rate of major adverse cardiac events in type 2 diabetics than high potency statins alone: A population-based dynamic cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2015. 190. 20-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.121.
16. Liu C.H., Chen T.H., Lin M.S., Hung M.J., Chung C.M., Cherng W.J., Lee T.H. et al. Ezetimibe-Simvastatin Therapy Reduce Recurrent Ischemic Stroke Risks in Type 2 Diabetic Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Aug. 101(8). 2994-3001. doi: 10.1210/jc.2016-1831.
17. Ahmed O., Littmann K., Gustafsson U., Pramfalk C., Öörni K., Larsson L., Minniti M.E. et al. Ezetimibe in Combination With Simvastatin Reduces Remnant Cholesterol Without Affecting Biliary. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. 7(24). e009876.
18. Huang Z., Li Q., Ye W., Zhang Q., Li X. Efficacy and Safety of Ezetimibe in Combination with Atorvastatin for Acute Coronary Syndrome Patients Accompanied with Type 2 Diabetes: A Single-Center, Non-randomized Cohort Study. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2019. 67(5). 419-425. doi: 10.1248/cpb.c18-00685.
19. Hwang Y.C., Jun J.E., Jeong I.K., Ahn K.J., Chung H.Y. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin Monotherapy 20 mg with Rosuvastatin 5 mg and Ezetimibe 10 mg Combination Therapy on Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab. J.* 2019 Oct. 43(5). 582-589. doi: 10.4093/dmj.2018.0124.
20. Miao X.Y., Liu H.Z., Jin M.M., Sun B.R., Tian H., Li J., Li N. et al. A comparative meta-analysis of the efficacy of statin-ezetimibe co-therapy versus statin monotherapy in reducing cardiovascular and cerebrovascular adverse events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019 Mar. 23(5). 2302-2310. doi: 10.26355/eurrev_201903_17279.
21. Hammersley D., Signy M. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2017 Jan. 8(1). 4-11. doi: 10.1177/2040622316672544.
22. Ciriacks K., Coly G., Krishnaswami S., Patel S.B., Kidambi S. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015. 13(2). 84-90. doi: 10.1089/met.2014.0114.
23. Pradhan A., Bhandari M., Sethi R. Ezetimibe, and Improving Cardiovascular Outcomes: Current Evidence and Perspectives. *Cardiol. Res Pract.* 2020 Jun 28. 2020. 9815016. doi: 10.1155/2020/9815016.
24. Huang C.S., Yu X., Fordstrom P., Choi K., Chung B.C., Roh S.H., Chiu W. et al. Cryo-EM structures of NPC1L1 reveal mechanisms of cholesterol transport and ezetimibe inhibition. *Sci Adv.* 2020 Jun 19. 6(25). eabb1989. doi: 10.1126/sciadv.abb1989.
25. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 7. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
26. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018 Aug. 31(3). 234-245. doi: 10.2337/ds18-0009.
27. Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A., Nicolau J.C., Corbalán R., Špinar J., Park J.G. et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Inves-

- tigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10. 137(15). 1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
28. Nakamura A., Sato K., Kanazawa M., Kondo M., Endo H., Takahashi T., Nozaki E. Impact of decreased insulin resistance by ezetimibe on postprandial lipid profiles and endothelial functions in obese, non-diabetic-metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2019 Jun. 34(6). 916-925. doi: 10.1007/s00380-018-1319-x.
29. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H. et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jun 18. 372(25). 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
30. Rudofsky G., Reismann P., Groener J.B., Djuric Z., Fleming T., Metzner C., Grafe I.A. et al. Identical LDL-cholesterol lowering but non-identical effects on NF- κ B activity: High dose simvastatin vs combination therapy with ezetimibe. *Atherosclerosis*. 2012 Jul. 223(1). 190-196. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.003.
31. Wang J., Ai X.B., Wang F., Zou Y.W., Li L., Yi X.L. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int. Angiol.* 2017 Oct. 36(5). 467-473. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03818-4.
32. Yang Y.J., Lee S.H., Kim B.S., Cho Y.K., Cho H.J., Cho K.I., Kim S.Y. et al. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin. Ther.* 2017 Jan. 39(1). 107-117. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.014.
33. Swindle J.P., Ye X., Mallick R., Song R., Horstman T., Bays H.E. Colesevelam, Ezetimibe, and Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Characteristics and Clinical Outcomes From a Health Care Database. *Ann. Pharmacother.* 2014 Jul. 48(7). 847-855. doi: 10.1177/1060028014531737.
34. Krysiak R., Zmuda W., Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc. Ther.* 2014 Apr. 32(2). 40-46. doi: 10.1111/1755-5922.12057.
35. Rizos C.V., Kostapanos M.S., Rizos E.C., Tselepis A.D., Elisaf M.S. The effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein subfractions in patients with impaired fasting glucose. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015 May. 20(3). 276-283. doi: 10.1177/1074248414549419.
36. Kim K.J., Kim S.H., Yoon Y.W., Rha S.W., Hong S.J., Kwak C.H., Kim W. et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe). *Cardiovasc. Ther.* 2016 Oct. 34(5). 371-382. doi: 10.1111/1755-5922.12213.
37. Tsunoda T., Nozue T., Yamada M., Mizuguchi I., Sasaki M., Michishita I. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2013 Apr. 100(1). 46-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.12.026.
38. Saito I., Azuma K., Kakikawa T., Oshima N., Hanson M.E., Tershakovec A.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of ezetimibe on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis.* 2015 May 1. 14. 40. doi: 10.1186/s12944-015-0036-z.
39. Zafrir B., Jain M. Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014 Aug. 28(4). 361-77. doi: 10.1007/s10557-014-6534-9.
40. Wu H., Shang H., Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018 May. 60(2). 229-239. doi: 10.1007/s12020-018-1541-4.
41. Chang E., Kim L., Choi J.M., Park S.E., Rhee E.J., Lee W.Y., Oh K.W. et al. Ezetimibe stimulates intestinal glucagon-like peptide 1 secretion via the MEK/ERK pathway rather than dipeptidyl peptidase 4 inhibition. *Metabolism*. 2015 May. 64(5). 633-641. doi: 10.1016/j.metabol.2015.02.001.
42. Lee Y.B., Kim B., Han K., Kim J.A., Roh E., Hong S.H., Choi K.M. et al. Combination of Statin and Ezetimibe versus Statin Monotherapy on Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Incidence among Adults with Impaired Fasting Glucose: a Propensity-Matched Nationwide Cohort Study. *J. Lipid Atheroscler.* 2021 Sep. 10(3). 303-312. doi: 10.12997/jla.2021.10.3.303.
43. Barkas F., Elisaf M., Liberopoulos E., Klouras E., Liamis G., Rizos E.C. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *J. Clin. Lipidol.* 2016 Mar-Apr. 10(2). 306-313. doi: 10.1016/j.jacl.2015.11.015.
44. Takeshita M., Tanaka A., Kawagushi A., Sato K., Toyoda S., Inoue T., Node K., On behalf of the EUCLID Study Investigators. The effect of switching from statin-monotherapy to statin/ezetimibe combination therapy on lipid profiles in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: a multicenter open-label study (EUCLID). *Vasc. Fail.* 2020 Jan. 4(1). 22-31. doi: 10.30548/vascfail.4.1_22.
45. Shin K.H., Choi H.D. Comparison of Efficacy and Safety of Statin-Ezetimibe Combination Therapy with Statin Monotherapy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2022 Jul. 22(4). 395-406. doi: 10.1007/s40256-021-00516-3.
46. Torimoto K., Okada Y., Mori H., Hajime M., Tanaka K., Kurozumi A., Narisawa M. et al. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2013 Sep 22. 12. 137. doi: 10.1186/1476-511X-12-137.
47. Sugiyama S., Jinnouchi H., Hieshima K., Kurinami N., Suzuki T., Miyamoto F., Kajiwara K. et al. A pilot study of ezetimibe vs. atorvastatin for improving peripheral microvascular endothelial function in stable patients with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2015 Apr 23. 14. 37. doi: 10.1186/s12944-015-0028-z.
48. Inazawa T., Sakamoto K., Kohro T., Iijima R., Kitazawa T., Hirano T., Kawamura M. et al.; RESEARCH Study Group. RESEARCH (Recognized effect of Statin and ezetimibe therapy for achieving LDL-C Goal), a randomized, doctor-oriented, multicenter trial to compare the effects of higher-dose statin versus ezetimibe-plus-statin on the serum LDL-C concentration of Japanese type-2 diabetes patients design and rationale. *Lipids Health Dis.* 2013 Oct 5. 12. 142. doi: 10.1186/1476-511X-12-142.
49. Sakamoto K., Kawamura M., Watanabe T., Ashidate K., Kohro T., Tanaka A., Mori Y. et al.; RESEARCH Study Group. Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects. *Lipids Health Dis.* 2017 Jun 24. 16(1). 122. doi: 10.1186/s12944-017-0508-4.
50. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H., Shimomura H., Yamashita T., Yamanaga K., Komura N. et al.; PRECISE-IVUS In-

investigators. *Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J. Am. Coll. Cardiol.* 2015 Aug 4. 66(5). 495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.

51. Razzack A., Ahmed F., Thompson A., Mandava S., Abraham V.A., Panday P., Pacha F. Synergistic effect of ezetimibe and statin on lipoproteins in patients with type 2 diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021 May. 77 (18 Suppl. 1). 1618. doi: 10.1016/S0735-1097(21)02975-2.

52. Hong N., Lee Y.H., Tsujita K., Gonzalez J.A., Gonzalez J.A., Kramer C.M., Kovarnik T., Kouvelos G.N. et al. Comparison of the Effects of Ezetimibe–Statin Combination Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with and without Diabetes: A Meta-Analysis. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2018 Jun. 33(2). 219-227. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.219.

53. Yu M., Liang C., Kong Q., Wang Y., Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis.* 2020 Jan 4. 19(1). 1. doi: 10.1186/s12944-019-1182-5.

54. Zhu Y., Hu H., Yang J., Yao Q., Xu H., Yu Y., Liu T. et al. The efficacy and safety of statin in combination with ezetimibe compared with double-dose statin in patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2020 May 1. 20(2). 169-182. doi: 10.17305/bjms.2019.4437.

55. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur.*

Heart J. 2021 Sep 7. 42(34). 3227-3237. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

56. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019. 139. e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.

57. Luo L., Yuan X., Huang W., Ren F., Zhu H., Zheng Y., Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern. Med. J.* 2015 May. 45(5). 546-557. doi: 10.1111/imj.12706.

58. Nishikido T., Oyama J., Keida T., Ohira H., Node K. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and MDA-LDL: The Standard versus high-dose therapy with Rosuvastatin for lipid lowering (SARD) trial. *J. Cardiol.* 2016 Apr. 67(4). 340-346. doi: 10.1016/j.jicc.2015.05.017.

59. Guimarães E.S., Cerda A., Dorea E.L., Bernik M.M.S., Guskuma M.C., Pinto G.A., Fajardo C.M. et al. Effects of short-term add-on ezetimibe to statin treatment on expression of adipokines and inflammatory markers in diabetic and dyslipidemic patients. *Cardiovasc. Ther.* 2017 Dec. 35(6). e12307. doi: 10.1111/1755-5922.12307.

60. Rhee E.J. Recent dyslipidemia guidelines for patients with diabetes mellitus. *Precis Future Med.* 2020. 4(4). 133-140. doi: 10.23838/pfm.2020.00100.

Отримано/Received 15.06.2022

Рецензовано/Revised 27.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2022 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenvk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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

Information about funding. Financial institutions played no role in writing the article or in deciding to report for publication.

Author's contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, writing the text, editing; A.A. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol

Abstract. Diabetes mellitus is a well-recognized risk factor for cardiovascular diseases, so an “aggressive” therapeutic approach is necessary for some high-risk patients. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is the leading modifiable risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD). It is known that statins are the gold standard to control LDL cholesterol and reduce the risks associated with ACVD; however, many patients do not achieve their LDL cholesterol target or are unable to use this class of drugs due to associated side effects. Recent studies of non-statin cholesterol-lowering drugs (ezetimibe, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors) have demonstrated benefits in the treatment of ACVD, and new drugs (bempedoic acid, inclisiran) have shown promising results in preclinical and clinical studies. New evidence suggests that prescription of ezetimibe as an addition to statins provides an additional cardioprotective effect. This review aims to discuss the role of ezetimibe in the

treatment of patients with diabetes mellitus and dyslipoproteinemia and to consider its efficacy and safety. The combined use of low- or moderate-intensity therapy with statins and ezetimibe involves two complementary mechanisms: a decrease in the intracellular concentration of cholesterol with increased uptake of LDL cholesterol by hepatocytes and a decrease in cholesterol absorption in the intestines. These mechanisms act synergistically and can provide the same overall effect as when using high-intensity statin therapy. The safety of combined therapy is equivalent to that of monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors in similar doses. This combination is generally better tolerated than high doses of HMG-CoA reductase inhibitors and has advantages in patients at risk of myopathy and statin-induced type 2 diabetes. Thus, despite some caveats, ezetimibe remains the drug of choice in the arsenal of pharmacological agents.

Keywords: diabetes mellitus; ezetimibe; review

UDC 616.47-006.488:618.3-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1191>O. Safonova¹, M. Borovets¹, A. Safonov², A. Urbanovych¹¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Elblandklinikum Meissen, Germany

Pheochromocytoma manifestation associated with acute infectious disease

Abstract. Pheochromocytoma (PHEO) manifestation can be triggered by many different factors, including infectious diseases. In 2019, measles continued to spread in global outbreaks around the world. According to WHO data, more than 60 % of all measles cases in European Region were reported in Ukraine, a leader in measles occurrence. Measles is a dangerous viral disease, which remains an overwhelmingly important problem for health-care system. Measles cause various life-threatening complications, which not only affect patients' health and decrease quality of their lives, but can also lead to onset of many other medical conditions. Authors provide an example from their own clinical experience, which they have observed during the measles outbreak. Patient D., 22 y.o., female, was admitted to Lviv Infectious Diseases Communal Clinical Hospital because of measles. Condition was followed by severe intoxication, fever, hacking cough, skin rash all over the body. On 4th day after the appearance of rash patient developed atypical hypertensive crisis: in supine position started severe tachycardia, thumping headache, tremor of proximities and whole body, arterial blood pressure increased to 180/110 mm Hg; after changing the sitting position, symptoms started slowly decrease, in this regard patient had to spend a few days crouched in bed, she also complained about exaltation, insomnia, psychic tension, asthenia. Patient has undergone surgical treatment — laparoscopic left adrenalectomy. Perform differential diagnostics of hypertension accurately, paying special attention to determining its' reason. Take into consideration, that PHEO manifestation and hypertonic PHEO crises can be provoked by multiple reasons. If PHEO is suspected, hormonal, visualization and morphological examination methods should be performed. Keep in mind, that PHEO can be a constituent part of number of hereditary diseases: MEN 2A, MEN 2B, Von Recklinghausen's Disease (Neurofibromatosis 1), Von Hippel-Lindau syndrome and can be possibly malignant.

Keywords: pheochromocytoma; acute infectious disease; manifestation; clinical case

Introduction

Pheochromocytoma (PHEO) is a chromaffin cells tumor, which is capable of producing and depositing catecholamines [1]. Typically, PHEO develops in adrenal medulla, but sometimes it can also develop outside the adrenal gland: in sympathetic ganglia or close to anywhere along the sympathetic nervous chain, then they are called paragangliomas [2, 3].

Clinical signs and pathological signification of these tumors are mainly connected with catecholamines secretion. The most common sign is hypertension, paroxysms of increased blood pressure, also called attacks or PHEO crises, occur more than in half cases. Attacks are severe, with bright manifestation, and resistant to standard treatment. PHEO

crisis can be triggered by a variety of factors and disguised with many other diseases [4, 5].

Complications of PHEO are multifarious, first of all cardiovascular: myocardial infarction, transitory ischemic attacks, ischemic and hemorrhagic stroke, pulmonary edema, cardiogenic shock, sudden cardiac death. Delayed diagnostics of PHEO leads to wrong treatment tactic, which, in turn, causes high rate of disablement and mortality. Rapid and reasonable diagnostics is crucial for effective therapy with no amplifications.

PHEO manifestation can be triggered by many different factors, including infectious diseases. In 2019, measles continued to spread in global outbreaks around the world.

According to WHO data, more than 60 % of all measles cases in European Region were reported in Ukraine, a leader in measles occurrence. Measles is a dangerous viral disease, which remains an overwhelmingly important problem for healthcare system. Measles cause various life-threatening complications, which not only affect patients' health and decrease quality of their lives, but can also lead to onset of many other medical conditions.

Case presentation

We provide an example from our own clinical experience, which we have observed during the measles outbreak.

Patient D., 22 y.o., female, was admitted to Lviv Infectious Diseases Communal Clinical Hospital because of measles. Condition was followed by severe intoxication, fever, hacking cough, skin rash all over the body. On 4th day after the appearance of rash patient developed atypical hypertensive crisis: in supine position started severe tachycardia, thumping headache, tremor of proximalities and whole body, arterial blood pressure increased to 180/110 mm Hg; after changing the sitting position, symptoms started slowly decrease, in this regard patient had to spend a few days crouched in bed, she also complained about exaltation, insomnia, psychic tension, asthenia.

According to physical examination: height — 165 cm, weight — 60 kg, BMI — 21,35 kg/m²; BP — 110/60 mm Hg, pulse — 100 bpm, t — 37,5 °C; skin with maculopapular rash (typical for measles), dry, warm; breathing — without features; thyroid gland enlarged to Ia stage, palpatory non-tender, elastic, painless, without nodules, clinically — euthyroid; tongue dry, partially covered with white fur, abdomen soft, non-tender; bowel and bladder functions normal. Clinical blood count was typical for acute viral infection.

Considering patient's complaints about occasional hypertensive crises, thyroid USG, abdomen and adrenal glands USG was recommended. During the examination in left adrenal gland was found cystic and solid mass, sized 61 × 47 mm, round-shaped with sharp contour.

In order to identify and differentiate renal mass lesion was prescribed contrast computer tomography of abdomen: adrenals are located typically; extraperitoneally, on the left, adjusted to the basis of left adrenal gland — oval-shaped mass with sharp smooth contour, heterogenic, with multiple irregularly shaped fluid inclusions and tiny vessel elements, size — 47 × 54 × 53 mm; tissue actively uptakes contrast, maximum up to 105 HU in venous phase; tissue lesion fits closely to left kidney over a length of approximately 3 cm, slightly compresses it and relocates it dorsally along with vessels, without invasion; right adrenal gland's form is normal, it is not thickened, without visible pathological formations; lymphatic glands of abdomen and extraperitoneal space are not enlarged. Conclusion: CT-signs of pheochromocytoma of the left adrenal gland.

To determine whether the tumor is active hormones levels were checked: adrenalin — 68 ng/l (N < 125), noradrenalin — 374 ng/l (N < 600). Also levels of total urine metanephrine was evaluated — 2714 mcg/24h (N 25–312), urine cortisol — 257.2 mcg/24h (N 58–403), saliva cortisol — 0.39 ng/ml (N < 1.41).

According to data, received by the clinical, laboratory and instrumental methods, the diagnose was made: Mass lesion of the left adrenal gland (pheochromocytoma). Secondary hypertension, stage I, grade 3. HF, stage A.

For further treatment patient was referred to 3rd surgical department of Lviv Clinical Regional Hospital. During preparations for surgical management, assessment of cardio-vascular system was performed: electrocardiogram (sinus rhythm, heart rate — 74 bpm, cardiac axis located typically, ECG showed normal findings) and echocardiogram (size of heart chambers — normal, structure and functions of heart valves normal, contractility of left ventricular myocardium remained constant). To prevent hypertensive crises, patient was prescribed α -adrenoreceptor antagonist (alpha-blocker) for 10–14 days: prazosin 1mg per os twice a day, dose was gradually increased to 4 mg per day; at that point, normal levels of blood pressure were achieved.

Patient has undergone surgical treatment — laparoscopic left adrenalectomy. Gross specimen examination: left adrenal gland with tumor, which consists of 2/5 fluid component (clear fluid), 3/5 solid component (pale pink color). Microscopically: polymorphonuclear cells with light-toned cytoplasm (chromaffin tissue cells). Conclusion: pheochromocytoma, examination findings have proven clinical diagnosis. Postsurgical period was without complications; patient was discharged in satisfactory condition, recommended to monitor blood pressure and stay under medical supervision of endocrinologist and cardiologist.

In aim to detect possible relapse of tumor or onset of hormonal-active metastases, 6 month after the operation, follow-up USG and 24-hour urinary metanephrine test were performed. In prospect, therapeutical advice is to repeat these assessments annually. Additionally, family members should also consider doing genetic and screening tests.

Conclusions

Perform differential diagnostics of hypertension accurately, paying special attention to determining its' reason. Take into consideration, that PHEO manifestation and hypertensive PHEO crises can be provoked by multiple reasons. If PHEO is suspected, hormonal, visualization and morphological examination methods should be performed. Keep in mind, that PHEO can be a constituent part of number of hereditary diseases: MEN 2A, MEN 2B, Von Recklinghausen's Disease (Neurofibromatosis 1), Von Hippel-Lindau syndrome and can be possibly malignant.

References

1. Sbardella E., Grossman A.B. *Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 34(2). 101346. doi: 10.1016/j.beem.2019.101346.
2. Farrugia F.A., Martikos G., Tzanetis P., Charalampopoulos A., Misiakos E., Zavras N., Sotiropoulos D. *Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. Endocr. Regul.* 2017. 51(3). 168-181. doi: 10.1515/enr-2017-0018. PMID: 28858847.
3. Pappachan J.M., Raskauskienė D., Sriraman R., Edavalath M., Hanna F.W. *Diagnosis and management of pheochromocytoma.*

ma: a practical guide to clinicians. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. 16(7). 442. doi: 10.1007/s11906-014-0442-z.

4. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S., Vinik A.I., Lloyd R.V., Pacak K.; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010. 9(6). 775-83. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0.

5. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A.P., Grebe S.K., Murad M.H., Naruse M. et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(6). 1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.

Received 23.06.2022

Revised 21.07.2022

Accepted 01.08.2022 ■

Information about authors

Oksana Safonova, MD, PhD, As. Prof., Department of Endocrinology, Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2091-768X>

Myroslava Borovets, MD, Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4096-355X>

Anatoliy Safonov, Assistant Physician, Elblandklinikum; Meissen, Germany; e-mail: tolsaf.de@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7407-4980>

Alina Urbanovych, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

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.

Сафонова О.¹, Боровець М.¹, Сафонов А.², Урбанович А.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Elblandklinikum, Meissen, Німеччина

Маніфестація феохромоцитомы, пов'язана з гострим інфекційним захворюванням

Резюме. Прояв феохромоцитомы (ФЕО) може бути спровокований багатьма різними факторами, у тому числі інфекційними захворюваннями. У 2019 році відзначалися глобальні спалахи кору. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 60 % усіх випадків кору в Європейському регіоні зареєстровано в Україні, яка є лідером за захворюваністю на кір. Кір — небезпечне вірусне захворювання, що залишається надзвичайно важливою проблемою для системи охорони здоров'я. Кір викликає різні небезпечні для життя ускладнення, що не тільки впливають на здоров'я пацієнтів і погіршують якість їхнього життя, але й можуть призвести до маніфестації багатьох інших захворювань. Автори наводять приклад із власного клінічного досвіду, який вони спостерігали під час спалаху кору. Хвора Д., 22 роки, потрапила до Львівської інфекційної комунальної клінічної лікарні з приводу кору. Стан супроводжувався вираженою інтоксикацією, лихоманкою, надричним кашлем, висипкою на шкірі по всьому тілі. На четверту добу після появи висипки у хворої розвинувся атипичний гіпертонічний криз: у положенні лежачи почалася виражена

тахікардія, інтенсивний головний біль, тремтіння рук і всього тіла, артеріальний тиск підвищився до 180/110 мм рт.ст.; після переходу в сидяче положення симптоми повільно зменшувалися. У зв'язку з цим пацієнтка змушена була декілька днів перебувати у вимушеному положенні, також виникли скарги на збудження, безсоння, психічне напруження, астеною. Хворій проведено оперативне лікування — лапароскопічну адреналектомію зліва. Автори рекомендують проводити ретельну диференціальну діагностику гіпертонічної хвороби, приділяючи особливу увагу встановленню її причини. Слід враховувати, що прояви ФЕО і гіпертонічні кризи при ФЕО можуть бути спровоковані різними причинами. При підозрі на ФЕО необхідно застосувати гормональні, візуалізаційні й морфологічні методи дослідження. До того ж ФЕО може бути складовою низки спадкових захворювань: MEN 2A, MEN 2B, хвороби фон Реклінгхаузена (нейрофіброматоз 1-го типу), синдрому Гіппеля — Ліндау, і може бути злякливою.

Ключові слова: феохромоцитомы; гостре інфекційне захворювання; маніфестація; клінічний випадок

Рецензія на книгу

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.
«Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання»
Львів: Кварт, 2022. 352 с. ISBN 978-617-7196-32-6

СЕРГІЄНКО
Вікторія Олександрівна

доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. Закінчила лікувальний факультет Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у 2007 р. Автор і співавтор 459 наукових праць, з яких 13 монографій, підручників та посібників.


СЕРГІЄНКО
Олександр Олексійович

доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. Закінчив лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту у 1980 р. Автор і співавтор 742 наукових праць, з яких 17 монографій, підручників та посібників.

В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко

**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
І СЕРЦЕВО-СУДИННІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**

У липні 2022 року побачила світ книга «Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання» (автори — науковці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології Вікторія Сергієнко і доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології Олександр Сергієнко). Випуск книги рекомендовано членом експертної групи МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», член-кореспондентом НАМН України, професором Б.М. Маньковським і вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 4-ВР від 29 вересня 2021 року).

Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) (гіпертриацилгліцеринемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, збільшення концентрації малих і щільних частинок холестерину ліпопротеїнів низької щільності). Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП і артеріальної гіпертензії (АГ) супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у хворих на ЦД потребує багатofакторного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників. Ці питання деталь-

но висвітлені в першому розділі монографії — «Цукровий діабет і дисліппротеїнемія».

Розділ 2 має назву «Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія». За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, АГ і ЦД 2-го типу, поступаючись ожирінню, є одними з провідних чинників серцево-судинного ризику, які найбільш поширені серед населення світу. Поширеність АГ у хворих на ЦД 2-го типу втричі вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання АГ і ЦД суттєво збільшує імовірність розвитку серцево-судинних захворювань. Несприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи.

Розділи 3 і 4 — «Цукровий діабет і гострі коронарні синдроми», «Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром». Відомо, що ЦД — один з основних чинників ризику хронічного коронарного синдрому, а в понад 40 % пацієнтів з гострими коронарними синдромами (ГКС) спостерігається цукровий діабет. Смертність серед хворих на ГКС з ЦД у 2–3 рази вища порівняно з пацієнтами без порушень толерантності до глюкози. Зокрема, результати довготривалих порівняльних досліджень у хворих на ЦД з ГКС і пацієнтів з фізіологічним глюкозотолерантним тестом дозволяють говорити про збільшення частоти ГКС у 1,4 раза протягом дворічного постінфарктного періоду і в 1,8 раза — смертності серед пацієнтів з ЦД.

Розділ 5 — «Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія». Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) — одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної нейропатії, що діагностується незадовільно, може супроводжуватись вираженою постуральною гіпотонією, порушенням толерантності до фізичних навантажень, бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда. Згідно з літературними даними, діабетична КАН спостерігається приблизно в 30–40 % хворих на ЦД 1-го і 2-го типу, що значно збільшує ризик смертності, імовірність синдрому раптової смерті, може бути передвісником порушень клубочкової фільтрації і/або розвитку гострих порушень мозкового кровотоку, причому навіть доклінічна стадія діабетичної КАН погіршує прогноз життя, збільшує ризик рапто-

вої смерті. Рівень смертності при КАН досягає 50 %, а наявність вегетативної дисфункції в клінічній картині ЦД є ознакою незадовільного прогнозу.

У розділах 6–9 розглядаються питання епідеміології, етіології, патогенезу; класифікації, інструментальні методи діагностики, діагностичні біомаркери, а також лікування діабетичної кардіоміопатії.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є завершальною стадією захворювань серцево-судинної системи і однією з основних причин смерті від серцево-судинних захворювань. ХСН розвивається в пацієнтів із ХКС, АГ, міокардитами, ендокардитами, перикардитами та іншими захворюваннями. Поширеність ХСН останніми роками невідмінно зростає і становить близько 2 % у дорослого населення. До числа чинників, що погіршують прогноз ХСН, належить цукровий діабет. Ці питання детально аналізуються в розділі 10 «Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність».

Отже, метою книги є аналіз сучасного стану проблеми цукрового діабету і діабетичних дисліпотеїнемій; коморбідності цукрового діабету й артеріальної гіпертензії; цукрового діабету і гострих коронарних синдромів; цукрового діабету і хронічного коронарного синдрому; цукрового діабету і кардіоміопатії; цукрового діабету і кардіоваскулярної автономної нейропатії; цукрового діабету і хронічної серцевої недостатності. З метою зручності для читача кожний розділ містить власні скорочення і список літератури.

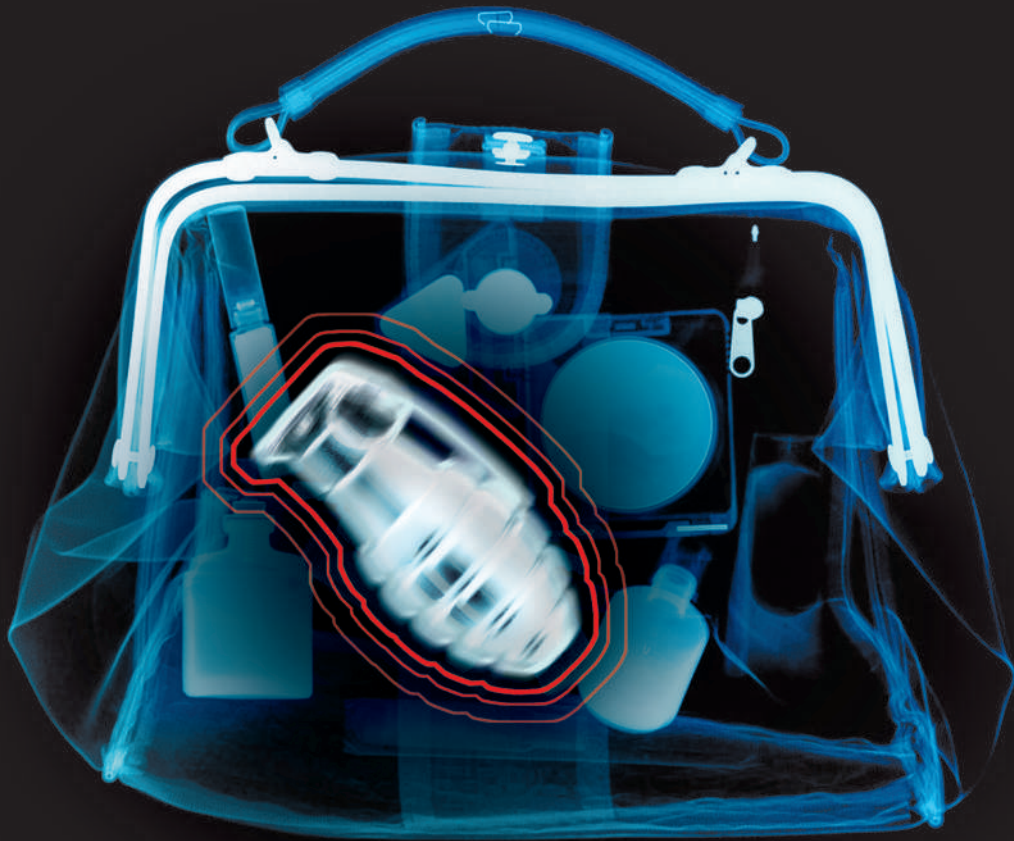
Матеріали книги викладено на 352 сторінках, вона містить 46 таблиць і 10 рисунків.

Вважаю, що книга стане корисною для студентів старших курсів медичних факультетів ВНЗ III–IV рівня акредитації, лікарів-інтернів, ендокринологів, кардіологів, невропатологів, сімейних лікарів, лікарів інших спеціальностей і наукових співробітників.

Паньків В.І.,
член експертної групи МОЗ України зі спеціальності
«Ендокринологія. Дитяча ендокринологія»,
д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики,
лікування цукрового діабету і його ускладнень
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України ■

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





«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55