



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

International journal of endocrinology



МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ



Том 18, № 8, 2022

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 18, № 8, 2022

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



Форксіґа

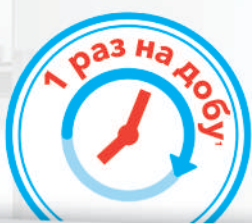
(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНзнФВ

NEW ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІґА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

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

ЦД – цукровий діабет, СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.
 * Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН, за даними Державного реєстру лікарських засобів України. <http://www.drta.com.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфозин)*. Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакогруппа:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10В01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету 2 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 діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з 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, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF 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 Форксіґа 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 порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому 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 частото побічною реакцією протягом клінічних досліджень були гнітальні інфекції. 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 дапагліфозинем пацієнтами з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознамірність ефективності дапагліфозину зникає, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінури. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірному зниженню артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіптензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму внутрішньої рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму внутрішньої рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозинем слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити, лікування дапагліфозинем можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровою діабетом 1 типу. Екскреція дапагліфозину 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 гангрену Фурунґе застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместра вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлено. **Упаковка.** 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 Форксіґа, затвердженою 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. **Інформація подана у скороченому вигляді, 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 Форксіґа. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який 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 посиланням: <https://contacta2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «Повідомити про побічну реакцію»). Залиште, що стосується медичної інформації, направляєте, будь ласка, за адресою: <https://contacta2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «Залишити медичну інформацію»). Також залиште відбитки електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. «ФОРКСІґА» – торговельна марка компанії «АстраЗенека» © AstraZeneca 2013-2022**

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. СіМТ Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

В Україні зареєстровано НОВЕ ПОКАЗАННЯ до препарату Форксіґа (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 Форксіґа (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 (Форксіґа) — 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 загальбу 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 ниркової та серцево-судинної 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 2–4-ї 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 Форксіґа (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 дапагліфозинем 19 пацієнтів з ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2]. Профіль безпеки препарату Форксіґа в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2]. Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіґа, 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 ФОРКСІґА

Препарат Форксіґа (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 вивчені 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 ФОРКСІґА, 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 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf. 5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline 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



«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

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, № 8, 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



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 8, 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:

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 22.12.2022 р., протокол № 5

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. 7,91
Тираж 3000 прим. Зам. 2022-iej-128.

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

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
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.

Дідушко О.М.

(Вільнюс, Литва)

(Івано-Франківськ)

Dr. Atashi H.

Івашук О.І. (Чернівці)

(Тегеран, Іран)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Prof. Czupryniak L.

Кирилюк М.Л. (Київ)

(Варшава, Польща)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Prof. Holick M.

Козаков О.В. (Харків)

(Бостон, США)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Prof. Mascarenhas R.

Корпачов В.В. (Київ)

(Лісабон, Португалія)

Кравченко В.І. (Київ)

Prof. Mota M.

Кравчун Н.О. (Харків)

(Крайова, Румунія)

Лучицький Є.В. (Київ)

Prof. Papanas N.

Мітченко О.І. (Київ)

(Александрополіс, Греція)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Prof. Radzevičienė L.

Перцева Н.О. (Дніпро)

(Каунас, Литва)

Резніков О.Г. (Київ)

Prof. Standl E.

Сергієнко О.О. (Львів)

(Мюнхен, Німеччина)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Prof. Tkáč I.

Скрипник Н.В.

(Кошице, Словаччина)

(Івано-Франківськ)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Гельсінкі, Фінляндія)

Відповідальний секретар

Паньків Іван Володимирович (Чернівці)

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

© Буковинський державний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



International journal of endocrinology

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 18, № 8, 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

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» (22.12.2022, Protocol № 5)

In Ukrainian and English

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

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 7,91
Circulation 3000. Order 2022-iej-128.

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

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate
ДК № 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)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.

(Ivano-Frankivsk)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kobyliak N.M. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pertseva N.O. (Dnipro)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H.

(Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Executive 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

Оригінальні дослідження

- Elona Xhardo, Bledar Hysenbelli, Sofiela Telo, Ergin Cikopana*
Вплив супутнього цукрового діабету на результати лікування дорослих хворих із туберкульозом: перехресне дослідження 7
- Кобринська О.Я., Дідушко О.М.*
Сучасні можливості впливу на основні фактори серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу 12
- Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Пашковська Н.В., Паньків І.В.*
Взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і розвитком діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу 18
- Паньків В.І.*
Особливості менеджменту предіабету в підлітків з надмірною масою тіла й ожирінням 23
- E. Kavuran, L.E. Egede, E. Yildiz*
Дослідження валідності й надійності шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет 2-го типу в Туреччині 27

Огляд літератури

- Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д.*
Лікування гіперліпідемії та інших метаболічних порушень біоактивними препаратами бергамоту і фолатів 33

Contents

Original Researches

- Elona Xhardo, Bledar Hysenbelli, Sofiela Telo, Ergin Cikopana*
The impact of diabetes mellitus on outcomes of adult tuberculosis patients: a cross-sectional study 7
- O.Ya. Kobrynska, O.M. Didushko*
Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus 12
- V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko, N.V. Pashkovska, I.V. Pankiv*
The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus 18
- V.I. Pankiv*
Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity 23
- E. Kavuran, L.E. Egede, E. Yildiz*
Validity and reliability study of Diabetes Fatalism Scale in Turkish patients with type 2 diabetes 27

Literature Review

- L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko*
Treatment of hyperlipidemia and other metabolic disorders with bioactive preparations of bergamot and folates 33

АТЕРОДИНОЛ®

ПРИРОДНИЙ КОНТРОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНУ

- ПОКРАЩУЄ БІОМАРКЕРИ ДИСЛІПІДЕМІЇ
- ПОПЕРЕДЖУЄ ДЕГЕНЕРАТИВНІ ЗМІНИ У СУДИНАХ
- МАЄ АНТИОКСИДАНТНУ ДІЮ ТА ЗНИЖУЄ ЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ
- МАЄ БЕЗПЕЧНИЙ ПРОФІЛЬ ЗАСТОСУВАННЯ



БЕЗПЕЧНИЙ НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНІВ ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ЗАХИСТУ СУДИН



СКЛАД: капсула містить: активні інгредієнти: екстракт бергамоту – 250 мг (mg), екстракт червоного ферментованого рису – 100 мг (mg), що еквівалентно 3 мг (mg) монаколіну К, 5-метилтетрагідрофолат – 0,2 мг (mg)

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ НАТУРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ АТЕРОДИНОЛ®

АТЕРОДИНОЛ® рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження та фолату. Сприяє нормалізації ліпідного обміну, кращому контролю рівнів холестерину, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів при їх підвищених концентраціях у плазмі крові.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/5544 від 09.09.2022 р.



ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ «НУТРИМЕД» ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 ■ Київ ■ Україна
Т. 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



<i>Konwisser A., Korytko O.O.</i>	<i>A. Konwisser, O. Korytko</i>
Вплив ожиріння на репродуктивне здоров'я до та під час вагітності 49	Influence of obesity on reproductive health before and during pregnancy 49
<i>Ткач С.М., Паньків В.І.</i>	<i>S.M. Tkach, V.I. Pankiv</i>
Ефективність і безпека стовбурових клітин у лікуванні цукрового діабету 54	Effectiveness and safety of stem cells in the treatment of diabetes 54

Методичні рекомендації

Methodical Recommendations

<i>Катеренчук В.І.</i>	<i>V.I. Katerenchuk</i>
Інформація про заяву робочої групи щодо зміни назви нецукрового діабету: чому це актуально та має бути підтримано в Україні 61	Information about the statement of the working group on changing the name of diabetes insipidus: why it is relevant and should be supported in Ukraine 61
Вимоги до оформлення статей 67	Article submission guidelines 67

UDC 616.24-002.54-06:616.379

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1219>

 Elona Xhardo¹, Bledar Hysenbelli², Sofiela Telo¹, Ergin Cikopana³
¹ University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

² Emergency Department, University Hospital "Mother Teresa", Tirana, Albania

³ Regional Hospital, Korca, Albania

The impact of diabetes mellitus on outcomes of adult tuberculosis patients: a cross-sectional study

Abstract. Background. Both diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) are major public health problems and among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. The TB-DM coexistence is known to complicate TB care, control and prevention. Globally, 10.4 million TB cases exists, of them 10 % are linked to DM. People with DM are at four to five times higher risk of getting infected with tuberculosis and evidence show poor TB treatment outcomes. This study purposed to evaluate the impact of diabetes mellitus on treatment outcomes in patients with active tuberculosis. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted in a tertiary health care center in Tirana, Albania. We analyzed the medical records of 140 patients hospitalized during in 2018–2019 with a diagnosis of pulmonary tuberculosis. Study subjects were adult tuberculosis patients hospitalized in our hospital and undergoing antituberculosis treatment. Data from study subjects were obtained by interview method using semistructured questionnaire consisting of socio-demographic and clinical parameters. To determine DM risk factors, one variable and multivariable logistic regression analysis was done with 95% confidence interval and p -value < 0.05 considered significant. **Results.** Out of 140 patients, the prevalence of DM was found to be 9.3 % ($n = 13$) with average glucose values $X = 145$ mg/dl (min 120 — max 175 mg/dl), $SD = 30$. No significant differences were found between sex, residence, type and site of TB. Increasing age ($p < 0.02$), male sex ($p = 0.04$), and clinical manifestations like type of TB ($p = 0.82$), multilobe involvement ($p = 0.243$), other lung diseases ($p = 0.154$) are not significantly associated with DM-TB comorbidity. **Conclusion.** The prevalence of DM among TB patients in this study is high. The expanding burden of diabetes is increasing the risk of contracting tuberculosis and has a strong impact on TB treatment outcomes. The results of our study show that patients with TB-DM were at higher risk of treatment failure and mortality compared to those with TB without diabetes. Bidirectional screening for TB and DM along with planning and implementation of preventive and curative strategies will help early detection and prevent complications of comorbidity.

Keywords: diabetes mellitus; tuberculosis; burden; prevalence; outcomes

Introduction

Tuberculosis (TB) is still the largest infectious disease killer in the world accounting for millions of morbidity and mortality figures each year [1]. The burden of this global epidemic is high especially in low- and middle-income countries where ending TB is a distant reality [1–5]. One of the key challenges in ending TB is the changing epidemiological and demographic transition with ageing populations, increasing burden of non-communicable diseases, exacerbating comorbidities like diabetes mellitus (DM) and other cardiometabolic diseases [5, 6].

Nowadays, DM is considered an epidemic because of the high and rapidly increasing prevalence of the disease. The global DM prevalence in 20–79 years old in 2021 was estimated to be 10.5 % (536.6 million people), rising to 12.2 % (783.2 million) in 2045 [4]. The majority living in low- and middle-income countries, the same as TB. As a known risk factor, DM triples the risk of developing TB [3, 5–8].

Likewise, DM is associated with a higher risk of severe clinical presentation, failure in TB treatment or relapse, failure in culture conversion at 6 months and deaths in TB

patients, more precisely pulmonary TB patients [8]. Additionally, DM may accelerate the emergence of drug-resistant TB among those receiving TB treatment [5]. Consequently, 15 % of the global TB cases are attributed to DM [9, 10].

In a recent systematic review on type 2 DM and TB, the prevalence of DM among TB patients ranged from 1.8 to 45 %, while TB prevalence among people with DM ranged from 0.1 to 6.0 % [11] underscoring the need for immediate bidirectional screening of TB and DM along with planning and implementation of preventive and curative strategies.

Conversely, TB may increase existing insulin resistance, trigger the onset of DM in predisposed individuals and worsen glycaemic control in diabetic cases. Moreover, the effectiveness of TB and DM medications may be decreased due to drug-drug interactions, contributing to TB treatment failure and uncontrolled glycaemia [3].

In Albania, the prevalence of DM in the general population has rapidly increased from 0.8 % in 1980 to 3 % in 2006. International Diabetes Federation reported that in 2019 the prevalence of diabetes in Albania among people aged 20–79 years was 9 % with another 43 % estimated to have undiagnosed DM. DM is ranked among the top five diseases in terms of mortality and morbidity at national level [12]. Currently TB continues to be a public health challenge in Albania regardless of the seemingly generally stable epidemiological situation. Recent research of our hospital shows that during the 10-year period 2009–2018, TB incidence increased from 14 to 15.5 and the total number of TB cases increased from 440 to 447 [13].

In response to this dual epidemic, the country has adopted the World Health Organization and International Union against TB and Lung Diseases (IULTD) collaborative framework for the care and control of TB and DM [14].

There is a lack of literature in our setting on the burden of TB-DM comorbidity and associated risk factors. Therefore, this study was conducted to better understand DM and TB relationship, to assess the prevalence of DM among TB patients and the impact of diabetes on TB treatment outcomes.

Materials and methods

Study design

This study used analytical cross-sectional study design. Period of time: 2018–2019

Study setting

This study was conducted in University Hospital “Shefqet Ndroqi” Tirana. This Hospital is specialized in pulmonary disease, specially for TB cases.

The study subject was a sample of 140 TB patients who were diagnosed with TB during a period from 2018 to 2019.

TB diagnosis was made based on the standard diagnostic procedures as defined in the National TB Control Program and WHO Guidelines [15, 16]. Thus, TB patients diagnosed, both bacteriological confirmed (by smear microscopy and Expert MTB/RIF) and clinically diagnosed (abnormalities by X-ray, extra-pulmonary cases without laboratory confirmation and physicians’ decision) were included in this study [17]. Data collection was done randomly.

We analyzed the clinical records of 140 patients hospitalized during the period 2018–2019 for the diagnosis pulmonary tuberculosis.

Were used specific files, from which 39 variables of interest were listed such as: age, gender, clinical complaints, DM parameters (fasting and random blood sugar test results, HbA1c test), biochemical analyses, outcomes of TB etc.

In this study, DM was the outcome variable and the socio-demographic and clinical variables were the risk factors for DM among TB patients. A structured data abstraction tool was used to collect the following clinical and socio-demographic variables. The DM screening results which were collected from the TB patients’ medical record was classified using the WHO diagnostic criteria for DM. Hence, fasting blood glucose level ≥ 126 mg/dl was considered as DM and fasting blood glucose levels of 110–125 mg/dl as prediabetes [19].

In our hospital, all the patients with active tuberculosis, are routinely screened for DM by collecting blood for diabetes tests like fasting blood glucose test, 2-h postprandial glucose test and HbA1c test. Those with fasting blood glucose level ≥ 126 mg/dl, postprandial > 200 mg/dl and HbA1c test > 6.5 % are consulted by the endocrinologist for confirmation of DM diagnosis, follow-ups and appropriate management. Local ethics committee approval was obtained for the study (number: 2018-38).

Data analysis

Our database was cleaned, coded and processed with the statistical package SPSS21. A logic check was used to identify errors made during data entry, and appropriate corrections made. All data were divided into two groups: categorical and continuous numerical. Statistical tests were used for data analysis. Categorical data were analyzed using frequencies and proportions, and Chi-square test used to assess for any association of DM with socio-demographic and clinical characteristics. One-way ANOVA to see significant differences between the mean values of a continuous numeric variable and a categorical variable (more than two categories). To determine the strength of association, both one variable and multivariable logistic regression analysis was performed, with significance level set at 5 %.

Results

Demographic profile of study participants

Among the study participants 99 (70.7 %) were male and 41 (29.3 %) were female. The mean of age of all cases was 43.4 (min 16 — max 84), SD = 19. Young patients (15–24 years old) were 37 (26.4 %) of cases. The majority 110 cases (78.6 %) were resident in urban area (Table 1).

Almost all 123 (87.9 %) were new TB patients and 90 (64.3 %) were diagnosed with pulmonary TB (Table 2). The prevalence of DM among TB patients was 13 (9.3 %) with average glucose values $X = 145$ mg/dl (min 120 — max 175 mg/dl), SD = 30. Average age of cases (TB with DM) was $X = 60.6$ years, SD = 14.99, compared to cases (TB without DM) $X = 41.7$, SD = 19. Significance $p = 0.01$. No difference significance between sex, residence, type and site

of TB. Compared to the younger (15–24) age group, being older > 55 years old was associated with OR = 2, $p = 0.02$ of being with DM, respectively.

Prevalence of DM among TB cases

The prevalence of DM among TB patients was 13/140 (9.3 %). Among those with both TB and DM, 10 (76.9 %) were known DM and the rest diagnosed during routine DM screening. In addition, 4 (2.85 %) TB cases were found to be in the prediabetes stage. DM prevalence was higher among males: 10 cases (77 %), compared to females 3 (23 %), and increased with age from 7.6 % in the 15–24 age group to 76.9 % among those ≥ 55 years. There was no significant difference between place of residence and type of TB (Table 3).

Factors associated with DM among TB cases

The factors associated with being DM are summarized in Table 3. Compared to the younger 15–24 age group, being older, 45–54 and ≥ 55 was associated with OR: 3.7 [1.4–13.2], $p = 0.02$ and OR 5.2 [2.1–15.0], $p = 0.001$ of being DM, respectively.

Discussion

In the absence of precedent studies on TB-DM comorbidity in our setting, we conducted a study with the focus on evaluation of the influence of DM and its associated risk factors in TB patients. This study has provided valuable information about the burden of DM among adult TB patients.

The prevalence of DM among TB cases in the current study was 9.3 % which is higher than the occurrence of DM in the general population [14].

Different studies conducted in different countries with specific socio-economic and demographic characteristics of the respective populations and variation in diagnostic methods for DM, show contradicting results consisting in lower [20–23] and higher DM prevalence among TB cases [24–27].

In our study, 3 patients (23 %) of the TB-DM cases were not aware of their DM condition before TB diagnosis. All the diabetic patients among TB cases, in our study are type 2 DM.

This result is related to the fact that most DM patients in Albania are suffering from type 2 DM and half of them are undiagnosed [28].

The routine DM screening in TB patients aided to find DM cases, who may have otherwise been missed or presented later with complicated DM [29]. In our study we also identified in total, four cases of impaired fasting blood glucose and impaired glucose tolerance also called prediabetes. In the literature different studies indicate that TB cases can experience temporary hyperglycaemia as a result of a stress reaction to TB infection or even hyperglycaemic effect of some anti-TB drugs [30–32].

Furthermore, impaired glucose tolerance or new DM could result from TB pancreatitis and TB-related endocrine hypofunction [30]. But this hyperglycemic condition could be partly or completely reversible after TB treatment completion [30–32].

Table 1. Demographic profile of study participants

Sex	Frequency	Percentage
Male	99	70.7
Female	41	29.3
Age range, years		
15–24	37	26.4
25–34	22	15.7
35–44	15	10.7
45–54	15	10.7
55–64	23	16.4
> 65	28	20.0
Residence		
Urban	110	78.6
Rural	30	21.4

Table 2. The prevalence of DM among TB cases

Type of TB	Frequency	Percentage
New	123	87.9
Recurrent	16	11.4
Previously treated	1	0.7
Presence of diabetes		
Yes	13	9.3
No	127	90.7
TB sites		
Extrapulmonary	50	35.7
Pulmonary	90	64.3

Table 3. The factors associated with DM

Variables		DM		P-value (χ^2 test)
		Yes	No	
Sex	Male	10	89	0.043
	Female	3	38	
Age group	15–24	1	36	0.027
	25–34	0	22	
	35–44	0	15	
	45–54	2	13	
	55–64	5	18	
	> 65	5	23	
Residence	Urban	9	101	0.29
	Rural	4	26	
Type of TB	New	12	111	0.82
	Recurrent	1	15	
	Previously treated	0	1	
TB sites	Extrapulmonary	3	47	0.24
	Pulmonary	10	80	

In this study, age was independently associated with DM among TB cases. TB cases aged 45–54 and ≥ 55 were 5 and 7 times more likely to have DM, respectively, in comparison to younger TB cases. This finding is consistent to previous studies which noted higher odds of DM in older TB patients [20, 25, 33].

Nearly three fourth of the TB-DM cases in the current study were ≥ 45 years old but this age group account for only 47 % of the study population. This can be explained by the fact that type 2 DM mostly affects older adults and also increasing age and a decline of immune function increase their vulnerability to develop both TB and DM [30].

Tuberculosis patients experience significant psychological stress that can negatively impact their quality of life, control of previously known diabetes and tuberculosis treatment compliance. The magnitude of distress is higher in diabetics with acute TB and warrants proper screening and intervention [34].

Conclusions

This study showed a significant prevalence of DM in TB patients that increase with age and can reach 80 % among patients > 55 years. At the same time, we concluded that age is an important determinant of DM in TB patients.

TB patients with DM have more severe clinical presentation and worse treatment outcomes with higher risk of treatment failure and relapse. Additionally, DM may accelerate the emergence of drug-resistant TB among those receiving TB treatment.

This indicates a need for the provision of integrated service, a key and timely intervention for tackling this dual burden.

Limitations of the study. Due to the nature of the study, data were collected retrospectively from existing TB medical records. Thus, some information may be missing. In our study we could not examined the level of psychological stress and health-related quality of life of diabetic patients with acute TB and the effect of antituberculosis therapy on them.

References

1. WHO. *Global tuberculosis report*. World Health Organization. 2019. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Lee S.H. *Tuberculosis infection and latent tuberculosis*. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016. 79(4). 201–206. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.201.
3. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Nkeck J.R., Endomba F.T., Kaze A.D., Agbor V.N., Bigna J.J. *Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2,3 million patients with tuberculosis*. *Lancet Glob. Health.* 2019. 7(4). e448–e460. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30487-X.
4. 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.
5. Harries A.D., Satyanarayana S., Kumar A.M., Nagara-ja S.B., Isaakidis P., Malhotra S., Achanta S. et al. *Epidemiology and interaction of diabetes mellitus and tuberculosis and challenges for care: a review*. *Public Health Action.* 2013. 3 (Suppl. 1). S3–9. doi: 10.5588/pha.13.0024.
6. Restrepo B.I. *Diabetes and tuberculosis*. *Microbiol. Spectr.* 2016. 4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016.
7. Dooley K.E., Chaisson R.E. *Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics*. *Lancet Infect. Dis.* 2009. 9(12). 737–746. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8.
8. Dooley K.E., Tang T., Golub J.E., Dorman S.E., Cronin W. *Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009. 80(4). 634–9.
9. World Health Organization and International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. *Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes*. WHO/HTM/TB/2011.15. 2011.
10. World Health Organization. *The dual epidemic of TB and diabetes; 2016*. Available from: https://www.who.int/tb/publications/diabetes_tb.pdf.
11. McMurry H.S., Mendenhall E., Rajendrakumar A., Nambiar L., Satyanarayana S., Shivashankar R. *Co-prevalence of type 2 diabetes mellitus and tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review*. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. 35(1). e3066. doi: 10.1002/dmrr.3066.
12. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S. et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
13. Peposhi I., Tafa H., Bardhi D., Hafizi H. *Clinical and epidemiological evaluation of tuberculosis in Albania during the period 2009–2018*. *South Eastern European Journal of Public Health.* 2020. 14(1). doi: 10.4119/seejph-3631.
14. World Health Organization. *Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis-2013 Revision*. WHO/HTM/TB/2013.2. 2013.
15. World Health Organization. *Diabetes country profiles; 2016*. Available from: http://origin.who.int/diabetes/country-profiles/eri_en.pdf.
16. MOH. *Annual Health Service Activity Report*. Asmara, Eritrea: Health Management Information System (HMIS). NHIS division; 2019.
17. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report. Country Profile*. WHO/HTM/TB/2071.23. Geneva, Switzerland; 2017.
18. WHO. *Report of a World Health Organization Expert Committee. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. Technical Report Series No. 854. 1995.
19. Colagiuri S. *Definition and Classification of Diabetes and Pre-diabetes and Emerging Data on Phenotypes*. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021. 50(3). 319–336. doi: 10.1016/j.ecl.2021.06.004.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes Care.* 2022. 1. 45 (Suppl. 1). S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
21. Fwoloshi S., Hachaambwa L.M., Chiyeñu K.O., Chirwa L., Hoffman T.W., Ngalamika O., Bailey S.L. *Screening for Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients: Findings from a Study at a Tertiary Hospital in Lusaka, Zambia*. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2018. 2018. 3524926. doi: 10.1155/2018/3524926.
22. Getachew A., Mekonnen S., Alemu S. *High magnitude of diabetes mellitus among active pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia*. *Br. J. Med. Med. Res.* 2014. 4(3). 862–872.
23. Akkerman O.W., de Lange W.C.M., Schölvink E.H. *Prevalence and factors associated with diabetes mellitus among tuberculosis patients: a nationwide cohort*. *Eur. Respir. J.* 2016. 48(1). 261–264. doi: 10.1183/13993003.00112-2016.

24. Pizzol D., Gennaro F.D., Chhaganlal K.D. et al. Prevalence of diabetes mellitus in newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Beira, Mozambique. *Afr. Health Sci.* 2017. 17(3). 773-779. doi: 10.4314/ahs.v17i3.20.
25. Jiménez-Corona M.E., Cruz-Hervert L.P., García-García L. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013. 68(3). 214-220. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202976.
26. Alavi S.M., Khoshkhouy M.M. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: co-existence of both diseases in patients admitted in a teaching hospital in the southwest of Iran. *Caspian J. Intern. Med.* 2012. 3(2). 421-424.
27. Pande T., Huddart S. Prevalence of diabetes mellitus amongst hospitalized tuberculosis patients at an Indian tertiary care center: a descriptive analysis. *PLoS One.* 2018. 13(7). e0200838. doi: 10.1371/journal.pone.0200838.
28. Arjan Bregu, Ervin Toçi, Llukan Rrumbullaku, Herion Muja, Enver Roshi, Genc Burazeri. Prevalence of Diabetes Mellitus in a Population-Based Sample of Adults in Tirana, Albania. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2014. 4(3). 852-861. doi: 10.9734/BJMMR/2014/5611.
29. Harries A.D., Kumar A.M., Satyanarayana S., Lin Y., Zachariah R., Lönnroth K., Kapur A. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015. 19(8). 879-886. doi: 10.5588/ijtld.15.0069.
30. Baghaei P., Marjani M., Javanmard P., Tabarsi P., Masjedi M.R. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2013. 12(58). doi: 10.1186/2251-6581-12-58.
31. Yorke E., Atiase Y., Akpalu J., Sarfo-Kantanka O., Boima V., Dey I.D. The bidirectional relationship between tuberculosis and diabetes. *Tuberc. Res. Treat.* 2017. 2017. doi: 10.1155/2017/1702578.
32. Boillat-Blanco N., Ramaiya K.L., Mganga M., Minja L.T., Bovet P., Schindler C., Von Eckardstein A. et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *J. Infect. Dis.* 2016. 213(7). 1163-72. doi: 10.1093/infdis/jiv568.
33. Hoa N.B., Phuc P.D., Hien N.T. et al. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Hanoi, Vietnam. *BMC Infect. Dis.* 2018. 18(603). doi: 10.1186/s12879-018-3519-5.
34. Febi A.R., Manu M.K., Mohapatra A.K., Praharaj S.K., Guddattu V. Psychological stress and health-related quality of life among tuberculosis patients: a prospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2021. 7(3). 00251-2021. doi: 10.1183/23120541.00251-2021.

Received 05.09.2022

Revised 21.10.2022

Accepted 02.11.2022 ■

Information about authors

Elona Xhardo, MD, Endocrinologist, Department of Internal Medicine; University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; <https://orcid.org/0000-0002-6811-5520>
 Bledar Hysenbelli, Emergency Medicine Specialist, Emergency Department, University Hospital "Mother Teresa", Tirana, Albania; <https://orcid.org/0000-0002-6367-9546>
 Sofiela Telo, Public-Health and Epidemiology specialist, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania
 Ergin Cikopana, MD, Pulmonologist, Regional Hospital, Korca, Albania; <https://orcid.org/0000-0001-6604-9454>

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.

Elona Xhardo¹, Bledar Hysenbelli², Sofiela Telo¹, Ergin Cikopana³

¹ University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

² Emergency Department, University Hospital "Mother Teresa", Tirana, Albania

³ Regional Hospital, Korca, Albania

Вплив супутнього цукрового діабету на результати лікування дорослих хворих із туберкульозом: перехресне дослідження

Резюме. *Актуальність.* Як цукровий діабет (ЦД), так і туберкульоз залишаються серйозними проблемами охорони здоров'я та одними з основних причин захворюваності й смертності в усьому світі. Відомо, що наявність ЦД на тлі туберкульозу ускладнює процес лікування і профілактики останнього. В усьому світі зареєстровано 10,4 млн випадків туберкульозу, з них 10 % пов'язані з ЦД. Люди з ЦД мають вищий (у 4–5 разів) ризик інфікування туберкульозом. Дані літератури свідчать про погані результати лікування туберкульозу на тлі ЦД. **Мета:** оцінити вплив цукрового діабету на результати лікування хворих із активним туберкульозом. **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження було проведено в центрі третинної медичної допомоги в Тирані, Албанія. Проаналізовано медичні карти 140 пацієнтів, госпіталізованих протягом 2018–2019 років з діагнозом туберкульозу легень. Об'єктами дослідження були дорослі хворі на туберкульоз, які були госпіталізовані в клініку та проходили протитуберкульозне лікування. Дані дослідження були отримані методом інтерв'ю за допомогою структурованої анкети, що складається з соціально-демографічних та клінічних параметрів. Для визначення факторів ризику цукрового діабету проведено один змінний і багатофакторний логіс-

тичний регресійний аналіз із визначенням 95% довірчого інтервалу та $p < 0,05$. **Результати.** При обстеженні 140 пацієнтів було виявлено, що поширеність ЦД становить 9,3 % ($n = 13$) із середніми значеннями глюкози $X = 145$ мг/дл (мін. 120 — макс. 175 мг/дл), $SD = 30$. Не встановлено достовірної різниці між статтю, місцем проживання, стадією і локалізацією туберкульозу. Більший вік ($p < 0,02$), чоловіча стать ($p = 0,04$) і клінічні прояви, такі як тип туберкульозу ($p = 0,82$), інші захворювання легень ($p = 0,154$), не мають істотного зв'язку із супутньою патологією ЦД і туберкульозу. **Висновки.** Установлено значну поширеність цукрового діабету серед хворих на туберкульоз. Наявність цукрового діабету збільшує ризик зараження туберкульозом і має вагомий вплив на результати лікування останнього. Результати дослідження показують, що ефективність лікування хворих на туберкульоз і ЦД менша порівняно з особами з туберкульозом без цукрового діабету. Скринінг на туберкульоз та цукровий діабет разом із плануванням і впровадженням профілактичних та лікувальних стратегій дозволить своєчасно виявляти ускладнення й запобігати їм.

Ключові слова: цукровий діабет; туберкульоз; коморбідність; поширеність

UDC 616.379-008.64+616.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1220>O.Ya. Kobrynska, O.M. Didushko
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Cardiovascular morbidity increases notably among patients with diabetes. A correlation between leptin resistance and cardiovascular risk was found in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. However, there are no data about the influence of empagliflozin on leptin level; empagliflozin effectiveness against key cardiovascular risk factors in diabetic patients with normal weight and overweight has not been studied yet. The purpose of this work was to study the impact of comprehensive treatment using metformin and empagliflozin on the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus with different body weights. **Materials and methods.** Ninety-seven patients with type 2 diabetes with normal weight, overweight and obesity were examined. Anthropometric indicators were taken. The parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the level of leptin in blood serum were determined and the HOMA-IR was calculated. **Results.** Insulin resistance in all groups of patients was associated with abdominal obesity, hyperleptinemia ($r = 0.505$, $p < 0.05$; $r = 0.846$, $p < 0.05$; $r = 0.886$, $p < 0.05$ in patients of groups I–III). After a 6-month course of treatment with metformin and empagliflozin, body weight and waist circumference significantly decreased in overweight and obese patients, and no significant changes between groups were found in those with a normal body mass index. A reliable positive effect of comprehensive treatment on indicators of carbohydrate metabolism, systolic blood pressure, regardless of the patient's weight, was noted. Under the influence of comprehensive treatment with the use of empagliflozin, the level of leptin ($p < 0.05$) and HOMA-IR ($p < 0.05$) also decreased significantly in patients of all groups, regardless of body mass index. **Conclusions.** It was found that the combined use of metformin and empagliflozin for 6 months had a reliable effect on the modified cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes of different weights.

Keywords: diabetes mellitus type 2; cardiovascular risk factors; empagliflozin; overweight; obesity

Introduction

Cardiovascular morbidity increases notably among patients with diabetes mellitus (DM). According to the WHO evaluations, 17 billion (30 % from all death cases) die from cardiovascular diseases (CVD) every year [1]. According to recent data, CVDs cause more than 4 billion deaths along with the whole of Europe every year that is 45 % of all deaths. Herewith the CVDs are 49 % of all deaths in females and 40 % of all deaths in males. According to recent data, mortality from the CVDs decreased in 12 European countries [2]. It is important to notice that in the last decades, there is sufficient evidence basis of that that increased CVD risk occurs in a (very) young age [3].

A correlation between leptin resistance and cardiovascular risk was found in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome [4–6].

Apart from overweight, hyperleptinemia has been also associated with hypertension and insulin resistance [7, 8]. The peripheral actions of leptin include stimulation of inflammatory reaction, oxidative stress, atherogenesis, and thrombosis, thus promoting endothelial dysfunction, arterial stiffness, development and vulnerability of atherosclerotic plaques [10–12]. Furthermore, leptin regulates bone homeostasis, reproduction, and angiogenesis [13, 14]. There is a positive correlation between leptin levels in blood and insulin sensitivity, body mass index, waist circumfer-

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

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

Для кореспонденції: Дідушко Оксана, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: did-oksana@ukr.net

For correspondence: Oksana Didushko, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of endocrinology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: did-oksana@ukr.net

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

rence, hyperglycemia [15]. Elevated leptin concentrations have also been related to the incidence and progression of chronic kidney disease as well as insulin resistance, type 2 DM (T2DM), micro- and macrovascular diabetic complications. Statins and antidiabetic drugs (including sitagliptin, metformin, pioglitazone, liraglutide, and empagliflozin) may affect leptin levels [16].

According to the American Diabetes Association (ADA, 2020) and the European Society of Cardiology (ESC, 2019) guidelines, it is appropriate to use SGLT2 inhibitors and GLP-1 agonists as first- and second-line drugs for patients with atherosclerosis and high risk or presence of heart failure [17, 18]. It is necessary to mention that according to the EMPA-REG OUTCOME study, empagliflozin decreased significantly statistically cardiovascular (by 38 %) and general (by 32 %) mortality. Besides that, the number of hospitalizations due to heart failure decreased by 35 % [19]. During the whole study period, empagliflozin intake was associated with decreasing in body weight, waist circumference, uric acid level, systolic blood pressure (SBP) compared to placebo without increased heart rate, however with the mild, but statistically significant increase of HDL level [20]. G. Schernthaner et al. suggest that the addition of both empagliflozin and pioglitazone to metformin might be relatively the best option to reduce high cardiovascular morbidity and mortality of patients with T2DM and already present cardiovascular complications [21].

However, at the moment, there are no data about the influence of empagliflozin on leptin level, empagliflozin effectiveness against key cardiovascular risk factors in diabetic patients with normal weight and overweight has not been studied yet.

The purpose was to study the effectiveness of empagliflozin influence on key cardiovascular risk factors in diabetic patients with normal weight and, overweight and obesity.

Materials and methods

In the Department of Therapy 1 of Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital, 97 patients with DM type 2 (WHO criteria 1999) were examined, who were getting metformin for not less than 6 months, but had not reached the HbA1c target (at the moment of inclusion into the study > 7.5 %, but < 9 %), as well as 10 practically healthy people.

The patients' average age was 46.9 ± 3.2 years. The patients had no cardiovascular diseases and complications except AH in anamnesis and at the time of examination. The patients were not included in the study, if they had $GFR < 60$ ml/min/1.73 m², rare genetic disorders (lactase deficiency, lactose intolerance, glucose-galactose malabsorption), as well as other contraindications for empagliflozin indicated in its instruction on application.

All patients got the general clinical examination that included the measure of height, weight, body mass index (BMI) or Quetelet's index, waist circumference (WC), blood pressure (BP). Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels in blood serum were determined with the fermentation method. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

levels were calculated using the Friedewald formula. Carbohydrate metabolism was evaluated by blood glucose and glycated hemoglobin levels. We performed general cardiovascular risk stratification depending on systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), risk factors, asymptomatic target organ damage, DM, chronic kidney disease and cardiovascular diseases which had manifested clinically according to ESH (2019) [18]. Leptin levels (3.7–11.1 ng/ml in norm) were determined with the help of the Diagnostics Biochem Canada Inc kit. Obligator instrumental examination included blood pressure measuring. Anthropomorphic characteristics were determined with the evaluation of body mass index (BMI) calculated using the Quetelet's formula ($BMI = BW/H^2$, where BW is the body weight, kg; H is the height, m). To find out the obesity type, the waist-to-hip ratio was calculated. To control fasting carbohydrate metabolism, glucose concentration was evaluated by the glucose oxidase method. The endogenous insulin (EI) level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay with the DRG Diagnostics tests (Germany). Insulin resistance was assessed with the HOMA-IR = (fasting glucose (mmol/L) \times fasting insulin (μ IU/ml))/22.5).

Statistical analysis was performed by analysis of variance. While analyzing materials, we calculated means (M), their standard errors (m), and confidence interval. Statistical significance was evaluated with Student's t-test for dependent and independent samples; nonparametric Mann-Whitney U, Wilkerson W tests were used at the irregularity in the distribution. Differences were considered probable at $p < 0.05$. Association between variables was evaluated by Spearman's rank correlation. Statistical data processing was performed with the help of variational and descriptive statistics using standard analytics packages Statistica 6.0, Foxbase, Excel 6.0 on the personal computer Pentium III. Local ethics committee approval was obtained for the study (number: 2020-08).

Results

The patients were randomized in 3 groups depending on BMI. Group I consisted of 29 patients with $BMI < 24.9$ kg/m² (23.70 ± 0.13), group II had 34 patients with $BMI 24.9$ – 29.9 kg/m² (28.33 ± 0.20) and group III — 34 patients with $BMI > 30.0$ kg/m² (33.18 ± 0.40). Leptin, lipid panel, insulin resistance values for the patients of these groups are presented in Table 1.

During the examination of the patients, we found out that in group I high cardiovascular risk was in 70.6 % of females, very high one was in 29.4 %; in group II high risk was in 64.7 % and very high one in 35.3 % of women; in group III high risk was in 58.3 % and very high one in 41.7 % of women. Among males (group I), 75 % had high cardiovascular risk and 25 % very high one, whilst in group II 66.6 % had high, and 33.4 % very high risk, in group III — 60 % had high, and 40 % very high risk. In patients of all groups, there was a correlative association between leptin levels and cardiovascular risk factors.

Depending on administered treatment, all patients were randomized into 6 groups (Table 2). All included into the study patients were administered with the hypocaloric diet

with limited intake of easily digested carbohydrates and saturated fats (1800 kcal/day, daily calorie intake was calculated by the formula recommended by WHO (1998) for each patient individually), besides that they were recommended to extend physical activity (walking 5 thousand steps per day). The patients of groups IA and IIA got metformin in individual doses as basic therapy. The patients of groups IB and IIB were administered empagliflozin 10 mg/day besides metformin. The patients continued taking administered earlier hypotensive, hypolipidemic therapy during the whole study without its correction.

After the 6-month treatment course with using SGLT2 inhibitors was done, the positive key cardiovascular risk factors dynamics was observed. So, the SBP and DBP values dynamics was more expressed in examined patients under the influence of the complex therapy with using of empagliflozin compared to the basic therapy as in males, as well as in females. Especially, SBP decreased by 11.82 % ($p < 0.05$) in group IB and by 12.4 % ($p < 0.05$) in group IIB and DBP decreased by 8.15 % ($p < 0.05$) and 8.3 % ($p < 0.05$) that was less expressed in groups of comparison. Under the influence of the therapy course, positive dynamics of carbohydrate metabolism which was probable in the patients of groups IB and IIB who were taking SGLT2 inhibitor additionally compared to the patients of groups IA and IIA (Table 3). For example, in the patients of group IB fasting glycemia decreased by 27.19 % ($p < 0.05$), HbA1c by 10.13 % ($p < 0.05$); in the patients of group IIB by 16.28 % ($p < 0.05$) and HbA1c

by 11.1 % ($p < 0.05$) respectively (Table 3). In our opinion, probable decrease by 41.9 % ($p < 0.05$) of HOMA-IR in the patients of group IIB was important; in other groups, probable changes were not found (Table 3). In the process of treatment, BMI decrease was observed in not all groups. In the patients of groups IA and IB, probable dynamics in decreasing weight was not observed (Table 3). So, in groups IA and IB, BMI decrease was unreliable and did not depend on received therapy ($p > 0.05$). In group IIA there was no probable BMI decrease ($p > 0.05$); unlike in group IIA, in group IIB BMI decrease was probable from 27.82 ± 0.35 to 25.10 ± 0.50 ($p < 0.05$) (Table 3). But WC decreased reliably ($p < 0.05$) as in males, as well as in females of groups IB and IIB (Table 3). While analyzing received results, we noticed the probable influence of empagliflozin on the leptin level. So, in patients with normal BMI, who got empagliflozin (group IB), it decreased by 39.5 % ($p < 0.05$), and the group of patients with overweight (IIB) by 29 % ($p < 0.05$), and the group of patients with obesity (IIIB) by 16 % ($p < 0.05$) while taking empagliflozin; in groups without empagliflozin reliable dynamics of leptin level was not observed (Table 3). The probable dynamics of lipid profile was not observed in any group (Table 3). Empagliflozin did not influence reliably hepatic values (AST, ALT). By evaluation of empagliflozin safety/tolerance, we also paid attention to serum creatinine/GFR values. Statistically significant changes in these values were not present in our patients. All participants finished the study; nobody from them presented side effects.

Table 1. Leptin, lipid panel, insulin resistance values in patients with diabetes mellitus type 2 depending on BMI ($M \pm m$)

Value	Practically healthy (n = 10)	Group I (n = 29)	Group II (n = 34)	Group III (n = 34)
TC, mmol/L	4.09 ± 0.18	$5.84 \pm 0.23^*$	$6.42 \pm 0.24^{**}$	$7.24 \pm 0.10^{**}$
TG, mmol/L	1.20 ± 0.90	$2.49 \pm 0.14^*$	$2.71 \pm 0.09^{**}$	$2.98 \pm 0.06^{**}$
LDL-C, mmol/L	1.68 ± 0.11	$3.78 \pm 0.28^*$	$3.85 \pm 0.15^{**}$	$3.98 \pm 0.12^{**}$
HDL-C, mmol/L	1.42 ± 0.15	$1.300 \pm 0.001^*$	$1.24 \pm 0.06^{**}$	$1.01 \pm 0.03^{**}$
WC, cm, f	76.64 ± 0.34	$86.18 \pm 0.44^*$	$102.22 \pm 0.41^{**}$	$102.30 \pm 1.52^{**}$
WC, cm, m	90.08 ± 0.52	$98.43 \pm 0.48^*$	$118.10 \pm 1.38^{**}$	$116.50 \pm 2.79^{**}$
BMI, kg/m ²	22.70 ± 1.12	23.70 ± 0.13	$28.33 \pm 0.20^{**}$	$33.18 \pm 0.40^{**}$
HOMA-IR	2.32 ± 0.06	$4.18 \pm 0.12^*$	$6.01 \pm 0.14^{**}$	$7.84 \pm 0.17^{**}$
Leptin, ng/ml	5.40 ± 1.56	$10.35 \pm 1.34^*$	$26.57 \pm 1.28^{**}$	$35.20 \pm 3.41^{**}$

Notes: * — probable difference relative to the values in practically healthy people ($p < 0.05$); * — probable difference between values in the patients of groups I and II ($p < 0.05$); # — probable difference between values in the patients of groups I and III ($p < 0.05$).

Table 2. Distribution of patients depending on treatment scheme

Group I (n = 29)	Group IA (n = 14) (9 females, 5 males)	Group IB (n = 15) (8 females, 7 males)
	Basic therapy	Basic therapy + empagliflozin 10 mg/day
Group II (n = 34)	Group IIA (n = 17) (10 females, 7 males)	Group IIB (n = 17) (9 females, 8 males)
	Basic therapy	Basic therapy + empagliflozin 10 mg/day
Group III (n = 34)	Group IIIA (n = 17) (10 females, 7 males)	Group IIIB (n = 17) (12 females, 5 males)
	Basic therapy	Basic therapy + empagliflozin 10 mg/day

Table 3. Metabolic parameters in examined patients with DM type 2 ($M \pm m$)

Parameter	Therapy duration	Group I, n = 29		Group II, n = 34		Group II, n = 31	
		IA, n = 14	IB, n = 15	IIA, n = 17	IIB, n = 17	IIA, n = 17	IIB, n = 17
BMI, kg/m ²	Before therapy	23.70 ± 0.18	23.68 ± 1.81	28.30 ± 0.31	28.34 ± 0.26	33.72 ± 0.41	33.81 ± 0.52
	6 months	23.61 ± 0.18	23.45 ± 0.20	28.21 ± 0.55	27.28 ± 0.50*	33.83 ± 0.41	32.49 ± 0.49*
WC, cm, f	Before therapy	86.25 ± 0.99	86.10 ± 0.84	102.21 ± 1.42	102.22 ± 0.57	107.69 ± 1.11	107.75 ± 1.16
	6 months	85.92 ± 0.94	83.20 ± 0.83*	102.00 ± 0.59	99.31 ± 0.48*	107.33 ± 1.12	103.94 ± 1.15*
WC, cm, m	Before therapy	98.00 ± 0.58	98.25 ± 0.85	118.33 ± 0.48	117.75 ± 0.48	122.50 ± 2.50	122.25 ± 3.22
	6 months	97.53 ± 0.79	93.50 ± 0.65*	118.17 ± 1.87	115.50 ± 0.41*	122.75 ± 3.17	116.75 ± 2.87*
HbA1c, %	Before therapy	7.94 ± 0.20	7.93 ± 0.19	8.06 ± 0.49	8.05 ± 0.49	8.21 ± 0.09	8.21 ± 0.08
	6 months	7.83 ± 0.12	6.73 ± 0.16*	8.00 ± 0.54	7.06 ± 0.12*	8.24 ± 0.09	7.62 ± 0.09*
HOMA-IR	Before therapy	4.23 ± 0.18	4.13 ± 0.16	6.01 ± 0.24	6.02 ± 0.16	7.85 ± 0.24	7.84 ± 0.24
	6 months	4.17 ± 0.17	3.30 ± 0.13*	6.00 ± 0.25	4.40 ± 0.10*	7.82 ± 0.21	7.12 ± 0.22*
Leptin, ng/ml	Before therapy	10.47 ± 1.86	10.63 ± 1.84	26.58 ± 2.17	26.55 ± 2.48	35.10 ± 3.42	35.30 ± 3.40
	6 months	9.18 ± 1.82	6.61 ± 0.61*	26.23 ± 2.21	20.03 ± 1.21*	35.15 ± 3.35	2.81 ± 2.61*
TC, mmol/L	Before therapy	5.86 ± 0.24	5.83 ± 0.27	6.41 ± 0.31	6.43 ± 0.36	7.23 ± 0.16	7.25 ± 0.13
	6 months	5.89 ± 0.25	5.70 ± 0.26	6.38 ± 0.33	6.40 ± 0.32	7.22 ± 0.16	7.20 ± 0.12
LDL-C, mmol/L	Before therapy	3.80 ± 0.22	3.76 ± 0.53	3.86 ± 0.37	3.84 ± 0.37	3.98 ± 0.18	3.98 ± 0.18
	6 months	3.81 ± 0.23	3.70 ± 0.34	3.83 ± 0.41	3.81 ± 0.39	3.95 ± 0.16	3.96 ± 0.16
HDL-C, mmol/L	Before therapy	1.30 ± 0.04	1.29 ± 0.02	1.24 ± 0.06	1.25 ± 0.05	1.01 ± 0.04	1.01 ± 0.04
	6 months	1.29 ± 0.05	1.30 ± 0.03	1.26 ± 0.07	1.27 ± 0.08	1.02 ± 0.04	1.05 ± 0.04
TG, mmol/L	Before therapy	2.46 ± 0.19	2.52 ± 0.21	2.74 ± 0.52	2.73 ± 0.53	2.98 ± 0.08	2.98 ± 0.08
	6 months	2.39 ± 0.23	2.50 ± 0.17	2.71 ± 0.51	2.70 ± 0.56	2.96 ± 0.08	2.93 ± 0.06

Note: * — difference is probable compared to the value before treatment.

Moreover, to evaluate empagliflozin safety, total urine analyses, in which there were found no statistically significant abnormalities in any participant, were done for the patients on each visit.

Discussion

The main conclusions of this study show that an SGLT2 selective inhibitor empagliflozin influences key cardiovascular risk factors. Under the influence of empagliflozin, systolic blood pressure improves; glycemia indices reliably decrease, independently of BMI. Importantly no patient had hypoglycemia that was confirmed by other authors too [19–21]. Several authors point out the pleiotropic effect of empagliflozin on the improvement of cardiac activity in animals with obesity without diabetes [24, 25]. Recently published new data show that in the post-myocardial infarction setting, empagliflozin had major beneficial effects on the principal load-independent measures of systolic function, preload recruitable stroke work and end-systolic pressure-volume relationship. In these non-diabetic animals, empagliflozin did not affect glycemia, as assessed by HbA1c, in both sham and post-MI groups [26]. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction too [26].

An important cardiovascular risk factor is weight. But the problem of using of SGLT2 inhibitors in patients

with normal BMI remains debatable. In our study, BMI and HOMA-IR decreased significantly under the influence of empagliflozin only in patients with overweight; the patients with normal BMI got their weight decreased, but not significantly, whereas other studies conducted on animals showed probable weight decrease by empagliflozin intake [25–27]. Possibly, these changes were interrelated with probable leptin level decrease, as well as the influence of empagliflozin on visceral fat. G.S. Papaetis found out also the significant influence of empagliflozin on HbA1c levels, chronic non-specific inflammation (including CRP) and immune resistance markers (leptin, HOMA-IR) in patients with DM type 2 and obesity [28]. Several experimental works point out the decrease of TG and TC levels [23, 27], other show increased HDL-C. In our study, we did not find out the reliable dynamics of lipid profile in any group.

Conclusions

Using of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in the complex therapy of patients with diabetes mellitus type 2 and different bodyweight increase therapy effectiveness by positive dynamics of key cardiovascular risk factors, particularly decrease of body weight, waist circumference, blood pressure, carbohydrate metabolism indices and insulin resistance, leptin in particular.

References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10. 392(10159). 1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016 Nov 7. 37(42). 3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
3. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019. 23(3). 183–189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
4. Mechanick J.I., Zhao S., Garvey W.T. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *Glob. Heart*. 2018 Jun. 13(2). 113–127. doi: 10.1016/j.ghheart.2017.10.003.
5. Crujeiras A.B., Carreira M.C., Cabia B., Andrade S., Amil M., Casanueva F.F. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci*. 2015 Nov 1. 140. 57–63. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.003.
6. Bell B.B., Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr. Obes. Res. Rep.* 2016 Dec. 5(4). 397–404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x.
7. Didushko O. Hyperleptinemia as One of the Factors for Renal Dysfunction in Patients with Hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2014. 62(6). 29–32. doi: 10.22141/2224-0721.6.62.2014.76932.
8. Stepień M., Stepień A., Banach M., Wlazł R.N., Paradowski M., Rizzo M., Toth P.P., Rysz J. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: comparative pilot analysis. *Angiology*. 2014 Apr. 65(4). 333–42. doi: 10.1177/0003319713485807.
9. Mooldijk S.S., Ikram M.K., Ikram M.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin and the Risk of Dementia. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2022 Jun 1. 77(6). 1245–1249. doi: 10.1093/gerona/glab267.
10. Gateva A., Assyov Y., Tsakova A., Kamenov Z. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018 Jan 15. 34(1). doi: 10.1515/hmbci-2017-0031.
11. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017 Jun. 35. 71–84. doi: 10.1016/j.cytogr.2017.03.001.
12. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Casula M., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017 Feb. 19(2). 10. doi: 10.1007/s11883-017-0644-3.
13. Raman P., Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 May 21. 22(11). 5446. doi: 10.3390/ijms22115446.
14. Taherigorabi Z., Khazaei M. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Adv. Biomed. Res.* 2015 May 6. 4. 79. doi: 10.4103/2277-9175.156526.
15. Chrysafi P., Perakakis N., Farr O.M., Stefanakis K., Peradze N., Sala-Vila A., Mantzoros C.S. Leptin alters energy intake and fat mass but not energy expenditure in lean subjects. *Nat. Commun.* 2020 Oct 13. 11(1). 5145. doi: 10.1038/s41467-020-18885-9.
16. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018. 39(7). 1176–1188. doi: 10.1038/aps.2018.40.
17. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan. 43 (Suppl. 1). S4–S6. doi: 10.2337/dc20-Srev.
18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020. 41(2). 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
19. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373(22). 2117–2128.
20. Park S., Farooq M.A., Gaertner S. et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020. 19. 19. doi: 10.1186/s12933-020-00997-7.
21. Schernthaner G., Schernthaner-Reiter M.H., Schernthaner G.H. EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Ther.* 2016 Jun. 38(6). 1288–1298. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.04.037.
22. Inzucchi S.E., Kosiborod M., Fitchett D., Wanner C., Hehnke U., Kaspers S., George J.T., Zinman B. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation*. 2018 Oct 23. 138(17). 1904–1907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759.
23. Dimitriadis G.K., Nasiri-Ansari N., Agrogiannis G., Kostakis I.D., Randeva M.S., Nikiteas N., Patel V.H. et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019 Aug 20. 494. 110487. doi: 10.1016/j.mce.2019.110487.
24. Lee H.C., Shiou Y.L., Jhuo S.J., Chang C.Y., Liu P.L., Jhuang W.J., Dai Z.K. et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Apr 1. 18(1). 45. doi: 10.1186/s12933-019-0849-6.
25. Connelly K.A., Zhang Y., Desjardins J.F. et al. Load-independent effects of empagliflozin contribute to improved cardiac function in experimental heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020. 19. 13. doi: 10.1186/s12933-020-0994-y.
26. Connelly K.A., Zhang Y., Visram A., Advani A., Batchu S.N., Desjardins J.F., Thai K., Gilbert R.E. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019 Feb 25. 4(1). 27–37. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.11.010.
27. Park S.H., Farooq M.A., Gaertner S., Bruckert C., Qureshi A.W., Lee H.H., Benrahla D. et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020 Feb 18. 19(1). 19. doi: 10.1186/s12933-020-00997-7.
28. Papaetis G.S. Empagliflozin therapy and insulin resistance-associated disorders: effects and promises beyond a diabetic state. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 2021 Apr 12. 6. e57–e78. doi: 10.5114/amsad.2021.105314.

Received 02.11.2022

Revised 05.12.2022

Accepted 14.12.2022 ■

Information about authors

Kobrynska Olena, MD, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Oksana Didushko, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of endocrinology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: did-oksana@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

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

Authors' contribution. Kobrynska O.Ya. — writing and editing the review, data curation, visualization, investigation; Didushko O.M. — conceptualization, supervision.

Кобринська О.Я., Дідушко О.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Сучасні можливості впливу на основні фактори серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) відзначається вірогідне зростання серцево-судинної захворюваності. Встановлено кореляцію між резистентністю до лептину та серцево-судинним ризиком у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Проте немає даних про вплив емплагліфлозину на рівень лептину, а також про ефективність емплагліфлозину щодо ключових серцево-судинних факторів ризику у хворих на ЦД з нормальною та надлишковою масою тіла. **Мета:** вивчити вплив комплексного лікування із застосуванням метформіну та емплагліфлозину на основні фактори серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу з різною масою тіла. **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 97 пацієнтів із ЦД 2-го типу з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням. Знято антропометричні показники. Визначено показники вуглеводного, ліпідного обміну, рівень лептину в сироватці крові та розраховано індекс НОМА. **Результати.** Інсулінорезистентність у всіх групах хворих асоціювалась із абдомінальним типом ожиріння, гіперлептинемією ($r = 0,505$, $p < 0,05$;

$r = 0,846$, $p < 0,05$; $r = 0,886$, $p < 0,05$ у пацієнтів I–III груп). Після проведеного 6-місячного курсу лікування метформіном та емплагліфлозином вірогідно знизилася маса тіла та окружність талії у хворих із надмірною вагою та ожирінням, у пацієнтів із нормальним індексом маси тіла вірогідних змін між групами не виявлено. Зазначено вірогідний позитивний вплив комплексного лікування на показники вуглеводного обміну, систолічний артеріальний тиск незалежно від ваги пацієнта. Під впливом комплексного лікування із застосуванням емплагліфлозину вірогідно знизилася рівень лептину ($p < 0,05$) та індекс НОМА ($p < 0,05$) у пацієнтів усіх груп незалежно від індексу маси тіла. **Висновки.** У результаті дослідження встановлено, що застосування емплагліфлозину та метформіну протягом шести місяців мало вірогідний вплив на модифіковані чинники серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2-го типу з різною масою тіла.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; серцево-судинні фактори ризику; емплагліфлозин; надлишкова маса тіла; ожиріння

V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, N.V. Pashkovska², I.V. Pankiv²¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantations of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The literature does not provide enough information about the role of vitamin D in the genesis of diabetic retinopathy. The active metabolite of vitamin D, calcitriol, is a potent retinal neovascularization inhibitor in an experimental model of ischemic retinopathy. There is very few evidence on the possible relationship between the content of vitamin D and the incidence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus (DM) patients in the European population, including Ukraine. The purpose of the study is to establish the association between vitamin D status and the incidence of diabetic retinopathy in patients with type 2 DM. **Material and methods.** In the case-control observational study, two groups of patients with type 2 DM were examined: 55 with diabetic retinopathy (cases) and 35 without retinopathy (controls). All of them had normal kidney function (glomerular filtration rate > 60 ml/min, without microalbuminuria) in the absence of cardiovascular complications. Patients did not receive calcium and/or vitamin D preparations. **Results.** The study confirms the relationship between 25(OH)D content and the presence of diabetic retinopathy in patients with type 2 DM. Patients with retinopathy had a significantly lower concentration of 25(OH)D — 14.6 ± 2.9 ng/ml versus 23.9 ± 3.1 ng/ml in patients without retinopathy, $p < 0.05$. The multivariate analyses demonstrated a significant association of diabetic retinopathy and 25(OH)D. **Conclusions.** The results indicate the potential role of vitamin D in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Further experimental and prospective studies are needed to determine the role of vitamin D status in the development of diabetic retinopathy and other diabetic microvascular complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; vitamin D

Introduction

Vitamin D insufficiency and deficiency are highly prevalent even in sunny regions, proposing it is a global problem [1]. The primary biological activity of vitamin D contains the sustenance of mineral homeostasis and the arrangement of bone remodeling [2]. Nevertheless, there is an immense pattern of pleiotropic activity of cholecalciferol that was already observed some decades ago [3]. This sector of research conducted to emend enlightenment on the capable part of this vitamin on glucose metabolism and homeostasis and in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM). Aggregated considerations have formerly conferred that vitamin D insufficiency and deficiency are exceptionally prevalent in patients with type 2 DM [4]. Furthermore, there is a raising attention on the inherent role of cholecalciferol

in the developing of diabetic microangiopathy [5]. In particular, the potential influence of vitamin D in the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) has been a topic of certain attention over the past years. There are some experimental data on the prophylactic influence of cholecalciferol in the development of DR in a rodent model [6]. However, the evidence of vitamin D involvement in DR development is clearly not enough.

Among studies addressed the potential relationship between vitamin D and the presence of DR in patients with type 2 DM, there are only a few publications [6, 7]. The design of these studies only suggested a connection between lower serum concentrations of 25(OH)D and vitamin D deficiency or insufficiency and the presence of DR in type 2 DM patients.

Vitamin D may execute a part in the pathogenesis of DR because of its effects on the immune system and on angiogenesis [8]. Vitamin D has an anti-inflammatory effect by reducing the proliferation of lymphocytes, natural killer cells and several pro-inflammatory cytokines [9].

In addition, it has been found that the active metabolite of vitamin D, calcitriol, is a potent retinal neovascularization inhibitor in an experimental model of ischemic retinopathy [10]. Taking into account these associations, we tried to establish the relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in patients with type 2 DM.

The purpose of the study is to establish the association between vitamin D status and the incidence of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods

In this observational case-control study patients were selected from a group of type 2 DM with (cases) and without DR (controls). We included a total number of 90 type 2 diabetic patients with complete data for the current study outcomes (55 patients with DR and 35 without this complication). All study subjects had normal kidney function (calculated glomerular filtration rate > 60 ml/min). All study participants had no known cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke or diabetic foot disease).

Blood samples were obtained from all participants in the fasting state. HbA1c was measured with Bio-RAD, USA. Intact PTH was determined by electrochemiluminescence immunoassay in an Elecsys E170 analyzer (Roche Diagnostics, USA). Serum concentrations of 25(OH)D were measured by a chemiluminescent microparticle immunoassay. All patients were enrolled between November 10, 2020 and March 15, 2021 to minimize seasonal bias.

An experienced ophthalmologist explored the retina and classified DR status according to an internationally accepted classification [11] and Protocol for the provision of medical care to patients with diabetic retinopathy (Annex to the Order of the Ministry of Health No. 1177), approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 15, 2007, No. 117).

The study protocol was approved by the ethics committee of Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantations of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine in accordance with the Declaration of Helsinki (Protocol No. 2/04 dated April 3, 2020). All participants signed the written informed consent form.

Mean (and standard deviations) or absolute and relative frequencies (in percentages) were computed for quantitative or qualitative variables, respectively. Differences between groups were assessed by means of Mann-Whitney tests or Chi-squared tests as adequate. To analyze the interconnection of DR with vitamin D status, linear regression models were operated to evaluate serum levels of vitamin D and logistic regression models to determine 25(OH)D insufficiency and deficiency, providing a suitable threshold in the serum concentrations for this objective.

Multivariate regression analyses were also carried out including age, sex, duration of type 2 DM, BMI as potential predictors. A significance level of 0.05 was used. Statistical analyses were conducted with program Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Results

Demographic and clinical data of the present study were recorded and are shown in Table 1. Arterial hypertension or dyslipidemia were considered present when the patient was being treated with antihypertensive or lipid-lowering drugs, respectively. Weight and height were measured by standardized methods, and the body mass index (BMI) was then calculated (expressed as kg/m²). We did not observe a significant difference in lipid metabolism indicators depending on the presence or absence of DR.

Table 1 shows the results of the different study variables and the differences between patients with and without DR. Patients with DR had longer DM duration, had higher HbA1c concentrations, and were more frequently on insulin treatment. No differences were observed in other clinical and laboratory parameters in the unadjusted analysis of the data. Patients with DR had a significantly lower concentration of 25(OH)D — 14.6 ± 2.9 ng/ml versus 23.9 ± 3.1 ng/ml in patients without DR, p < 0.05.

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus with (cases) and without diabetic retinopathy (controls)

	Type 2 DM without DR (n = 35)	Type 2 DM and DR (n = 55)	p
Age, years	58.2 ± 9.7	60.1 ± 8.6	0.08
Sex, male/female	26/34	28/27	1
DM duration, years	5.7 ± 1.2	9.6 ± 1.4	< 0.05
Insulin treatment (with or without OHA), n (%)	8 (13.3)	29 (52.7)	< 0.01
BMI, kg/m ²	32.4 ± 3.7	31.7 ± 3.4	0.31
HbA1c, %	7.8 ± 0.9	8.3 ± 1.1	0.08
Total cholesterol, mmol/l	5.7 ± 0.7	5.6 ± 0.6	0.83
Triglycerides, mmol/l	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.3	0.68
Calcium ionized, mmol/l	1.22 ± 0.07	1.24 ± 0.08	0.72
PTH, ng/ml	49.5 ± 8.2	51.3 ± 8.7	0.14
25(OH)D, ng/ml	23.9 ± 3.1	14.6 ± 2.9	< 0.05
Vitamin D insufficiency and deficiency, n (%)	49 (81.7)	52 (94.5)	< 0.05

Notes: most data are given as mean ± SD; OHA — oral hypoglycemic agents; BMI — body mass index; HbA1c — glycated hemoglobin; PTH — parathormone; 25(OH)D — 25-hydroxyvitamin D.

The frequency of vitamin D insufficiency and deficiency, defined as serum 25(OH)D below 30 ng/ml, was higher in subjects with DR and this difference reached statistical significance ($p < 0.05$).

The prevalence of DR for 25(OH)D thresholds below 20 ng/ml was significantly higher (thresholds 15 to 19), and the associated relative risk (RR) of DR was higher for all these thresholds. For the purpose of the multivariate analysis, a concentration of 20 ng/ml was chosen as the threshold to define vitamin deficiency; this threshold yielded the highest relative risk of DR (RR 1.47).

The multivariate analyses demonstrated a significant association of DR and 25(OH)D. These results were dependable when evaluating both the 25(OH)D content and the presence of vitamin D deficiency defined by a 25(OH)D < 20 ng/ml. BMI was inversely associated with 25(OH)D concentrations and positively associated with vitamin D deficiency.

We did not observe a significant difference in parathyroid hormone and ionized calcium depending on the presence or absence of diabetic retinopathy.

Discussion

Conducted investigation which studied the relationship between the vitamin D status and DR in patients with type 2 DM is one of the first in Ukraine. Earlier articles evaluated the results according to differences in cholecalciferol content between groups or, willingly, as the frequency of DR corresponding to a given vitamin D threshold to determine deficiency or insufficiency.

Our research verified the relationship of 25(OH)D insufficiency and deficiency with retinopathy in patients with type 2 DM. As in former reports, type 2 diabetic subjects with DR had lower serum vitamin D concentrations. In addition, a higher proportion of vitamin D deficiency/insufficiency was established in patients with this microvascular complication.

An earliest study on 66 type 2 diabetic patients (46 with DR) detected no differences in serum vitamin D concentrations between type 2 diabetic subjects agreeably to the presence or absence of DR [12].

On the other hand, Suzuki A. et al. showed that type 2 diabetic patients with proliferative DR had lower serum 25(OH)D [13]. Population-based investigation [14] on this topic could not describe an association between DR and serum 25(OH)D content.

In patients with type 2 DM and DR, lower levels of 25(OH)D were also detected; furthermore, vitamin D was an independent predictor of DR [15]. Chinese study with the greatest number of persons with DR showed an unconstrained relation between 25(OH)D levels and DR, particularly for advanced sight-threatening DR [16]. This investigation exposed a duplicated increase in sight-threatening DR in persons with level 25(OH)D below 15.57 ng/ml.

Immense, population-based, cross-sectional investigation also verified a converse association of vitamin D levels with the presence of DR [17]. This study did not supply information on the type of DM of the included patients. Therefore, most of the reports were able to tell relationship between 25(OH)D and DR.

Summing up, our findings are in line with most previous reports that conducted relationship of vitamin D with DR

in type 2 DM. In contrast, our results are discordant with previous study that did not demonstrate an association of vitamin D with DR in type 2 DM [18].

Conclusions

Patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy have significantly lower serum 25(OH)D level — 14.6 ± 2.9 ng/ml versus 23.9 ± 3.1 ng/ml in persons without retinopathy, $p < 0.05$.

The multivariate analyses established a significant relationship between DR and 25(OH)D concentration. These findings are faithful when considering both the vitamin D level and the presence of vitamin D deficiency defined by 25(OH)D < 20 ng/ml.

Body mass index was inversely correlated with 25(OH)D levels and positively associated with vitamin D deficiency.

The data we have received indicate the possible significance of vitamin D in the development of diabetic retinopathy. Conducting future experimental and clinical studies will determine the role of vitamin D status in the pathogenesis of diabetic retinopathy and other diabetic microvascular lesions.

Limitation of the study. Our study shares the most important limitation with previous studies because all of them were cross-sectional. This design allows only for the identification of relationship between study variables. There is no prospective follow-up investigation in type 2 DM and the question on the potential role of vitamin D in the development of DR has not been confirmed yet.

References

- Mendes M.M., Charlton K., Thakur S., Ribeiro H., Latham-New S.A. Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency. *Proc. Nutr. Soc.* 2020. 79(2). 246-251. doi: 10.1017/S0029665119001538.
- Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020. 12(7). 2097. doi: 10.3390/nu12072097.
- Marazziti D., Parra E., Palermo S., Barberi F.M., Buccianelli B., Ricciardulli S., Cappelli A., Mucci F., Dell'Osso L. Vitamin D: A Pleiotropic Hormone with Possible Psychotropic Activities. *Curr. Med. Chem.* 2021. 28(19). 3843-3864. doi: 10.2174/0929867328666201210104701.
- Ahmed L.H.M., Butler A.E., Dargham S.R., Latif A., Robay A., Chidiac O.M., Jayyousi A., Al Suwaidi J., Crystal R.G., Atkin S.L., Abi Khalil C. Association of vitamin D₂ and D₃ with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr. Disord.* 2020. 20(1). 65. doi: 10.1186/s12902-020-00549-w.
- Chen J., Gong X., Liu J., Wang T., Shi X., Zhang X., Chen Q. Vitamin D supplementation in the treatment of type 2 diabetic microangiopathy: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99(33). e20978. doi: 10.1097/MD.00000000000020978.
- Castillo-Otí J.M., Galván-Manso A.I., Callejas-Herrero M.R., Vara-González L.A., Salas-Herrera F., Muñoz-Cacho P. Vitamin D Deficiency Is Significantly Associated with Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2021. 14(1). 84. doi: 10.3390/nu14010084.
- Ashinne B., Rajalakshmi R., Anjana R.M., Narayan K.M.V., Jayashri R., Mohan V., Hendrick A.M. Association of serum vitamin D levels and diabetic retinopathy in Asian Indians with type 2 dia-

betes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. 139. 308-313. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.040.

8. Tecilizach F., Formenti A.M., Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021. 22(4). 715-727. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4.

9. Luo B.A., Gao F., Qin L.L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2017. 9(3). 307. doi: 10.3390/nu9030307.

10. Alcubierre N., Valls J., Rubinat E., Cao G., Esquerda A., Traveset A., Granado-Casas M., Jurjo C., Mauricio D. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2015. 2015. 374178. doi: 10.1155/2015/374178.

11. Wilkinson C.P., Ferris F.L. III, Klein R.E. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003. 110(9). 1677-1682. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

12. Patrick P.A., Visintainer P.F., Shi Q., Weiss I.A., Brand D.A. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology.* 2012. 130(6). 756-760. doi: 10.1001/archophtholmol.2011.2749.

13. Suzuki A., Kotake M., Ono Y. et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: association with microvascular complications

and type of treatment. *Endocrine Journal.* 2006. 53(4). 503-510. doi: 10.1507/endocrj.K06-001.

14. Payne J.F., Ray R., Watson D.G., Delille C., Rimler E., Cleveland J. et al. Vitamin D Insufficiency in Diabetic Retinopathy. *Endocr. Pract.* 2012. 18(2). 185-193. doi: 10.4158/EP11147.OR.

15. Aksoy H., Akçay F., Kurtul N., Baykal O., Avcı B. Serum 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clinical Biochemistry.* 2000. 33(1). 47-51. doi: 10.1016/S0009-9120(99)00085-5.

16. Ahmadi H., Azar S.T., Lakkis N., Arabi A. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinology.* 2013. 2013. Article ID 641098. doi: 10.1155/2013/641098.

17. He R., Shen J., Liu F. et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2014. 31(12). 1657-1664. doi: 10.1111/dme.12581.

18. Jee D., Han K.D., Kim E.C., Vavvas D. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS ONE.* 2014. 9(12). Article ID e115199. doi: 10.1371/journal.pone.0115199.

Received 07.11.2022

Revised 01.12.2022

Accepted 16.12.2022 ■

Information about authors

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, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-9205-9530

Tetyana Yuzvenko, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Clinical Research, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4229-2075

Natalia Pashkovska, MD, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, allergology and clinical immunology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9896-1744

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ip@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5576-636X

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. This work was carried out as part of the research project "Optimization of prevention, diagnosis and treatment of diabetes mellitus against the background of comorbid pathology, taking into account the influence of iodine and vitamin D deficiency". State registration number 0120U000218.

Authors' contribution. V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko — research concept and design, editing the text; N.V. Pashkovska, I.V. Pankiv — collection and processing of material, writing the text.

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

Взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і розвитком діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. *Актуальність.* У літературі недостатньо інформації про роль вітаміну D у генезі діабетичної ретинопатії. Активний метаболіт вітаміну D кальцитріол є потужним інгібітором неоваскуляризації сітківки в експериментальній моделі ішемічної ретинопатії. Відсутні дані стосовно можливого взаємозв'язку між вмістом вітаміну D і частотою діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в європейській популяції, у тому числі в Україні. **Мета:** встановити наявність асоціації між статусом вітаміну D і частотою діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** У спостережному дослідженні типу «випадок — контроль» обстежено дві групи хворих на ЦД 2-го типу: 55 із діабетичною ретинопатією (випадки) і 35 без ретинопатії (контроль). В усіх хворих була нормальна функція нирок (швидкість клубочкової фільтрації > 60 мл/хв, без мікроальбумінурії) за відсутності серцево-судинних ускладнень (ін-

фаркт міокарда, інсульт, ураження периферичних артерій). Пацієнти не отримували препарати кальцію і/або вітаміну D. **Результати.** Дослідження підтверджує взаємозв'язок між вмістом 25(OH)D і наявністю діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу. У пацієнтів із ретинопатією була вірогідно нижча концентрація 25(OH)D — 14,6 ± 2,9 нг/мл проти 23,9 ± 3,1 нг/мл в осіб без ретинопатії, p < 0,05. Багатофакторний аналіз підтвердив вірогідний взаємозв'язок між наявністю діабетичної ретинопатії і вмістом 25(OH)D. **Висновки.** Отримані результати вказують на потенційну роль вітаміну D у патогенезі діабетичної ретинопатії. Необхідні подальші експериментальні й проспективні дослідження, щоб встановити роль статусу вітаміну D у розвитку діабетичної ретинопатії та інших діабетичних мікросудинних уражень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; вітамін D

Сахніл

КОМПЛЕКСНЕ РІШЕННЯ
ВІД ПРИРОДИ ДЛЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ!



2x2x6



Kusum

Імпортер: ТОВ «Кусум Фарм»
тел.: 0(44) 495-82-88, www.kusum.ua

Склад на 1 таблетку: порошоків яшад бхасми (Yashad Bhasma) – 37,50 мг (mg), шуджи шаладжит (мумійо) (Shilajit Shuddha) – 37,50 мг (mg), плоди момордики харанції (Momordica charantia) – 12,00 мг (mg), екстрактів: насіння касії (Cassia auriculata) – 45,00 мг (mg), плодів ембліки лікарської (Embllica officinalis) – 37,45 мг (mg), кореневища куркуми довгої (Curcuma longa) – 30,00 мг (mg), насіння джамболани (Eugenia jambolana) – 15,00 мг (mg), усієї рослини енікостемма літораль (Enicostemma littorale) – 11,00 мг (mg), листя джіннема сільвестра (Gymnema sylvestre) – 11,00 мг (mg), листя мелі азедараха (Melia azadirachta) – 11,00 мг (mg), серцевина птерокарпуса сумчастого (Pterocarpus marsupium) – 8,00 мг (mg), стебел тіноспори сердцелистої (Tinospora cordifolia) – 8,00 мг (mg), усієї рослини свертції чирати (Swertia chirata) – 1,25 мг (mg). **Допоміжні речовини:** сорбат калію (E 202), сорбінова кислота (E 200), натрію бензоат (E 211), гідроортофосфат кальцію, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат, кремнію діоксид колоїдний, натрію крохмальгліколят, натрію кроскармелоза, кросповідон. Без ГМО. **Рекомендації до споживання.** Дієтична добавка до раціону харчування – джерело біологічно активних речовин рослинного походження, сприяє покращенню вуглеводного обміну, нормалізації підвищеного рівня цукру в крові, покращенню метаболізму та репродуктивної функції. Може бути застосована як доповнення у програмі заходів зі зниження рівня цукру. Має антиоксидантні властивості. Добавки дієтичні не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Спосіб застосування.** Дорослим по 2 таблетки двічі на добу (вранці та ввечері), за 30 хвилин до їди або за призначенням лікаря. Тривалість вживання 3–6 місяців або за призначенням лікаря. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість для щоденного споживання. Перед застосуванням потрібно проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до компонентів, що входять до складу продукту, діти. **Застереження при застосуванні.** Враховуючи, що компоненти дієтичної добавки Сахніл мають цукрознижувальні властивості, слід з обережністю застосовувати її особам, які приймають пероральні гіпоглікемічні препарати та/або інсулін. У таких випадках дозу необхідно коригувати шляхом регулярного контролю рівня цукру в крові. При обмеженні у споживанні їжі (піст чи перебування на суворій дієті) також може посилитися ефект дієтичної добавки Сахніл на обмін глюкози. **Надзвичайно важливо дотримуватися вказівок лікаря щодо збалансованого раціону харчування та фізичних вправ. Умови зберігання.** За температури не вище 30 °С в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Форма випуску.** По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці з листком-вкладнем, по 5 упаковок у картонній коробці; по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці з листком-вкладнем. Маса таблетки: 655 мг (mg). Термін придатності – 3 роки. **Виробник:** Чарак Фарма Пвт Лтд, Джаурасі Роуд, Пауті Вілладж, Самалкха, Діст. Паніпат - 132 101, Хар'яна, Індія/Charak Pharma Pvt. Ltd., Jaurasi Road, Pauti Village, Samalkha, Dist. Panipat - 132 101, Haryana, India. **Імпортер** (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «КУСУМ ФАРМ», вул. Скрябіна, 54, Сумська область, м. Суми, 40020, Україна, тел.: +38 (0542) 77 46 10.

НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ! Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Паньків В.І.

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

Особливості менеджменту предіабету в підлітків з надмірною масою тіла й ожирінням

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) у дитячому й підлітковому віці — відносно нове захворювання. До 1980 р. єдиною формою ЦД у дітей і підлітків вважався ЦД 1-го типу (ЦД1). У даний час кількість дітей, які страждають від ЦД2, у всьому світі щорічно збільшується. Зростання числа підлітків із ЦД2 на тлі надмірної маси тіла й ожиріння зафіксовано і в Україні. Метою дослідження була оцінка ефективності й безпеки дієтичної добавки Сахніл як додаткового комплексу біологічно активних речовин рослинного походження в підлітків з порушенням вуглеводного обміну на тлі надмірної маси тіла й ожиріння. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 18 підлітків з порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) на тлі надмірної маси тіла й ожиріння. Групу контролю становили 20 підлітків з ожирінням, але без порушень вуглеводного обміну. Для пацієнтів із ПТГ критеріями включення до дослідження були: вік на момент встановлення діагнозу 15–18 років, наявність гіперінсулінемії та інсулінорезистентності (за індексом НОМА), надмірної маси тіла й ожиріння. Критерії виключення з дослідження: ЦД1 і моногенні форми ЦД, наявність кетонурії. **Результати.** У першій і другій групах наприкінці спостереження не відзначалася вірогідного зниження глікемії натще, рівня HbA1c, оскільки ці показники перебували в межах референсних значень. Однак наприкінці лікування в осіб першої групи з ПТГ відзначалося вірогідне зниження рівня глікемії через 2 години після навантаження. Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл привела до суттєвого зниження (на 23,1 %; $p = 0,01$) концентрації глікемії через 2 години після навантаження, що становило $7,06 \pm 0,18$ ммоль/л. Різниця між групами досягла високої вірогідності ($p = 0,01$). У процесі спостереження й лікування відзначалася тенденція до зниження рівня імунореактивного інсуліну (з $19,3 \pm 3,1$ мкОД/мл до $16,2 \pm 2,7$ мкОД/мл) і величини індексу НОМА (з $3,1 \pm 0,4$ до $2,7 \pm 0,4$) у підлітків із ПТГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння. **Висновки.** Дієтична добавка Сахніл є ефективним засобом для лікування підлітків з порушеною толерантністю до глюкози. Сахніл добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів. **Ключові слова:** порушення толерантності до глюкози; ожиріння; підлітки; фітотерапія; Сахніл

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) у дитячому й підлітковому віці — відносно нове захворювання. До 1980 р. єдиною формою ЦД у дітей і підлітків вважався ЦД 1-го типу (ЦД1). У даний час кількість дітей, які страждають від ЦД2, у всьому світі щорічно збільшується [1, 2]. Зростання числа підлітків із ЦД2 на тлі надмірної маси тіла й ожиріння зафіксовано і в Україні [3].

У більшості випадків ЦД у дітей і підлітків класифікується як ЦД1 або ЦД2. Діагностика типу ЦД ґрунтується на недостатньо коректних ознаках, таких як вік і гострота маніфестації, наявність кетонурії, ожиріння,

обтяженої спадковості стосовно ЦД2, специфічних панкреатичних автоантитіл, рівні інсуліну й С-пептиду [4]. Однак специфічних клініко-лабораторних ознак для кожного типу ЦД не знайдено: автоімунні маркери, кетонурія, відсутність надмірної маси тіла відзначаються і при ЦД2, а ЦД1 у дітей може розвиватися на тлі ожиріння й за наявності ЦД2 у родині [5]. Відсутність чітких діагностичних критеріїв ускладнює проведення диференціальної діагностики між ЦД1 і ЦД2 у дітей і підлітків. Від діагнозу залежить обраний метод лікування, рішення про необхідність призначення інсуліну, цільові рівні глікованого гемоглобіну, терміни скринінгу ускладнень і прогноз щодо їх розвитку.

ЦД2 — тяжке хронічне захворювання з розвитком серйозних ускладнень. Ранній початок захворювання може призвести до розвитку в молодому працездатному віці хронічної ниркової недостатності, втрати зору, ампутації кінцівок, гострої і хронічної серцево-судинної патології [6].

Терапія ЦД2 у дитячому й підлітковому віці ускладнюється тим, що з усіх пероральних цукрознижувальних препаратів, які застосовуються для лікування ЦД2 у дорослих, лише метформін дозволений до використання.

У корекції предіабету й у складі комплексної терапії ЦД значного поширення набули препарати на основі рослинних компонентів. Фітотерапія розглядається як метод вибору в лікуванні початкових стадій ЦД2. В осіб із порушеною глікемією натще й порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) вона у поєднанні з корекцією стилю життя може зупинити подальший розвиток хвороби [7]. У багатьох країнах накопичено значний досвід успішного лікування ЦД з використанням фітотерапії [8, 9].

В Україні зареєстровано комбінований рослинний препарат Сахніл, що справляє багатофакторний вплив на організм при порушенні вуглеводного обміну. Ефект і механізм дії Сахнілу обумовлений властивостями компонентів, що входять до його складу: порошки яшад бхасми (Yashad Bhasma) — 37,5 мг, шудхи шаладжит (мумійо) (Shilajit Shuddha) — 37,5 мг, плоди момордики харанції (Momordica charantia) — 12,00 мг, екстракти: насіння касії (Cassia auriculata) — 45,00 мг, плодів ембліки лікарської (Embllica officinalis) — 37,45 мг, кореневища куркуми довгої (Curcuma longa) — 30,00 мг, насіння джамболани (Eugenia jambolana) — 15,00 мг, усієї рослини енікостема літораль (Enicostemma littorale) — 11,00 мг, листя джимнема сильвестра (Gymnema sylvestre) — 11,00 мг, листя мелії азедарах (Melia azadirachta) — 11,00 мг, серцевина птерокарпуса сумчастого (Pterocarpus marsupium) — 8,00 мг, стебел тиноспори серцелистої (Tinospora cordifolia) — 8,00 мг, усієї рослини сверції чирати (Swertia chirata) — 1,25 мг.

Перевагою рослинного комплексу Сахніл є багатогранний механізм його цукрознижувальної дії. Так, рослини, що входять до складу рослинного комплексу Сахніл (джимнема, момордика), справляють подібний до впливу метформіну ефект: знижують синтез глюкози в печінці, зменшують абсорбцію глюкози в кишечнику й покращують засвоєння глюкози периферичними тканинами, зменшуючи інсулінорезистентність [10, 11]. Подібно до препаратів сульфонілсечовини Сахніл стимулює вивільнення інсуліну β -клітинами підшлункової залози завдяки дії джимнеми, момордики, кореневища куркуми довгої [12]. Механізм цукрознижувальної дії, подібний до інгібіторів дипептидилпептидази-4, має момордика, яка містить інсуліноподібні пептиди, що підвищують толерантність до глюкози й сприяють зниженню рівня глікемії натще [11].

Метою дослідження була оцінка ефективності й безпеки дієтичної добавки Сахніл як додаткового комплексу біологічно активних речовин рослинного походження в підлітків з порушенням вуглеводного обміну на тлі надмірної маси тіла й ожиріння.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 18 підлітків із ПТГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння. Групу контролю становили 20 підлітків з ожирінням, але без порушень вуглеводного обміну. Для пацієнтів із ПТГ критеріями включення до дослідження були: вік на момент встановлення діагнозу 15–18 років, наявність гіперінсулінемії та інсулінорезистентності (за індексом НОМА), надмірної маси тіла й ожиріння. Критерії виключення з дослідження: ЦД1 і моногенні форми ЦД, наявність кетонурії.

Пацієнти основної групи ($n = 18$) з ПТГ дотримувалися рекомендацій щодо зміни способу життя й фізичної активності та отримували дієтичну добавку Сахніл по 2 таблетки двічі на добу за 30 хвилин до їди впродовж трьох місяців. Пацієнти контрольної групи ($n = 20$) дотримувалися рекомендацій щодо зміни способу життя й фізичної активності.

Визначали рівень глікемії натще і через 2 години після навантаження 75 г глюкози, показники ліпідного обміну до і після лікування (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької і високої щільності, тригліцеридів), рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) за допомогою біохімічного аналізатора BioChem SA (High Technology Inc., США) і стандартних тест-наборів (High Technology Inc., США; «Філісіт-Діагностика», Україна).

Загальноклінічне обстеження містило збирання скарг, анамнезу, вивчення родоводу, огляд, оцінку антропометричних даних з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса} (кг) / \text{ріст}^2 (м^2)$. ІМТ аналізувався індивідуально за нормативами для конкретного віку й статі та був поданий у вигляді числа стандартних відхилень від середнього (SDS — standard deviation score). Діагностичним критерієм ожиріння вважався $SDS\ ІМТ > 2,0$, надлишкової маси тіла — 1,5–2,0 [13].

Для оцінки переносимості й реєстрації побічних ефектів усі обстежені особи були забезпечені щоденником самоконтролю.

При обробці результатів використовували математичні й статистичні методи аналізу. Визначали середнє арифметичне значення трьох показників (глікемія натще, HbA1c, ліпідограма) у групах дослідження. Для порівняння рядів даних між собою використовували двовибірковий t-тест із різними дисперсіями. Рівень значущості $p < 0,05$ розглядали як вірогідний.

Результати

Характеристика підлітків із ПТГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння (перша група) і підлітків з ожирінням, але без порушень вуглеводного обміну (друга група) наведена в табл. 1.

У першій і другій групах наприкінці спостереження не відзначалося вірогідного зниження глікемії натще, рівня HbA1c, оскільки ці показники перебували в межах референсних значень. Однак наприкінці лікування в осіб першої групи з ПТГ відзначалося вірогідне зниження рівня глікемії через 2 години після навантаження. Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл призвела до суттєвого зниження (на 23,1 %; $p = 0,01$) концентрації глікемії через 2 години після навантажен-

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну в пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (перша група) і підлітків з ожирінням (друга група) в динаміці спостереження впродовж трьох місяців

Показник	Перша група (n = 18)		Друга група (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глікемія натще, ммоль/л	5,73 ± 0,15	5,52 ± 0,09	4,81 ± 0,09	4,76 ± 0,11
Глікемія через 2 год в процесі ГТТ, ммоль/л	9,18 ± 0,17	7,06 ± 0,18*	5,94 ± 0,26	5,82 ± 0,29
HbA1c, %	5,87 ± 0,36	5,69 ± 0,32	5,72 ± 0,22	5,66 ± 0,24
Імунореактивний інсулін, мкОД/мл	19,3 ± 3,1	16,2 ± 2,7	16,1 ± 2,9	15,2 ± 2,3
Індекс НОМА	3,1 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,2

Примітка: * — вірогідність відмінностей порівняно з початковим рівнем; ГТТ — глюкозотолерантний тест; HbA1c — глікований гемоглобін.

ня, що становило $7,06 \pm 0,18$ ммоль/л. Різниця між групами досягла високої вірогідності ($p = 0,01$).

У процесі спостереження й лікування відзначалася тенденція до зниження рівня імунореактивного інсуліну (з $19,3 \pm 3,1$ мкОД/мл до $16,2 \pm 2,7$ мкОД/мл) і величини індексу НОМА (з $3,1 \pm 0,4$ до $2,7 \pm 0,4$) у підлітків із ПТГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння.

При аналізі показників ліпідного обміну в динаміці спостереження й лікування змін не встановлено, оскільки вони перебували в межах референсних значень.

Для оцінки переносимості й реєстрації побічних ефектів усі обстежені підлітки були забезпечені щоденником самоконтролю. У групі підлітків, які отримували Сахніл, у процесі спостереження побічні ефекти не зареєстровані. Загалом усі обстежені оцінили переносимість терапії із застосуванням дієтичної добавки Сахніл як добру.

Обговорення

Упродовж останнього десятиліття спостерігається ріст захворюваності на ЦД2 у дитячому й підлітковому віці [14].

Нами досліджено вплив Сахнілу в підлітків з ПТГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння. Загалом було проведено два візити: до лікування і через 3 місяці прийому фітокомплексу з аналізом лабораторних показників вуглеводного й ліпідного обміну (рівень глікемії в процесі глюкозотолерантного тесту, HbA1c, IPI, індекс НОМА, ліпидограма). Через 12 тижнів вживання рослинного комплексу Сахніл у пацієнтів із ПТГ спостерігалася вірогідне зниження глікемії через 2 години після навантаження глюкозою ($7,06 \pm 0,18$ ммоль/л).

Постпрандіальна гіперглікемія розглядається як більш важливий фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж глікемія натще. Встановлено, що постпрандіальна гіперглікемія супроводжується збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, що є початковою ознакою атеросклерозу. Дослідження ізольованої гіперглікемії через 2 години після навантаження глюкозою при нормальних показниках глікемії натще вказувало на збільшення вдвічі ризику серцево-судинних ускладнень [15].

Отже, антигіперглікемічна терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл у добовій дозі 2 таблетки двічі на день призвела до зниження й нормалізації постпрандіальної глікемії в підлітків з ПТГ. Ці зміни мають статистично значущий характер порівняно як з початковим рівнем, так і з показниками контрольної групи.

Ожиріння залишається серйозною проблемою охорони здоров'я, пов'язаною з багатьма хронічними захворюваннями, спричиненими сучасними підходами до способу життя й нездоровими харчовими звичками. Відповідний спосіб життя має основне значення для успіху в менеджменті ожиріння. Удосконалення технологій привело до розширення досліджень у галузі фітотерапії з метою розробки інноваційної системи доставки ліків [16]. У майбутньому рослинні препарати матимуть ще більший вплив на лікування ожиріння. Тому дуже важливо порекомендувати використання фітотерапії Сахнілом для підвищення ефективності лікування ЦД2.

Висновки

Через 12 тижнів у підлітків з порушенням толерантності до глюкози, які отримували Сахніл, рівень глікемії через 2 години після навантаження глюкозою знизився на 23,1 % і становив $7,06 \pm 0,18$ ммоль/л. Ці зміни статистично значущі як порівняно з початковим рівнем, так і порівняно з контрольною групою.

Спостерігалася тенденція до зниження рівня імунореактивного інсуліну (з $19,3 \pm 3,1$ мкОД/мл до $16,2 \pm 2,7$ мкОД/мл) і величини індексу НОМА (з $3,1 \pm 0,4$ до $2,7 \pm 0,4$) у підлітків із ПТГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння після призначення 12-тижневої терапії Сахнілом.

Дієтична добавка Сахніл є ефективним засобом для лікування підлітків з порушеною толерантністю до глюкози. Сахніл добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів.

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

Список літератури

1. Twig G., Zucker I., Afek A., Cukierman-Yaffe T., Bendor C.D., Derazne E. et al. Adolescent Obesity and Early-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jul. 43(7). 1487-1495. doi: 10.2337/dc19-1988. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321731.
2. Kumar P., Srivastava S., Mishra P.S., Mooss E.T.K. Prevalence of pre-diabetes/type 2 diabetes among adolescents (10–19 years) and its association with different measures of overweight/obesity in India: a gendered perspective. *BMC Endocr. Disord*. 2021 Jul 7. 21(1). 146. doi: 10.1186/s12902-021-00802-w. PMID: 34233661; PMCID: PMC8261995.

3. Громнацька Н., Лемішко Б., Куля О., Пасічна В. Скринінг метаболічного синдрому в дітей і підлітків. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022. 18(2). 94-99. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1153>.
4. Serbis A., Giapros V., Kotanidou E.P., Galli-Tsinopoulou A., Siomou E. Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J. Diabetes*. 2021 Apr 15. 12(4). 344-365. doi: 10.4239/wjd.v12.i4.344. PMID: 33889284; PMID: PMC8040084.
5. Kao K.T., Sabin M.A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Aust. Fam. Physician*. 2016 Jun. 45(6). 401-6. PMID: 27622231.
6. Temneanu O.R., Trandafir L.M., Purcarea M.R. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J. Med. Life*. 2016 Jul-Sep. 9(3). 235-239. PMID: 27974926; PMID: PMC5154306.
7. Волошин О., Глубоченко О., Паньків І., Глубоченко В., Малкович Н. Особливості фітотерапії цукрового діабету крізь призму коморбідності й профілактики ускладнень (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. 15(3). 258-267. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172113>.
8. Governa P., Bains G., Borgonetti V., Cettolin G., Giachetti D., Magnano A.R. et al. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*. 2018. 23(1). 105. doi: 10.3390/molecules23010105. PMID: 29300317; PMID: PMC6017385.
9. Farzaei F., Morovati M.R., Farjadmand F., Farzaei M.H. A Mechanistic Review on Medicinal Plants Used for Diabetes Mellitus in Traditional Persian Medicine. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med*. 2017. 22(4). 944-955. doi: 10.1177/2156587216686461.
10. Di Fabio G., Romanucci V., Zarrelli M., Giordano M., Zarrelli A. C-4 gem-dimethylated oleanes of *Gymnema sylvestre* and their pharmacological activities. *Molecules*. 2013. 18(12). 14892-919. doi: 10.3390/molecules181214892. PMID: 24304585; PMID: PMC6269971.
11. Joseph B., Jini D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pac. J. Trop. Dis*. 2013. 3(2). 93-102. doi: 10.1016/S2222-1808(13)60052-3. PMID: PMC4027280.
12. Singh J., Cumming E., Manoharan G., Kalasz H., Adeghate E. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica charantia*: active constituents and modes of actions. *Open Med. Chem. J*. 2011. 5 (Suppl. 2). 70-7. doi: 10.2174/1874104501105010070.
13. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6. 320(7244). 1240-3. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240. PMID: 10797032; PMID: PMC27365.
14. Baoyi Shao, Saiying Hou, Yuenyan Chan, Changchun Shao, Lixing Lao. Remission of new-onset type 2 diabetes mellitus in an adolescent using an integrative medicine approach: A case report. *Journal of Integrative Medicine*. 2021. 19(1). 85-88. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.10.005>.
15. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int. J. Clin. Pract. Suppl*. 2002. (129). 5-11. PMID: 12166607.
16. Pravin Shende, Roma Narvenker. Herbal nanotherapy: A new paradigm over conventional obesity treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. 61. 102291. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102291>.

Отримано/Received 10.10.2022

Рецензовано/Revised 07.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2022 ■

Information about author

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>

V.I. Pankiv

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in childhood and adolescence is a relatively new disease. Until 1980, type 1 diabetes was considered the only form of diabetes in children and adolescents. Currently, the number of children suffering from type 2 diabetes is increasing annually worldwide. An increase in the number of adolescents with T2DM against the backdrop of overweight and obesity has also been recorded in Ukraine. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness and safety of the dietary supplement Sakhnil as an additional complex of biologically active substances of plant origin in adolescents with impaired carbohydrate metabolism in the presence of overweight and obesity. **Materials and methods.** Eighteen adolescents with impaired glucose tolerance (IGT) against the background of overweight and obesity were under observation. The control group consisted of 20 obese adolescents without carbohydrate metabolism disorders. For patients with IGT, the criteria for inclusion in the study were: age of 15–18 years at the time of diagnosis, presence of hyperinsulinemia and insulin resistance (according to the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA)), overweight and obesity. Exclusion criteria

were: type 1 diabetes and monogenic forms of diabetes, presence of ketonuria. **Results.** In the first and second groups, by the end of observation, there was no significant decrease in fasting glycemia, HbA1c level, as these indicators were within the reference values. However, at the end of the treatment, the first group with IGT showed a significant decrease in the level of glycemia 2 hours after the load. Therapy with the dietary supplement Sakhnil led to a significant decrease (by 23.1 %, $p = 0.01$) in glycemia 2 hours after the load, which was 7.06 ± 0.18 mmol/l. The difference between groups reached high reliability ($p = 0.01$). In the process of observation and treatment, there was a tendency to decrease the level of immunoreactive insulin (from 19.3 ± 3.1 μ U/ml to 16.2 ± 2.7) and the value of the HOMA (from 3.1 ± 0.4 to 2.7 ± 0.4) in adolescents with IGT on the background of overweight and obesity. **Conclusions.** Dietary supplement Sakhnil is an effective remedy for the treatment of adolescents with impaired glucose tolerance. Sakhnil is well tolerated by patients, does not cause side effects.

Keywords: impaired glucose tolerance; obesity; adolescents; phytotherapy; Sakhnil

Виправлення статті «Дослідження валідності й надійності шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет 2-го типу в Туреччині».

Міжнародний ендокринологічний журнал — International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022. 18(3). 139-144. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1160>.

Через ненавмисну помилку авторів редакція не отримала остаточний варіант рукопису. Зокрема, виправлення стосуються інтерпретації результатів дослідження.

Автори вибачаються перед усіма зацікавленими сторонами. Остаточна версія статті наведена нижче.

Corrigendum to “Validity and reliability study of Diabetes Fatalism Scale in Turkish patients with type 2 diabetes”.

International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022. 18(3). 139-144. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1160>.

Due to an unintentional error of the authors, the editorial office did not receive the final version of the manuscript. In particular, the corrections concern the interpretation of the study results.

The authors would like to apologize to all concerned. The corrected version of the article appears in full below.

UDC 616.379-008.64+616-036.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1223>

E. Kavuran¹, L.E. Edege², E. Yildiz³

¹ Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

² Center for Advancing Population Sciences, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA

³ Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Validity and reliability study of Diabetes Fatalism Scale in Turkish patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. Turkey is one of the countries with the highest prevalence of diabetes in Europe, with about one in every seven adults diagnosed with diabetes mellitus. By 2035, Turkey will have the highest number of people with type 2 diabetes in Europe, at almost 12 million. Mortality rates have increased with the increasing prevalence of type 2 diabetes, especially in the younger population, such that half of the deaths come from those under sixty. The beliefs and mental state of patients with chronic illnesses like diabetes can affect disease outcomes and the patients' self-management. Self-care and diabetes medications are important components in improving the disease outcome, though many studies have shown that these activities can be negatively related to fatalism about the disease state. The aim of this study was to investigate the reliability and validity of the Turkish version of the Diabetes Fatalism Scale (DFS), which was developed by Dr. Leonard Egede. **Materials and methods.** This was a methodological study. The scales were administered to a total of 139 patients with type 2 diabetes. The content and construct validity of the scale were assessed. The construct validity was evaluated using confirmatory factor analysis, and the reliability was assessed in terms of internal consistency. **Results.** In terms of the population tested, 54.7 % of the participants were men, 73.4 % were married, 54 % had one additional disease other than diabetes, 18 % were high school graduates, the mean age was 50.20 ± 16.82 years, the average duration of diabetes was 19.31 ± 14.25 years, and mean glycated hemoglobin level was 7.06 ± 0.65 %. It was found that the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling-size adequacy was 0.770, indicating an adequate size, and the chi-square value was 1078.402. When the fifth item was excluded from the study and the analysis was repeated, the KMO coefficient was 0.802 and the chi-square value was 1020.244, $p = 0.000$. The Cronbach's alpha value reached 0.806, indicating a good internal consistency. The Cronbach's alpha values of the other subscales also seemed to be at a very good level. **Conclusions.** Our study showed that the DFS is a valid and reliable scale for the Turkish society. DFS-T is a suitable scale for health professionals to use to assess diabetes fatalism in adults with diabetes in Turkey.

Keywords: type 2 diabetes; fatalism; nursing; reliability; validity

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a global chronic disease that has been increasing in prevalence every decade, with 1 in 7 adults living with DM and 3 of 4 cases are from low or middle class countries [1]. Turkey is one of the countries with the highest prevalence in Europe, with about one in every seven adults diagnosed with DM. By 2035, Turkey will have the highest number of people with type 2 DM in Europe, at almost 12 million [2].

Mortality rates have increased with the increasing prevalence of type 2 DM, especially in the younger population, such that half of the deaths come from those under sixty [2]. The beliefs and mental state of patients with chronic illnesses like DM can affect disease outcomes and the patients' self-management [3]. Self-care and diabetes medications are important components in improving the disease outcome [4], though many studies have shown that these activities can be negatively related to fatalism about the disease state [5].

Fatalism can lead to a decrease in healthy behaviors that are known to improve diabetes-related outcomes, like eating healthy foods, exercising, and not smoking [6, 7]. Fatalism is the belief that the person has no means of control over their own symptoms, and they become totally dependent on a higher power, mainly God [8]. Fatalism may be a shared construct across cultures and religions [9]. However, there is little attention given to how a person with a chronic illness, in general, and diabetes, specifically, responds to fatalism and its subsequent implications on disease self-management. Patients endorsing fatalistic views about the disease believe that it is something coming from God and that they do not have power and control over it [9, 10].

This belief affects the ability of diabetes patients to cope with their disease and adopt self-care practices, but the absolute effects on the self-management of diabetes are unclear [10, 11]. Diabetes fatalism is characterized by hopelessness, perceptions of despair, and powerlessness [12]. Many studies about diabetes fatalism found that diabetes fatalism is related to poor health outcomes, poor glycemic control, and lower quality of life [12–14]. Fatalism is associated with individuals' coping response and spiritual beliefs and also type 2 DM experience [13]. Previous studies findings show that type 2 DM fatalism is also related to poor self-care and glycemic control [13, 14]. It reflects patients opinions whether and to what extent they can control the outcomes of their behaviors [14, 15]. DM fatalism has been studied in ethnic groups such as African-Americans [12, 13], South Asians in UK [16], Latinos/Hispanic [3] and Iranians [17] and increased fatalistic beliefs and practices negatively impacted diabetes self-care and glycemic control.

According to the findings of an international comparative field study carried out recently, unlike people from Canada, US and Norway, half of the people participating in the study in Turkey acknowledged that “they have very little to change the course of their own life” [18]. There are fatalism scales developed in the international literature in many different fields [19]. It is observed that the studies on fatalism in Turkey were mostly carried out in the field of religion [20].

The fatalism studies in Turkey are quite limited although it is a Muslim country with a strong belief in destiny. Studies that determine the fatalism status of health-related patients

will shed light on this area. Because fatalism is effective in many areas from health to social life in Muslim countries. L.E. Egede and C. Ellis developed the Diabetes Fatalism Scale (DFS) to determine the level of a diabetic patients' fatalism [12]. The DFS scores were significantly associated with quality of life, self-care, healthy lifestyle choices, blood sugar testing, and glycated hemoglobin (HbA1c) levels of DM patients [5, 12]. The purpose of this study was to validate the Turkish version of DFS.

Materials and methods

Sample

This methodological-type research study consisted of 139 type 2 diabetes patients in Turkey. The patients were chosen randomly and were selected in accordance with the following criteria: aged older than 18 years; have had a DM diagnosis for at least one year; were not pregnant; were fully oriented and conscious; diabetic patients who did not have problems with vision, hearing, or using their hands; and who could read, write, speak, and understand Turkish. The face-to-face interview method was used for collecting data by researchers and it lasted 20 minutes. The study has three steps:

- 1) the adaptation to Turkish language;
- 2) testing the content validity;
- 3) performing psychometric analyses.

Linguistic Validity and Assessment of the Data

In step one, the original scale was translated from English to Turkish by individuals who speak both languages well. First it was translated from Turkish to English then the scale in Turkish was back-translated into English. Second, items in original original scale were compared with items in back-translated scale. After examining the compatibility between the original English scale and the translated one, the Turkish scale was finalized.

Content Validity

In step two, to test content validity, the Turkish scale was sent to an expert panel (including an endocrinologist, two diabetes nurses, one psychiatrist, three nurses in academic institutions) who have worked on type 2 DM. This expert panel evaluated the items of the scale in terms of distinctiveness, understandability and appropriateness for the purpose. Davis technique was used to test content validity based on the views of experts [12]. In step three, the Turkish scale was piloted on 10 patients with type 2 DM who met study criteria to obtain initial assessment of the Turkish scale and all items in Turkish scale was understood by patients.

Measurement Instruments

Two forms were used to collect the data, one was socio-demographic form that consist of questions such as gender, age, educational level and DM duration. And other was the scale DFS to measure the level of diabetes fatalism of patients with type 2 DM. DFS has 12 items that are scored on 6-point Likert ranging from 1 = strongly disagree to 6 = strongly agree and three sub-scales that are “perceived self-efficacy (powerlessness)”, “religious and spiritual coping (hopelessness)” and “emotional distress (despair)”. Higher scale total scores represent more fatalistic attitudes

Table 1. Sociodemographic characteristics of the participants

Characteristics		n	%
Gender	Female	63	45.3
	Male	76	54.7
	Total	139	100.0
Marital status	Married	102	73.4
	Single	37	26.6
Presence of other diseases	Yes	75	54.0
	No	64	46.0
Education status	None	31	22.3
	Elementary	36	25.9
	Middle School	30	21.6
	High School	25	18.0
	University	17	12.2
	Total	139	100.0
Min–Max		Mean ± SD	
HbA1c, %	6.00–9.20	7.06 ± 0.65	
Age, years	18.00–91.00	50.20 ± 16.82	
Duration of diabetes, years	1.00–52.00	19.31 ± 14.25	

of patients with type 2 DM towards diabetes. The original DFS has a good internal consistency (Cronbach’s alpha = 0.804) [12].

Data Analysis

Descriptive statistics, exploratory factor analysis (EFA), confirmatory factor analysis (CFA), the multiple fit indexes of chi-square goodness, goodness of fit index (GFI), the adjusted goodness of fit index (AGFI), the comparative fit index (CFI), the standardized root mean square residuals (SRMR), and the root mean square error of approximation (RMSEA) were used to evaluate the psychometrics of the scale. Data analysis was performed using SPSS 24.0 and AMOS software packages.

Ethical Consideration

Permission was obtained via e-mail from Dr. Leonard Egede, who developed the scale and the copyright owner to adapt the Diabetes Fatalism Scale to Turkish. The purpose of the study was explained to patients with type 2 DM who volunteered to participate in the study and met the study criteria and gave signed written consent.

Results

In this study, 54.7 % of the patients were men, 73.4 % were married, 54 % had another disease, 18 % were graduated from high school, the average age of patients was 50.20 ± 16.82 years, the average duration of DM was 19.31 ± 14.25 years, and the mean HbA1c was 7.06 ± 0.65 % (Table 1).

Exploratory Factor Analysis

The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) coefficient and Bartlett’s test were measured to determine whether the data set was fit for factor analysis. It was found that the KMO measure of sampling adequacy value was 0.770, and the chi-square value was 1078.402. Since the KMO coefficient was higher than 0.6 and the Bartlett’s test of significance level was lower

than 0.05 (p < 0.05), the data set was found to be fit for factor analysis. According to the total explained variance table, it can be said that the 12 items were weighted into groups of four factors because the number of components is four. The first of these four factors alone accounted for 40.6 % of the total variance, the second factor accounted for 17.7 %, the third accounted for 12.4 %, and the fourth accounted for only 8.9 %. These four factors together made up 79.6 % of the total variance. The rotated factor matrix that examined how the items were weighed in each factor showed that it was necessary to exclude the fifth item from the scale because it alone constituted the fourth factor (Fig. 1).

When the fifth item was excluded from the study and the analysis was repeated, the KMO coefficient became 0.802 and the chi-square value became 1020.244, with p = 0.000. In the new total explained variance table lacking the fifth item, 11 items were weighed into groups of three factors. The first of these four factors alone accounted for 43.4 % of the total variance, the second accounted for 19.3 %, and the third accounted for 13.6 %. These three factors toge-

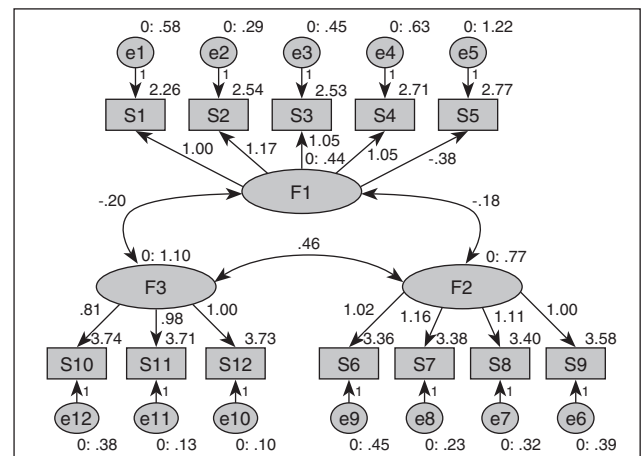


Figure 1. Structural equation model with standardized path coefficients of Diabetes Fatalism Scale dimensions

ther accounted for 76.2 % of the total variance. In the rotated component matrix given below, items 6, 7, 8, and 9 are weighted in the first factor, items 10, 11, and 12 are in the second factor, and items 1, 2, 3, and 4 are weighted in the third factor (Table 2 and Table 3).

To test the construct validity of the factors extracted using confirmatory factor analysis. CFA using AMOS v22 software was undertaken using maximum likelihood estimation. In the confirmatory factor analysis multiple criteria including goodness of fit index (GFI), adjusted goodness of fit (AGFI), root mean squared error of approximation

(RMSEA), Comparative Fit Index (CFI) were used to assess the fit of model to the model to data. Guidelines for testing model fit followed guidance, the goodness of fit index (GFI) ≥ 0.90 , CFI ≥ 0.90 , SRMR < 0.05 and the root mean square error of approximation (RMSEA) < 0.05 [14].

The results evidenced adequate model fit: $\chi^2/SD = 3.12$, GFI = 0.92, AGFI = 0.91, CFI = 0.90, RMSEA = 0.11 and SRMR = 0.080. When the inner consistency coefficients of the scale were examined for the emotional distress, which corresponded to the first subscale before the exclusion of the fifth item from original scale, the Cronbach's alpha value

Table 2. The factor loading of the DFS-T subscales

Items	Factor			
	1	2	3	4
7 "I believe God does not give me more than I can bear"	0.913			
8 "I believe God can completely cure my diabetes"	0.887			
9 "I have prayed about my diabetes so I am not going to worry about it anymore"	0.805			
6 "Trusting in God has helped me better deal with my diabetes"	0.786			
12 "I believe that diabetes is controllable"		0.917		
11 "If I do everything my doctor tells me, I can prevent the complications of diabetes, like blindness, amputations, kidney failure, impotence, etc."		0.916		
10 "I believe I am able to control my diabetes the way my doctor expects"		0.855		
3 "I get frustrated with having to live with diabetes"			0.853	
4 "Diabetes is a disease that makes life more difficult"			0.807	
2 "I feel down when I think about my diabetes"			0.772	
1 "I get upset when I think about my diabetes"			0.694	
5 "Diabetes causes a lot of suffering for me"				0.938

Table 3. The factor loading of the DFS-T subscale after the removal of item 5

Items	Factors		
	1. Religious and spirituality coping	2. Perceived self-efficacy	3. Emotional distress
7 "I believe God does not give me more than I can bear"	0.922		
8 "I believe God can completely cure my diabetes"	0.870		
9 "I have prayed about my diabetes so I am not going to worry about it anymore"	0.819		
6 "Trusting in God has helped me better deal with my diabetes"	0.791		
12 "I believe that diabetes is controllable"		0.918	
11 "If I do everything my doctor tells me, I can prevent the complications of diabetes, like blindness, amputations, kidney failure, impotence, etc."		0.916	
10 "I believe I am able to control my diabetes the way my doctor expects"		0.857	
3 "I get frustrated with having to live with diabetes"			0.844
4 "Diabetes is a disease that makes life more difficult"			0.797
2 "I feel down when I think about my diabetes"			0.791
1 "I get upset when I think about my diabetes"			0.705

Table 4. Cronbach's alpha values for the Turkish version of the DFS (DFS-T) and its subscales

Subscale	Number of items	Cronbach's α	Number of items	Cronbach's α without item 5
Factor 1	5	0.613	4	0.806
Factor 2	4	0.908	4	0.908
Factor 3	3	0.926	3	0.926
DFS-T	12	0.708	11	0.709

was 0.613. Because the acceptable consistency index was lower than 0.70, the fifth item was excluded from the scale. After excluding the fifth item, the Cronbach's alpha value reached 0.806. The Cronbach's alpha values of the other subscales seem to be at a very good level (Table 4). However, because CFA showed appropriate fit for the 12-item scale, the 11-item version was not supported by the data. Also, given that the Cronbach's alpha for the 12-item version was not different from the 11-item scale (0.708 vs. 0.709), the 12-item scale was used as the final version of the DFS-Turkish.

Discussion

The validity and reliability of a tool used for measuring the fatalism of diabetic patients was tested in this study. The KMO value was determined through exploratory factor analysis according to the literature [15]. The DFS scale has previously been validated and tested in different populations including African American population and general population of the United States of America, British and British South Asians populations, and Lubnan population. Turkey is geographically diverse as Africa and the Middle East is in contact with Europe. In this study, which has a Muslim population we have demonstrated validity of the DFS in a Turkish population, which adds data on the validity and reliability of the DFS in diverse populations.

A KMO value of less than 0.50 indicates that the sample size is not sufficient. The KMO value in our study was 0.770, and this conclusion suggests that the sample size was large enough for the study. For the emotional distress subscale, there may be benefit in removing item 5 since removal of that item increased the subscale alpha to 0.806. However, when using the full scale, the 12 items are recommended since model fit was good including ratio of the chi-square statistics obtained from the confirmatory factor analysis to the degree of freedom (χ^2/df) was 3.12; the RMSEA was 0.119; the GFI value was 0.925; and the CFI value was 0.905. In particular, CFI and GFI values of a model that are 0.90 or higher mean that the model is well adapted [16, 17]. If the RMSEA value is less than or equal to 0.08, it means that the fit is good.

Cronbach's alpha indicates the internal consistency of the scale. The Cronbach's alpha value of the emotional distress subscale, which corresponds to the first subscale, was low without removing the fifth item from the scale. After this fifth item was excluded, the value reached 0.806. The expression corresponding to item 5 of "diabetes causes a lot of suffering for me" showed that the Turkish society may not perceive diabetes as causing emotional distress. This may suggest that the effects of the religious beliefs of the community that we are studying on emotional distress were different from the original audience of this questionnaire. However, a similar study in Arab population in Lebanon with high Muslim population did not show similar findings [19]. Therefore, this may be due to the specific group studied and a larger sample may be needed to determine whether these assumptions are true for the larger Turkish population with diabetes. Dr. Egede and colleague concludes that fatalism is multidimensional and influences people's religious beliefs, values and spirituality as well as their experience of illness, their sense of diabetes, and their personal coping responses. These results may have been obtained as a feature of the lan-

guage because we have measured the reliability and validity in a society that has different values than the values of the society where the scale was developed. When resignation is regarded as a religion doctrine and is used as a coping mechanism, it may be easier to accept the disease. Dr. Egede indicated in his studies that distress levels increased with the severity of the illness and with the burnout caused by self-care [20]. Religion and spirituality played an important role in coping with illness, and in African societies, illness comes from God. This finding showed a similarity between Asian society and African society. These findings further support the validity of the DFS-T. Some Muslims believe in destiny and predetermined life events that occur beyond a person's control [20]. They believe that their disease comes from God, and they are patient about their illnesses, meaning that they do not consider that their disease causes a lot of suffering for them. The "religious and spirituality coping" and "perceived self-efficacy" subscales of the Turkish version are the same as the original scale. This shows a similarity between Asian society and Western society.

Conclusions

As a result of the this study, DFS is a valid and reliable scale to assess diabetes fatalism for Turkish adults with type 2 diabetes mellitus.

Acknowledgment: Dr. Egede is the copyright holder for the Diabetes Fatalism Scale, including the Diabetes Fatalism Scale-Turkish Version. Request for permission to use any version of the scale should be directed to him at legede@mcw.edu.

References

1. Wu H., Patterson C.C., Zhang X. et al. *Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Mar. 185. 109785. doi:10.1016/j.diabres.2022.109785.
2. *International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2021.*
3. Lange L.J., Piette J.D. *Personal models for diabetes in context and patients' health status. J. Behav. Med.* 2006 Jun. 29(3). 239-253. doi:10.1007/s10865-006-9049-4.
4. Funnell M.M., Brown T.L., Childs B.P. et al. *National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care.* 2012 Jan. 35 (Suppl. 1). 101-108. doi:10.2337/dc12-s101.
5. Walker R.J., Smalls B.L., Hernandez-Tejada M.A., Campbell J.A., Davis K.S., Egede L.E. *Effect of diabetes fatalism on medication adherence and self-care behaviors in adults with diabetes. Gen. Hosp. Psychiatry.* 2012 Nov-Dec. 34(6). 598-603. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.07.005.
6. Franklin M.D., Schlundt D.G., McClellan L.H. et al. *Religious fatalism and its association with health behaviors and outcomes. Am. J. Health Behav.* 2007 Nov-Dec. 31(6). 563-572. doi:10.5555/ajhb.2007.31.6.563.
7. Niederdeppe J., Levy A.G. *Fatalistic beliefs about cancer prevention and three prevention behaviors. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007 May. 16(5). 998-1003. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0608.
8. Unantenne N., Warren N., Canaway R., Manderson L. *The strength to cope: spirituality and faith in chronic disease. J. Relig. Health.* 2013 Dec. 52(4). 1147-1161.

9. Nabolsi M.M., Carson A.M. Spirituality, illness and personal responsibility: the experience of Jordanian Muslim men with coronary artery disease. *Scand. J. Caring Sci.* 2011 Dec. 25(4). 7724. doi:10.1111/j.1471-6712.2011.00882.x.
10. Omu O., Al-Obaidi S., Reynolds F. Religious faith and psychosocial adaptation among stroke patients in Kuwait: a mixed method study. *Relig. Health.* 2014 Apr. 53(2). 538-551. doi:10.1007/s10943-012-9662-1.
11. Doumit M.A., Huijjer H.A., Kelley J.H., El Saghier N., Nassar N. Coping with breast cancer: a phenomenological study. *Cancer Nurs.* 2010 Mar-Apr. 33(2). E33-39. doi:10.1097/NCC.0b013e3181c5d70f.
12. Egede L.E., Ellis C. Development and psychometric properties of the 12-item diabetes fatalism scale. *J. Gen. Intern. Med.* 2010 Jan. 25(1). 61-66. doi:10.1007/s11606-009-1168-5.
13. Egede L.E., Bonadonna R.J. Diabetes self-management in African Americans: an exploration of the role of fatalism. *Diabetes Educ.* 2003 Jan-Feb. 29(1). 105-115. doi:10.1177/014572170302900115.
14. Walker R.J., Smalls B.L., Hernandez-Tejada M.A., Campbell J.A., Davis K.S., Egede L.E. Effect of diabetes fatalism on medication adherence and self-care behaviors in adults with diabetes. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2012 Nov-Dec. 34(6). 598-603. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.07.005.
15. Aycañ Z., Kanungo R.N. The effects of social culture organizational culture and human resources practices. In: Aycañ Z., editor. *Management, leadership and human resources applications in Turkey.* Ankara: Turkish Psychological Association; 2000. 25-53 (in Turkish).
16. Patel N.R., Chew-Graham C., Bundy C., Kennedy A., Blicke C., Reeves D. Illness beliefs and the sociocultural context of diabetes self-management in British South Asians: a mixed methods study. *BMC Fam. Pract.* 2015 May 10. 16. 58. doi:10.1186/s12875-015-0269-y.
17. Abdoli S., Ashktorab T., Ahmadi F., Parvizy S., Dunning T. Religion, faith and the empowerment process: stories of Iranian people with diabetes. *Int. J. Nurs. Pract.* 2011 Jun. 17(3). 289-298. doi:10.1111/j.1440-172X.2011.01937.x.
18. Carkoglu A., Kalaycioglu E. Devoutness in Turkey: an international comparison. *Istanbul: Sabancı University Istanbul Policy Center; 2009. 43 p. (in Turkish).*
19. Sukkarieh-Haraty O., Egede L.E., Abi Kharma J., Bassil M. Diabetes fatalism and its emotional distress subscale are independent predictors of glycemic control among Lebanese patients with type 2 diabetes. *Ethn. Health.* 2019 Oct. 24(7). 767-778. doi:10.1080/13555785.8.2017.1373075.
20. Cohn L.D., Esparza-Del Villar O.A. Fatalism and health behavior: a meta-analytic review. *Ciudad Juárez, Chihuahua, México; 2015. 48 p. doi:10.13140/RG.2.2.108439805.*

Received 17.10.2022

Revised 27.10.2022

Accepted 29.11.2022 ■

Information about authorsEsin Kavuran, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey; <https://orcid.org/000-0002-4890-520X>Leonard E. Egede, Prof., Center for Advancing Population Sciences, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; <https://orcid.org/0000-0003-1546-1515>Esra Yildiz, MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-3121-7731>**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.E. Kavuran¹, L.E. Egede², E. Yildiz³¹ Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey² Center for Advancing Population Sciences, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA³ Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Дослідження валідності й надійності шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет 2-го типу в Туреччині

Резюме. Актуальність. Туреччина є однією з країн з найвищою поширеністю цукрового діабету (ЦД) у Європі, адже приблизно в кожного сьомого дорослого діагностований ЦД. До 2035 року в Туреччині прогнозується найбільша кількість людей із ЦД 2-го типу в Європі — майже 12 млн. Рівень смертності зростає зі збільшенням поширеності ЦД 2-го типу, особливо серед населення молодших вікових груп. При цьому половина випадків смерті припадає на осіб віком до 60 років. Психічний стан пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як ЦД, може впливати на перебіг хвороби й здійснення самоконтролю. Належне лікування ЦД сприяє досягненню компенсації хвороби, але при цьому також слід брати до уваги можливість фатальних наслідків на тлі ЦД. **Мета:** дослідити надійність і валідність турецької версії шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет (DFS), розробленої Dr. Leonard Egede. **Матеріали та методи.** Проведено методологічне дослідження. Опитування за допомогою шкали проведено загалом у 139 пацієнтів із ЦД 2-го типу. Оцінено зміст і конструктивну валідність шкали. Валідність шкали оцінювалася за допомогою підтверджувального факторного аналізу, а надійність — з точки

зору внутрішньої узгодженості. **Результати.** 54,7 % учасників тестування становили чоловіки, 73,4 % — одружені, 54 % мали інше захворювання, 18 % були випускниками середньої школи, середній вік — 50,20 ± 16,82 року, середня тривалість ЦД становила 19,31 ± 14,25 року, а середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) — 7,06 ± 0,65 %. Установлено, що показник Kaiser-Meyer-Olkin (КМО) адекватності розміру вибірки дорівнював 0,770, що вказує на відповідний розмір, а значення хі-квадрат становило 1078,402. При виключенні п'ятого пункту з дослідження й повторному аналізі коефіцієнт КМО становив 0,802, а значення хі-квадрат — 1020,244; $p = 0,000$. Значення Cronbach's alpha досягло 0,806, що вказує на добру внутрішню узгодженість. Значення Cronbach's alpha інших підшкал також були на дуже доброму рівні. **Висновки.** Проведене дослідження показало, що DFS є валідною і надійною шкалою для турецької популяції. Шкала DFS-T цілком придатна для оцінки фатальних наслідків серед хворих на цукровий діабет у Туреччині.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; фатальні випадки; догляд; надійність; валідність

УДК 616.153.915-008.9:616.13-004.6

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д.

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

Лікування гіперліпідемії та інших метаболічних порушень біоактивними препаратами бергамоту і фолатів

Резюме. Цитрусові багаті поліфенолами, і їх використання вже давно пов'язане з поліпшенням здоров'я людини при гіперліпідемії, порушеннях імунної реакції, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності. Бергамот відрізняється від інших цитрусових унікальним профілем флавоноїдів і глікозидів, наявних у його соку. Показано, що флавоноїдна фракція бергамоту здатна знижувати рівень ліпідів у сироватці крові, поліпшуючи перебіг атеросклерозу за рахунок модулювання ферментативної активності, антиоксидантних, протизапальних механізмів, інгібування активації та проліферації моноцитів. Клінічні дослідження гіполіпідемічних властивостей бергамоту показують, що отримані з бергамоту поліфеноли здатні знижувати рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, лептину, високочутливого С-реактивного білка і фактора некрозу пухлини альфа. Використання бергамоту з низькими дозами статинів привело до поліпшення ліпідного профілю, що свідчить про синергічний ефект між статинами й бергамотом. Дієтичні поліфеноли виявляють низку важливих біологічних функцій, включно із захистом від атеросклерозу, окиснювального стресу й дегенеративних захворювань. Більшість біологічних функцій флавоноїдів бергамоту пов'язані з їхніми антиоксидантними властивостями, що обґрунтовує оптимальне використання флавоноїдів як альтернативних засобів для лікування гіперліпідемії та серцево-судинних ускладнень. Фолієва кислота (вітамін В₉) є відомою антиоксидантною сполукою, але похідні цього вітаміну, такі як тетрагідрофолат, мають вищу антиоксидантну активність. Однак ефективність ферментативного перетворення фолієвої кислоти в її активні форми в людей дуже низька. Цей вітамін відіграє суттєву роль у вуглецевому метаболізмі, синтезі нуклеїнових кислот і метилюванні ДНК. Відзначений значний позитивний вплив 5-метилтетрагідрофолату (МТНФ) на цукровий діабет 2-го типу й діабетопатії, метаболічний синдром, хворобу Альцгеймера й довгострокові наслідки SARS-CoV-2. МТНФ ефективно знижує рівень гомоцистеїну, що сприяє відновленню функції ендотелію та зниженню ризику серцево-судинних захворювань. Отже, використання цих сполук як окремо, так і у комбінації з іншими ліпідознижуючими препаратами є перспективною стратегією для лікування багатьох тяжких захворювань.

Ключові слова: екстракти бергамоту; поліфеноли; фолієва кислота; гіперліпідемія; діабет; атеросклероз

Цитрусові багаті на поліфеноли, і їх використання вже давно пов'язане з поліпшенням здоров'я людини при гіперліпідемії, порушеннях імунної реакції, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності [1]. Бергамот (*Citrus bergamia* Risso et Poiteau), що належить до сімейства Rutaceae, — рослина, ендемічна для калабрійського узбережжя Іонічного моря в Південній Італії, де ґрунт і мікроклімат надають плодам бергамо-

ту його особливі органолептичні характеристики [2]. Загалом точний склад рослин є змінним і залежить від багатьох факторів, що включають сезонність, рівень дозрівання продукту й частину рослини, що використовується. На сьогодні загальновідомі методи ідентифікації летких компонентів екстракту базуються на використанні газової хромато-мас-спектрометрії [3]. Бергамот відрізняється від інших цитрусових унікаль-

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

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

Для кореспонденції: Пушкарьов Володимир Михайлович, доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

For correspondence: Volodymyr Pushkarev, BD, Chief Research Fellow at the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

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

ним профілем флавоноїдів і глікозидів, наявних у його соку (неоеріоцитрин, неогесперидин, нарингін, рутин, неодесмін, ройфолін, понцирин тощо) [4]. Дослідження показали, що флавоноїдна фракція бергамоту здатна знижувати рівень ліпідів у сироватці крові, поліпшуючи перебіг атеросклерозу за рахунок модулювання ферментативної активності, антиоксидантних, проти-запальних механізмів, інгібування активації та проліферації моноцитів [5–8].

Крім того, бергамот широко використовується в косметичній і кондитерській промисловості завдяки високій концентрації специфічних фітохімічних речовин.

Поліфеноли та інші фітохімічні сполуки бергамоту

Поліфеноли — це біологічно активні хімічні сполуки, синтезовані рослинами, які в основному містяться у фруктах і овочах, де вони відповідають за колір, смак і багато фармакологічних ефектів. Сімейство поліфенолів включає понад 8000 сполук, класифікованих відповідно до їх хімічної структури на флавоноїди (флаволи, флавоноли, ізофлаволи, неофлавоноїди, халкони, антоціанідини й проантоціанідини) і нефлавоноїди (стильбеноїди, фенольні кислоти й аміді) [9]. Поліфеноли містяться в основному у фруктах, овочах, оливковій олії, горіхах, насінні, корінні, листі різних рослин, травах, цільній пшениці, червоному вині, каві та чаї. Вони утворюються в результаті вторинного метаболізму рослин [10]. Ця категорія сполук відіграє важливу метаболічну роль в організмі людини, і інтерес до поліфенолів експоненціально зріс за останні два десятиліття. Причин такої зростаючої уваги багато: по-перше, вони легкодоступні й безпечні для здоров'я, уповільнюють псування їжі й використовуються для заміни звичайних синтетичних харчових консервантів, а також мають корисні властивості щодо багатьох аспектів здоров'я людини. Стосовно останнього пункту поліфеноли демонструють широкий спектр біологічної активності, а також здатні діяти синергетично. Вони характеризуються антиоксидантною, протизапальною, імуномодулюючою, протипухлинною і захисною дією щодо серцево-судинної системи [11]. На сьогодні рекомендована добова норма споживання поліфенолів знаходиться в діапазоні від 0,1 до 1,0 г [12]. Тривале споживання харчових поліфенолів забезпечує захист від розвитку багатьох захворювань [13].

У бергамоті виявлено різноманітні фітохімічні речовини, включно з брутїєридином і мелітидином, а також інші флавоноїди, серед яких неоеріоцитрин, нарингін і неогесперидин, флавонові О-глюкозиди й С-глюкозиди, які становлять інтерес через їх користь для серцево-судинної системи [1]. Хоча відомо, що більшість цитрусових містять флавоноїди, бергамот унікальний тим, що містить особливо широкий їх спектр і високу концентрацію [14]. С-глюкозидні флавоноїди, виявлені в бергамоті, включають апігенін 6,8-ди-С-глюкозид, діометин 6,8-ди-С-глюкозид, люценін-2, віценін-2, стеларин-2, люценін-2-4'-О-метиловий ефір, скопарин і орієнтин-4'-О-метиловий ефір. Флавонові О-глюкозиди, виявлені в бергамоті, вклю-

чають брутїєридин, мелітидин, ройфолін-4'-О-глюкозид, хризоеріол-7'-О-неогесперидозид-4-О-глюкозид, діосмін, ройфолін, хризоеріол-7-О-неогесперидозид, рутин, нарирутин і неодіосмін.

Попередні дослідження показали, що ефірна олія містить понад 100 летких сполук, які включають монотерпени (25–53%), ліналоол (2–20 %), ліналілацетат (15–40 %), а також лімонен. До нелетких сполук належать віск, пігменти, кумарини й псоралени. З огляду на високий вміст летких сполук не дивно, що шкірка бергамоту широко використовується в парфумерно-косметичній промисловості [1]. Зокрема, з шкірки бергамоту було виділено фракцію, збагачену 3-гідрокси-3-метилглютарил-флаванонами (брутїєридин, мелітидин і неоеріоцитрин), які діють як статини шляхом інгібування HMGCR (hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase — гідрокси-3-метилглютарил-КоА-редуктаза) та АСАТ (Acyl-CoA cholesterol acyltransferase — ацил-КоА-холестеринацилтрансфераза), зменшуючи утворення ефірів холестерину й ліпопротеїнів АроВ.

Після прийому всередину флавоноїди піддаються всмоктуванню в тонкій і товстій кишках та інтенсивному метаболізму. Припускають, що значна частина флавоноїдів досягає товстої кишки, де вони піддаються впливу мікробиоти. Зокрема, мікробіом катаболізує неабсорбовані флавоноїди шляхом гідролізу й ферментації на менші молекули, які можуть стати біодоступними. Флавоноїди спочатку проходять I фазу метаболічних реакцій, і отримані метаболіти транспортуються до печінки, де вони проходять подальшу I фазу метаболізму. За нею йде серія метаболічних реакцій фази II, які перетворюють сполуки в більш полярні структури — глюкуроніди. Ці молекули можуть виводитися із жовчю, через нирки із сечею або транспортуватися назад у просвіт кишечника [15]. Недавні дослідження показали, що в ендотеліальних клітинах після прийому соку бергамоту було ідентифіковано 12 метаболітів: 5 метаболітів були кон'югатами есперетину, 4 — кон'югатами нарингенину й 3 — похідними еріодиктіолу. Цікаво відзначити, що ці метаболіти різною мірою зменшують ліпотоксичне пошкодження шляхом зниження експресії генів запальних цитокінів (інтерлейкін (IL) 1 β , фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) і IL-8), причому жоден досліджений метаболіт не викликав цитотоксичних ефектів [16].

Дисліпідемія і препарати бергамоту

Дисліпідемія є важливим фактором ризику розвитку атеросклерозу й ішемічної хвороби серця. Про дисліпідемію свідчать підвищені концентрації (гіперліпідемія) холестерину ліпопротеїнів низької щільності (LDL-C), загального холестерину крові й тригліцеридів. Гіперліпідемія часто супроводжується резистентністю до інсуліну, включно з порушенням толерантності до глюкози (переддіабет), і низькими рівнями холестерину ліпопротеїнів високої щільності (HDL-C) [17]. Три найпоширеніші фармакологічні підходи до зниження гіперхолестеринемії включають застосування секвестрантів жовчних кислот, статинів та інгібіторів всмоктування холестерину.

З огляду на доведені переваги для здоров'я зниження LDL-C, тригліцеридів і загального холестерину необхідний пошук додаткових дієтичних і фітохімічних підходів як альтернативних методів зниження індексів гіперліпідемії. Фрукти бергамоту, які були досліджені в доклінічних і клінічних дослідженнях щодо поліпшення дисліпідемії, є перспективним об'єктом. Так, продемонстровано здатність екстракту бергамоту знижувати рівень холестерину до 31 % при дуже високому профілі безпеки [1].

Особливо цінною сполукою бергамоту є нарингін: подібно до неоеритроцитрину, мелітидину й рутиніту він пригнічує окиснення LDL-C, активує AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase — аденозинмонофосфат-активована кіназа) і панкреатичну гідролазу ефірів холестерину. Також можливо, що бергамот збільшує екскрецію холестерину, а також зменшує кишкове всмоктування й збільшує оборот і виведення жовчних кислот [18].

Клінічні дослідження гіполіпідемічних властивостей бергамоту показують, що отримані з бергамоту поліфеноли (500–1500 мг/день) здатні знижувати рівень LDL-C, тригліцеридів, non-HDL-C, маломовного діальдегіду, інсуліну в плазмі натще, лептину, співвідношення лептину/адипонектину, hs-CRP (високочутливий C-реактивний білок) і TNF- α залежно від дози, яка визначається ступенем очищення екстракту. Застосування бергамоту в численних клінічних випробуваннях показало, що він добре переноситься за тривалості досліджень від 30 днів до 12 тижнів [1, 2].

У систематичному огляді оцінювали вплив екстрактів бергамоту на параметри ліпідів у людини. У багатьох базах даних був проведений пошук інтервенційних та обсерваційних досліджень впливу бергамоту на ліпідний профіль у людей. Цей огляд узагальнив 442 дослідження, які показали, що сік бергамоту і його флавоноїди здатні знижувати рівень ліпідів у сироватці крові й поліпшувати стан судин при атеросклерозі за рахунок модуляції ферментативної активності, антиоксидантної дії, протизапальних механізмів, інгібування активації і проліферації моноцитів [19, 20].

Деякі з флавоноїдів, такі як нарингін і його аглікон нарингенин, показали антиатерогенну дію і значні гіполіпідемічні ефекти на тваринних моделях [18, 21].

Проведено також кілька досліджень на людях, які оцінювали вплив бергамоту (як окремого препарату, так і в складі комплексного нутрицевтичного продукту) на ліпідний профіль (загальний холестерин, LDL-C, тригліцериди та HDL-C) у дорослих з дисліпідемією [20]. Систематичний огляд включав 12 досліджень, з яких 9 показали значне зниження загального холестерину, тригліцеридів і LDL-C; одне показало лише значне зниження LDL-C; два не виявили значних змін у складі ліпідів. У 8 дослідженнях повідомлялося про підвищення рівня HDL-C після лікування бергамотом у будь-якій формі, тоді як три дослідження описували незначне, але вірогідне зниження концентрації HDL-C.

На підставі цих даних можна зробити висновок про дозозалежний ефект бергамоту, але ці результати мають бути підтверджені ширшими дослідженнями. Од-

нак важливо зазначити, що дослідження мали досить різномірний дизайн, оскільки бергамот був наявний у різних формах: очищені фітостероли бергамоту; сухий екстракт цільного соку бергамоту; як частина комплексу нутрицевтиків, що включає інші речовини, такі як фітостероли, екстракт артишоку або вітамін С [20].

Отже, було чітко з'ясовано, що бергамот справляє суттєвий вплив на ліпідний профіль у людей, проте необхідні подальші дослідження задля уточнення оптимальних доз і встановлення детальних механізмів, відповідальних за цей ефект.

Статини є основним терапевтичним засобом для лікування дисліпідемії завдяки їх дії щодо зниження рівня холестерину й впливу на серцево-судинну систему. Проте в деяких хворих спостерігається непереносимість статинів, особливо у високих дозах [22]. Неадекватна гіполіпідемічна терапія і недотримання режиму лікування статинами є основними причинами недосягнення цільових показників рівня LDL-C [23]. Нутрицевтики можуть допомогти досягти терапевтичних цілей і знизити залишковий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Міжнародна група експертів з ліпідів (Lipid Expert Panel) встановила, що нутрицевтики можуть сприяти зниженню рівня LDL-C на 10–20 %, хоча деякі з них або комбінації різних нутрицевтиків можуть досягти і більшого ефекту [24]. Як уже зазначалося, з 12 досліджень, які вивчали вплив бергамоту на ліпідний профіль у людей, 9 показали значне поліпшення показників ліпідів. Зниження загального холестерину коливалось від 12,3 до 31,3 %, LDL-C — від 7,63 до 40,8 % і тригліцеридів — від 11,5 до 39,5 %. Ці ефекти подібні до тих, що спостерігаються під час прийому червоного дріжджового рису (RYR) (зниження LDL-C на 15–25 %), фітостеролів (8–12 %) або берберину (15–20 %) [24]. Загалом більш високі показники зниження загального холестерину, LDL-C і тригліцеридів спостерігалися при більш високих дозах бергамоту. Незважаючи на лінійний зв'язок між дозою бергамоту й поліпшенням ліпідного профілю в цих дослідженнях, існують значні варіації щодо зниження ліпідного профілю. Так, повідомляли про зниження рівня LDL-C на 7,63 % при прийомі дози бергамоту 500 мг/день [25], тоді як така сама доза привела до зниження на 24,1 % в іншому дослідженні [26]. З іншого боку, у дослідженні, у якому використовувалась низька доза флавоноїдів бергамоту — 150 мг/день, виявили зниження рівня LDL-C на 18,2 % [27]. Важливо відзначити, що характеристики пацієнтів і спосіб введення бергамоту відрізнялись у цих дослідженнях, що могло мати суттєвий вплив на отримані результати. Деякі дослідники вивчали дію екстракту цільного бергамоту (у комплексі нутрицевтиків) [25], інші використовували поліфенольну фракцію, отриману з бергамоту (BPF — bergamot-derived polyphenolic fraction), а також очищені флавоноїди бергамоту [27]. Отже, важливо чітко встановити, який спосіб (з точки зору гіполіпідемічного ефекту) використання добавок бергамоту є найбільш ефективним для людей — виділення певних флавоноїдів, повна екстракція поліфенолів чи цільний сік бергамоту. Майбутні дослідження також мають бути

зосереджені на визначенні точної дози, яка була б максимальною корисною для метаболізму ліпідів без побічних ефектів, а також на тому, чи можуть ефекти досягти плато при певній дозі [20].

Дослідження показали, що відповідальними за гіполіпідемічний ефект, імовірно, є поліфеноли, зокрема флавоноїди, такі як мелітидин і брутїєридинін, у комбінації з іншими флавоноїдними глікозидами, присутніми в препаратах бергамоту [28]. Одним з основних спостережень, отриманих в результаті цих досліджень, є те, що використання бергамоту з низькими дозами статинів привело до такого поліпшення ліпідного профілю, якого можна було досягти при більш високих дозах статинів, що свідчить про синергічний ефект між статинами й бергамотом. Так, було показано, що додавання BPF до розувастатину в дозі 10 мг показало таке ж зниження параметрів ліпідів, як і лікування розувастатином у дозі 20 мг [4]. В іншій роботі спостерігали еквівалентне зниження LDL-C при додаванні бергамоту до симвастатину в дозі 20 мг порівняно з тими, хто отримував 40 мг статину [29]. Пацієнти з групи високого або дуже високого ризику з частковою непереносимістю статинів (які можуть переносити дозу статину, меншу за необхідну, з огляду на їхній серцево-судинний ризик) можуть отримати користь від цього терапевтичного варіанта [24].

Флаванони бергамоту, включно з брутїєридином, мелітидином і НМГ-неоеріоцитрином, інгібують НМGCR, як і статини [28]. Були запропоновані механізми, які можуть узгоджуватися з регуляцією ліпідного гомеостазу флавоноїдами. Вони включали активацію сиртуїну-1, який, у свою чергу, активує АМПКα шляхом посилення окиснення жирних кислот і зниження синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності (VLDL) через інгібування гепатоцитарного ядерного фактора 4 (HNF4), регуляції SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein 1), пригнічення панкреатичної гідролази ефіру холестерину та АСАТ, що приводить до підвищення екскреції холестерину [30]. Це найбільш імовірні механізми, однак припускають існування й інших механізмів, які відповідають за гіполіпідемічний ефект бергамоту. Вони включають посилення транскрипції генів і прискорення мембранної транслокації рецептора LDL, що може бути опосередковано гамма-рецепторами, активованими проліфератором пероксисом (PPAR-γ). У дослідженнях вивчався ефект бергамоту як окремо, так і порівняно з його комбінаціями з іншими нутрицевтиками, і вираховувався синергічний ефект ліпідознижуючих нутрицевтиків. Показано, що використання низьких доз бергамоту разом з іншими біологічно активними компонентами демонструвало такий же ефект, як і використання вищих доз бергамоту окремо. Подібний синергічний ефект спостерігався зі статинами, напевно, через вплив на різні метаболічні шляхи ліпідів [20].

Необхідно відмітити, що коригування змін ліпідних параметрів після лікування бергамотом з урахуванням маси тіла, зміни дієти та інших чинників має вирішальне значення для правильної інтерпретації результатів і формулювання надійних висновків.

Загалом з цих досліджень можна дійти висновку про дозозалежність дії бергамоту й потенційний синергічний ефект при застосуванні зі статинами. Синергічний ефект можна пояснити тим, що механізм бергамоту діє на різних рівнях: інгібує НМGCR, гідролазу ефіру холестерину підшлункової залози й АСАТ, що призводить до зниження синтезу холестерину й підвищення його екскреції. Багатообіцяючі результати свідчать про альтернативний терапевтичний варіант лікування дисліпідемії з додаванням бергамоту, особливо в пацієнтів з помірною гіперхолестеринемією, низьким серцево-судинним ризиком або непереносимістю традиційного фармакологічного лікування. Проте є питання, які ще повинні бути з'ясовані, перш ніж можна буде надати тверді рекомендації щодо цього нутрицевтика. Вони включають форму, у якій найефективніше слід надавати бергамот (BPF, певні флавоноїди або віджим цільного бергамоту), а також оптимальну дозу [20].

Гіполіпідемічні ефекти бергамоту були продемонстровані понад 10 років тому. Дієтичні поліфеноли, зокрема флавоноїди, виявляють низку важливих біологічних функцій, що включають захист від атеросклерозу, окиснювального стресу й дегенеративних захворювань. Дослідження показують, що більшість біологічних функцій флавоноїдів пов'язані з їхніми антиоксидантними властивостями [5]. Це спостереження обґрунтовує оптимальне використання флавоноїдів як альтернативних засобів для лікування гіперліпідемії і серцево-судинних ускладнень. Плутарильні похідні гесперидину й нарингину (брутїєридин і мелітидин) містять 3-гідрокси-3-метилглутарильний фрагмент, що структурно подібний до природного субстрату НМGCR, і виявляють статиноподібну активність [18]. Доклінічні й клінічні дослідження надали докази того, що різні форми для перорального прийому бергамоту можуть знизити рівні загального холестерину і LDL-C [1, 26].

Більшість досліджень проводилися на моделях тварин з подальшим аналізом рівня холестерину в плазмі й печінці. Найбільш вагомим результатом попередніх досліджень є встановлений факт щодо зниження рівня холестерину в плазмі. Механізми, що лежать в основі ефектів бергамоту щодо зниження рівня холестерину в крові та ліпідів/жирів, ще не повністю з'ясовані. Проте одержані дані свідчать про те, що цей механізм відрізняється від дії статинів на відміну від попередніх припущень. Добре відомо, що статини знижують концентрацію холестерину шляхом прямого інгібування НМGCR [31]. BFE (BFE — Bergamot orange fruit extract) містить брутїєридин і мелітидин, які є 3-гідрокси-3-метилглутарильні похідними гесперидину й нарингину відповідно [18, 28]. Щоб краще зрозуміти можливі цілі й механізм зниження холестерину BFE, оцінювали експресію НМGCR *in vitro*. BFE і неогесперидин окремо значно знижували експресію НМGCR у клітинах HepG2 (лінія клітин гепатоми людини). Також були проведені експерименти для дослідження впливу BFE на біомаркери метаболізму холестерину в клітинах HepG2 і Caco-2 (лінія клітин карциноми товстої кишки людини), які

є загальноприйнятими моделями для вивчення метаболізму холестерину в печінці й кишечнику. Клітини HepG2 є високодиференційованими і демонструють багато генотипових особливостей нормальних клітин печінки. Клітини Сасо-2 демонструють морфологічну й фізіологічну подібність до зрілих ентероцитів у тонкій кишці й придатні для вивчення всмоктування холестерину [32]. Досліджували екстракт плодів бергамоту і його основні компоненти (неогесперидин, нарингін, неогесперидин, мелітидин і брутїєридин) щодо їх здатності регулювати рівень холестерину в клітинах HepG2 і Сасо-2. ВФЕ знижував рівні загального й вільного холестерину в клітинах HepG2. ВФЕ і його компоненти безпосередньо не інгібували активність HMGCR. Однак ВФЕ і неогесперидин знижували рівні (експресію) HMGCR у клітинах HepG2. У клітинах, оброблених ВФЕ і неогесперидином, спостерігалося посилення фосфорилування АМПК. У клітинах Сасо-2 брутїєридин продемонстрував значне зниження поглинання холестерину й знижував рівень NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1) — важливого транспортера холестерину. У сукупності одержані дані свідчать про те, що активність бергамоту щодо зниження рівня холестерину відрізняється від такої в статинів. Припускається, що ВФЕ і його основні компоненти знижують рівень холестерину шляхом пригнічення його синтезу й абсорбції [32].

HMGCR регулюється метаболічним станом клітини, який допомагає клітині оптимізувати витрати аденозинтрифосфату (АТФ) під час метаболічного стресу. Варто зазначити, що АМПК є ключовим енергетичним датчиком, який відіграє центральну роль у підтримці рівня клітинної енергії і є потенційною терапевтичною мішенню при метаболічних захворюваннях. АМПК — кіназа, яка знаходиться вище в регуляторному ланцюгу щодо критичних метаболічних ферментів, включно з HMGCR і АСС (Acetyl-CoA carboxylase — ацетил-КоА-карбоксилаза), і активується фосфорилуванням залишку треоніну в сегменті активації α -субодиниці (Thr172 у АМПК шурів) [33, 34]. АМПК блокує перетворення HMG-CoA у мевалонат шляхом зниження регуляції HMGCR. На шляху біосинтезу жирних кислот інактивація АСС АМПК-кіназою знижує концентрацію малоніл-КоА, що призводить до стимуляції окиснення жирних кислот і супроводжується підвищенням β -окиснення [32].

Клітини HepG2 інкубували з ВФЕ і його основними компонентами для дослідження їх впливу на фосфорилування АМПК. Фосфорилування (активація) АМПК зростало в клітинах HepG2, інкубованих з ВФЕ і неогесперидином, порівняно контрольними клітинами. Відомо, що АМПК бере участь в ослабленні прогресування адипогенезу за допомогою ВФЕ в мезенхімальних стовбурових клітинах із жирової тканини людини [35]. Одержані результати свідчать про те, що ВФЕ і неогесперидин можуть пригнічувати накопичення холестерину, стимулюючи активність АМПК у клітинах HepG2. Подібним чином дослідження *in vivo* показало, що лікування неогесперидином знижує концентрацію загального холестерину в плазмі шляхом підвищення

активності АМПК у мишей лінії КК-Ау, які характеризуються ожирінням, гіперліпемією, високим рівнем НbА1с і альбумінурією [36].

Концентрації холестерину в плазмі крові залежать від інтегрованого балансу холестерину, синтезованого печінкою, і холестерину, що всмоктується в кишечнику. Швидкість всмоктування холестерину безпосередньо залежить від концентрації холестерину в плазмі. Оскільки всмоктування холестерину в кишечнику впливає на рівень холестерину в кровообігу, вплив основних компонентів ВФЕ на поглинання холестерину визначали на клітинах Сасо-2. Показано, що брутїєридин пригнічує поглинання холестерину в цих клітинах. Відомо, що всмоктування холестерину в кишечнику є результатом взаємодії кількох мембранних транспортерів, включно з NPC1L1, ABCG5 і ABCG8. Однак суттєвого впливу основних компонентів ВФЕ на експресію білків ABCG5 або ABCG8 не спостерігалося. Отже, продемонстровано новий ефект ВФЕ в кишечнику — інгібування NPC1L1, і саме брутїєридин може знижувати рівень холестерину шляхом інгібування поглинання через транспортер NPC1L1. Існують сім поліфенолів, які впливають на активність NPC1L1 через інгібування активності або експресії транспортера [32, 37]. Було показано, що лютеолін пригнічує експресію NPC1L1 шляхом зниження рівня мРНК NPC1L1 у клітинах Сасо-2 і слизовій оболонці кишечника миші. Це свідчить про можливість того, що поліфеноли здійснюють множинні дії щодо активності NPC1L1.

Окрім біосинтезу, поглинання холестерину з крові за допомогою рецептора LDL відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу холестерину й метаболізму ліпопротеїдів. Однак основні компоненти ВФЕ суттєво не впливають на експресію білків рецепторів LDL [32].

Ожиріння і препарати бергамоту

Препарати бергамоту вивчалися також щодо можливості їх використання для пригнічення адипогенезу. Виявили, що екстракт бергамоту (ВЕ) зменшував накопичення внутрішньоклітинних ліпідів у клітинах преадипоцитів мишей 3T3-L1 під час адипогенної диференціації. Інгібування активності HMGCR і процесів диференціювання й проліферації адипоцитів може бути використане як стратегія для лікування й профілактики ожиріння. Результати цього дослідження показують зниження активності HMG-CoA і накопичення крапель ліпідів у присутності ВЕ, що свідчить про потенціал ВЕ як антиадипогенного агента для зниження вмісту холестерину й жиру в організмі й запобігання збільшенню маси тіла. Крім того, ВЕ за рахунок високого вмісту флавоноїдів приводить до значного інгібування вільних радикалів DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl — 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил), демонструючи активність щодо їх поглинання [38].

Нова формула — поліфенольний екстракт бергамоту (ВРЕ-С), отриманий із соку бергамоту, збагачений флавоноїдами та пектинами — приводила до зниження індексу атерогенності й втрати маси тіла в пацієнтів з метаболічним синдромом [39].

Серцево-судинні захворювання і препарати бергамоту

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті й інвалідності в західному світі. Для того, щоб зберегти структуру і функціональність міокарда, украй важливо адекватно підтримувати життєздатність кардіоміоцитів. Дві клітинні органели кардіоміоцитів відіграють найважливішу роль у виживанні клітин і забезпеченні належного функціонування міокарда: мітохондрії і саркоплазматичний ретикулум (SR). Мітохондрії відповідають за енергетичний обмін міокарда, регулюють процеси, порушення яких може призвести до загибелі клітин. SR зберігає фізіологічну концентрацію іонів кальцію та ініціює процеси для захисту структурної і функціональної цілісності білків. Зміни в цих органелах можуть порушити функціонування міокарда. Правильний харчовий баланс щодо споживання макроелементів і мікроелементів приводить до значного поліпшення симптомів і наслідків захворювань серця. Зокрема, середземноморська дієта, яка характеризується великим споживанням рослинної їжі, невеликою кількістю червоного м'яса й великою кількістю оливкової олії, поліпшує стан хворих із серцевою недостатністю. Крім того, харчова підтримка йнутрицевитичні добавки в пацієнтів, у яких розвивається серцева недостатність, можуть сприяти захисту пошкодженого міокарда. Поліфеноли мають численні корисні властивості, включно з протизапальними й антиоксидантними, які забезпечують сприятливий вплив багатих на поліфеноли плодів бергамоту на серцево-судинну систему [40].

На сьогодні бергамот використовується якнутрицевитична добавка при багатьох патологіях завдяки високій концентрації поліфенолів. Із соку й альбедо бергамоту отримують BPF, який є фракцією, багатою на поліфеноли, з антиоксидантною, протизапальною, ліпідознижувальною та гіпоглікемічною дією [40]. Завдяки цим ефектам BPF відіграє сприятливу роль у патофізіологічних механізмах діабетичної кардіоміопатії, зокрема при дисфункціях мітохондрій і саркоплазми. Відомо, що діабетична кардіоміопатія характеризується мітохондріальним окисним стресом і змінами вмісту кальцію, спричиненими дисфункцією SR, що призводить до загибелі кардіоміоцитів [41].

Гострий вплив BPF на метаболізм ендотеліальних клітин аорти свиней демонструє переважання мітохондріального окиснювального метаболізму над гліколітичним шляхом, а їх співвідношення зростає приблизно в три рази при лікуванні BPF у дозі 100 мкг/мл. Відповідно обмін АТР у мітохондріях на додаток до базального й максимального дихання був вищим у присутності BPF, ніж у контрольній групі, а тест MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) виявив зростання життєздатності клітин з концентрацією BPF вище за 200 мкг/мл. Отже, молекулярна суміш BPF забезпечує добрі показники мітохондріальних біоенергетичних параметрів.

BPF з високим вмістом нарингіну може захистити від стресу SR, що було продемонстровано на моделі кардіотоксичності *in vitro*. Цей стан був викликаний

в ембріональних кардіоміобластах шурів (H9c2), оброблених доксорубіцином, і була досліджена роль мітохондрій і ендоплазматичного ретикулуму. Отримані дані показали, що BPF зменшує окисне пошкодження й загибель клітин, а також знижує вихід іонів кальцію з ретикулуму [40, 41].

Діабетична кардіоміопатія та препарати бергамоту. Діабетична кардіоміопатія генерується інсуліно-резистентністю, гіперінсулінемією та гіперглікемією. Ці метаболічні зміни можуть відбуватися незалежно від інших серцевих розладів, включно з ішемічною хворобою серця й гіпертензією [42]. Насправді ризик розвитку серцевої недостатності підвищується у хворих на діабет (приблизно в 2,4 раза в чоловіків і в 5 разів у жінок) порівняно з тими, хто не має діабету. Метаболічні розлади, такі як зниження сигналіngu інсуліну, зменшення поглинання глюкози, підвищене всмоктування міокардом неестерифікованих жирних кислот і мітохондріальна дисфункція, відповідальні за ремоделювання серця, фіброзну діастолічну дисфункцію і зниження фракції викиду [43].

Гіперглікемія і глюкозотоксичність підкреслюють численні випадки пошкодження клітин, включно з глікуванням біологічних макромолекул, таких як білки й ліпіди. Це приводить до збільшення активних форм кисню (АФК) і запальних процесів. Порушення метаболічної передачі сигналів інсуліну також пов'язане з діабетичною кардіоміопатією. У фізіологічних умовах кардіоміоцити через сигнальний шлях PI3K/Akt стимулюють залучення носія глюкози GLUT4 до плазматичних мембран, що приводить до поглинання глюкози. Коли резистентність до інсуліну активується, шлях PI3K/Akt змінюється, що призводить до зниження рівня глюкози в серці [34]. Погана дієта, багата рафінованими жирами й вуглеводами, а також відсутність фізичної активності сприяють зниженню метаболічної передачі сигналів інсуліну в кардіоміоцитах [40, 44].

На сьогодні проведено багато досліджень, які показують, що правильне харчування може бути важливим фактором у профілактиці серцевої недостатності. Їжа є основним джерелом енергії, необхідним для підтримки належної скоротливості міокарда, а макро- і мікронутрієнти повинні бути ідеально збалансовані в раціоні [45]. Сучасні наукові знання свідчать, що дієта з високим вмістом жиру пов'язана із серцевою недостатністю й аритміями, що підтверджує нещодавнє дослідження *in vivo* на самцях мишей, яких годували їжею з високим вмістом жиру протягом 28 тижнів [40, 46].

На сьогодні добре відома захисна дія основних поліфенолів, які у високій концентрації містяться в бергамоті. Ці захисні ефекти бергамоту були виявлені в багатьох його рецептурах: екстракт (BE), сік, ефірна олія і поліфенольна фракція. Хоча існує не так багато досліджень, проведених на тваринних моделях щодо захисної дії бергамоту на міокард, відомо, що лікування BPF (10 або 20 мг/кг/добу протягом 30 днів) знижує рівні загального холестерину, LDL і тригліцеридів, посилюючи екскрецію стеролів порівняно з контролем. І це лікування не викликає токсичності, пов'язаної з детоксикацією печінки [47]. Клінічні дослідження

свідчать про кардіопротекторний ефект одноразової добової дози ВЕ (150 мг флавоноїдів) з 37 % нарингину, 47 % неогесперидину та 16 % неоероцитрину протягом 6 місяців [48]. Інші дослідження підтверджують, що введення ВРФ протягом 30 днів у добовій дозі 500 або 1000 мг здатне підтримувати здоров'я серця в людини, і ці дози не перешкоджають процесу детоксикації печінки. Зокрема, ВРФ, збагачена поліфенольною композицією, отримана із соку й альbedo бергамоту, здійснює захисну дію при лікуванні атеросклерозу, метаболічних розладів і кардіотоксичності завдяки антиоксидантній, протизапальній і гіполіпідемічній дії [5, 6, 49, 50]. Крім того, ВРФ знижує рівень холестерину й тригліцеридів у сироватці крові, зменшує системне запалення й поліпшує функцію ендотелію [8]. Цікаві експериментальні дані також демонструють сприятливу захисну дію ВРФ щодо запобігання гіперглікемії [13].

Зростає кількість доказів, які свідчать про те, що контроль балансу харчування (зокрема, щодо споживання мікроелементів і нутрицевтиків) у пацієнтів із захворюваннями серця приводить до значного поліпшення симптомів [51]. Близько 70 % необхідної енергії кардіоміоцити отримують шляхом мітохондріального β-окиснення жирних кислот, а надлишкова частина етерифікується й зберігається у вигляді запасів енергії в ліпідних краплях у цитоплазмі клітини. Однак якщо дієта базується на надмірному споживанні жирів, жирні кислоти накопичуються в міокарді й навколо серця. Це спричиняє шкідливий вплив на кровообіг, оскільки можуть виникати токсичні метаболічні похідні, такі як АФК і кераміди, які викликають явища ліпотоксичності й призводять до серйозних дисфункцій у кардіоміоцитах. Численні експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, як високожирова дієта відповідає за серцеву недостатність, гіпертрофію міокарда й накопичення ліпідів у міокарді [52]. Дієта з високим вмістом жиру під час вагітності в деяких видів спричиняє шкідливі наслідки для новонароджених, такі як зміни експресії генів, аномалії функцій антиоксидантних ферментів, підвищена можливість розвитку атерогенезу й пошкодження серцево-судинної системи [53]. Зменшення споживання жирних кислот, як правило, приводить до зниження маси тіла, рівнів холестерину й тригліцеридів, а також до поліпшення функціонування міокарда [54].

Клінічні дослідження, проведені на тваринних і клітинних моделях, показали, що ВРФ має гіполіпідемічну й антиатерогенну дію, перешкоджаючи автофагії та запобігаючи патогенному накопиченню ліпідів. Крім того, ВРФ має потужну антиоксидантну дію, знижує біомаркери перекисного окиснення ліпідів і запобігає накопиченню АФК у різних типах клітин [4, 13].

ВРФ також посилює активність ендогенних антиоксидантних ферментів, включно з супероксиддисмутазою, глутатіонпероксидазою і глутатіон S-трансферазою Р1 [8]. Так, нещодавнє подвійне сліпе дослідження, проведене в 60 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й гіперліпідемією, виявило позитивні ефекти ВРФ. Пацієнтів було розподілено на три групи: одна отримувала плацебо, друга отримувала стандартний ВРФ, а третя отримувала фітосомний препарат (ВРФ Phyto). Отри-

мані результати показали значне зниження рівня глюкози в крові натще, LDL-C і тригліцеридів у сироватці крові, а також підвищення HDL-C у групі, яка отримувала ВРФ і ВРФ Phyto, що підкреслює гіполіпідемічний і гіпоглікемічний ефект екстракту бергамоту як при застосуванні стандартної рецептури, так і ВРФ Phyto [55]. Хоча відмінностей у терапевтичній відповіді між групами ВРФ і ВРФ Phyto не спостерігалось, порівняння фармакокінетичного профілю нарингину (основного компонента ВРФ) у пацієнтів, які отримували ВРФ Phyto, показало збільшення його абсорбції щонайменше у 2,5 рази, підтверджуючи кращий профіль ВРФ Phyto порівняно зі стандартом ВРФ у дослідженнях на людях [55]. Інше дослідження підкреслило сприятливий вплив поліфенолів, отриманих із цитрусових, на рівень глюкози й інсуліну в крові у здорових людей після прийому їжі. Отримані результати показали, що поєднання пшеничних висівок і клітковини бергамоту суттєво впливає на метаболізм глюкози, створюючи інсуліноподібний ефект [56]. Якщо ці результати будуть підтверджені в більш об'ємних дослідженнях, може бути запропонована нова стратегія контролю глікемічного статусу у пацієнтів з діабетом 2-го типу.

Аналіз патофізіологічних механізмів діабетичної кардіоміопатії, особливо виникнення оксидативного стресу, продемонстрував дисфункцію мітохондрій і SR [49]. За цих умов активуються захисні механізми, що включають надекспресію ендогенних антиоксидантних ферментів, UPR (unfolded protein response — реакція на незгорнуті білки) і процес автофагії, які протидіють апоптотичній загибелі клітин міокарда [57, 58]. Оскільки ВРФ протидіє окиснювальному стресу [47, 50] на додаток до відновлення мітохондріальної функції [3, 57], він, імовірно, відіграє свою захисну роль навіть на ранніх стадіях діабетичної кардіоміопатії, у серцевих дисфункціях, а також протидіючи розвитку серцевої недостатності.

Слід зазначити, що інші сполуки, які містяться в цитрусових, демонструють цікаві фармакологічні ефекти щодо захисту серцево-судинної системи. Серед цитрусових флавоноїдів слід згадати нобілетин, гесперидин, гесперетин, рутин, тангеретин, еріодиктіол та інші [59].

Вплив поліфенолів бергамоту на саркоплазматичний ретикулум при діабетичній кардіоміопатії. Як вже згадувалося, основними сполуками цитрусових, які містяться в особливо високих кількостях у складі ВРФ, є нарингін (основний компонент), неоероцитрин, неогесперидин і глікозильовані поліфеноли, такі як брутеридин і мелітидин. Нарингін має численні фармакологічні властивості, що включають антиліпідемічну, антиатерогенну, антиоксидантну й протизапальну дію, а також здатність до поглинання супероксиду [13]. Нарингін є флавановим глікозидом, він утворюється з флаванону нарингенину й дисахариду неогесперидози. Його можна знайти в різноманітних овочах (помідори, квасоля, грецьке орегано, какао), напоях (червоне вино, чай, кава, водяна м'ята), фруктах (грейпфрут, кислий апельсин, бергамот) та інших цитрусових (*Citrus aurantium L.* і *Citrus medica L.*). У цитрусових фруктах нарингін відповідає за гіркуватий смак соку [18]. Уміст нарингину у фрук-

тах залежить від низки факторів, що включають ступінь стиглості під час збору врожаю, сезон, використовувану частину фруктів, час миття й сушіння фруктів. З цієї причини важко підтвердити точний вміст нарингину в кожному фрукті без помилок або неточностей.

Ефект нарингину перевіряли *in vivo* на індукованих стрептозотоцином діабетичних щурах, у яких згодом розвинулася діабетична кардіоміопатія. Індукція діабету викликала зміни в тканині міокарда, збільшувала вміст малонілдіальдегіду (MDA), знижувала активність ферменту супероксиддисмутази (SOD) і посилювала експресію білків GRP78 і CHOP, пов'язаних зі стресом SR, і каспази-12, пов'язаної з апоптозом [60]. Лікування нарингінном зменшувало пошкодження структури міокарда, знижувало вміст MDA і значно підвищувало активність SOD. Крім того, експресія білків GRP78 і CHOP була знижена, що свідчить про захисну дію нарингину щодо стресу SR і мітохондріального окиснювального стресу, індукованого діабетом [61].

Багато клітинних змін у міокарді пацієнтів, які страждають від діабетичної кардіоміопатії, зокрема апоптоз серцевих клітин, окиснювальний стрес, пошкодження мітохондрій, пошкодження SR, продукція прозапальних цитокінів, гіпертрофія міокарда, ремоделювання міокарда й серцевий фіброз, пов'язані з активацією шляху ядерного фактора каппа В (NF-κB) як *in vitro*, так і *in vivo*: фактично фактор транскрипції NF-κB контролює більшість молекулярних процесів у кардіоміоцитах, а його дисрегуляція призводить до багатьох серцево-судинних захворювань [62–64]. Той самий патологічний процес відбувається при пошкодженні кардіоміоцитів, спричиненому гіперглікемією. Продемонстровано кардіопротективні властивості нарингину в експериментальній моделі гіперглікемії. Зокрема, активуються такі механізми: нарингін активує глутатіон (GSH), забезпечуючи новий механізм антиоксидантного захисту; запобігає прогресуванню гіперглікемії шляхом збільшення печінкового гліколізу й зниження печінкового глюконеогенезу; виявляє антидіабетичні ефекти; інгібує спричинену гіперглікемією активацію шляху NF-κB. Оскільки нарингін, на додаток до ексенатиду, може інгібувати шлях передачі сигналів NF-κB і, отже, послаблювати стрес SR, цей природний компонент BPF може бути дійсним замінником і/або підтримкою для лікування діабетичної кардіоміопатії [13, 40].

З метою оцінки клітинних і молекулярних механізмів дії метаболітів флавоноїдів на ендотеліальні клітини були проведені подальші дослідження. Показано, що метаболіти нарингину й гесперетину (гесперетин-3'-О-сульфат, гесперетин-3'-О-глюкуронід і нарингін-4'-О-глюкуронід) у концентрації 2 мМ здатні модулювати експресію генів, залучених до атерогенезу, включно з тими, які беруть участь у запаленні, організації цитоскелета й клітинній адгезії, що забезпечує васкулопротекторну дію флаванонів [65]. На підтвердження цих даних інша важлива наукова робота показала, що в ендотеліальних клітинах аорти людини метаболіти флавоноїдів глюкуроніди й сульфати (гесперетин-3'-О-глюкуронід, гесперетин-7'-О-глюкуронід, гесперетин-3'-О-сульфат, гесперетин-7'-О-сульфат і

гесперетин) у фізіологічних концентраціях (1–10 мкМ) здатні послаблювати клітинну міграцію, знижувати рівні інгібітора активатора тромбогенного плазміногену-1 (PAI-1) і зменшувати прозапальний процес.

Можна зробити висновок, що після вживання соку бергамоту циркулюючі метаболіти флавоноїдів можуть сприяти кардіопротекторним ефектам [13, 40, 66, 67].

Терапія діабетичної кардіоміопатії включає одночасне використання різних препаратів, хоча цукрознижувальні засоби залишаються важливими в лікуванні захворювання, ефективно впливаючи на ускладнення. Фрукти містять високий відсоток поліфенолів і відіграють важливу роль у кількох сферах здоров'я, у тому числі серцево-судинної системи, діабету, запалення, нервової системи, метаболізму кісток і шкіри. Нарингін здатний усунути SR-стрес, індукований при діабетичній кардіоміопатії [4, 49, 56, 57]. Якщо захисні ефекти BPF будуть додатково підтверджені в клінічних випробуваннях із залученням великої кількості пацієнтів, можна буде зробити більший внесок у лікування діабетичної кардіоміопатії за допомогоюнутрицевтичних добавок і використання оптимальних мікроелементів.

Інші ефекти бергамоту

Одержані дані, що BPF можна додавати до медикаментозної терапії при лікуванні хворих на рак [67]. Також було показано, що в щурів BPF зменшує периферичну нейропатію, спричинену хімотерапією, впливаючи на механічну алодинію і термічну гіпералгезію, обидві з яких визначаються при лікуванні паклітакселом. BPF чинять важливий сприятливий вплив на нервову систему. Препарати бергамоту використовувалися в клінічних дослідженнях щодо шизофренії. Фармакологічна терапія з додаванням BPF показала поліпшення когнітивної виконавчої функції пацієнтів, імовірно, пов'язане з нейропротекторною активністю (антиоксидантною та антиапоптозною) флавоноїдів нарингину й неогесперидину [68, 69]. Крім того, відзначено позитивний вплив бергамоту на мінералізацію кісток, регуляцію кератиноцитів, на контроль метаболізму, при запаленні жирової тканини й регенерації міокарда [50]. Також, за останніми даними, бергамотин, біоактивний компонент бергамоту, пригнічує інфекцію SARS-CoV-2 у золотистих сирійських хом'яків [70].

Дослідження впливу *in vitro* полісахаридів бергамоту (BP) і полісахаридів Laoxianghuang (LP, ферментований бергамот) на мікробіом і метаболом кишкової мікробіоти пацієнтів з гіперліпідемією показали, що як BP, так і LP збільшували продукцію оцтової, пропіонової та масляної кислот. Однак лише LP знижують вміст ізомасляної та ізовалеріанової кислот, які є шкідливими для здоров'я кишечника. Метаболічний профіль виявив шість біомаркерів, які були значно змінені після введення BP і LP, а чотири метаболіти зі зниженою регуляцією були довголанцюговими жирними кислотами, пов'язаними із судинними захворюваннями. Ці висновки надають докази того, що BP і LP мають потенціал для регулювання дисбалансу мікробіоти кишечника в пацієнтів з гіперліпідемією і полегшення її метаболічних аномалій [71].

Пошук комбінацій і порівняння ліпідознижувальних біопрепаратів

Важливим напрямом досліджень є пошук комбінацій і порівняння біопрепаратів, які діють адитивно, синергетично або мінімізують побічну дію окремих компонентів. Так, було проведене рандомізоване дослідження з нутрицевтичними препаратами, які, за попередніми даними, знижують рівень LDL: бергамот, артишок, берберин, червоний дріжджовий рис, часник, екстракт зеленого чаю, рослинні стероли/станоли, полікозаноли, силімарин і спіруліна. Визначали: LDL-C, загальний холестерин, HDL-C і тригліцериди сироватки. Загалом було включено 131 випробування, у якому взяли участь 13 062 учасники. Усі проаналізовані нутрицевтики, за винятком полікозанолів, були ефективними в зниженні LDL-C і загального холестерину порівняно з плацебо. Найефективнішими препаратами щодо зниження LDL-C і загального холестерину були бергамот і RYR. Підсумовуючи, можна сказати, що бергамот і RYR є найефективнішими нутрицевтиками щодо зниження LDL-C і холестерину [72].

Наявні дані також підтверджують перспективність використання стандартизованих композицій екстрактів артишоку й бергамоту окремо або в комбінації для лікування легкої та помірної дисліпідемії в пацієнтів, які страждають від метаболічного синдрому, стеатозу печінки або непереносимості звичайних гіполіпідемічних методів лікування [73, 74].

В іншій роботі порівнювали ефекти RYR з ефектами поліфенольної фракції бергамоту, який підтвердив свою ефективність у зниженні як холестерину в сироватці, так і тригліцеридів у тварин на дієті, що викликає гіперліпідемію. Зокрема, BPF протидіяв підвищенню сироваткового LDL-C і тригліцеридів, спричиненому гіперліпідемічною дієтою, — ефект, який супроводжувався значним зниженням в сироватці крові рівнів малонового діальдегіду й глутатіонпероксидази — двох біомаркерів окисного стресу. Крім того, активність BPF була пов'язана з підвищенням кількості HDL-C і значним зниженням рівня PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), що зростав у щурів з гіперліпідемією. RYR викликав лише значне зниження рівня LDL-C із слабким впливом на тригліцериди, HDL-C, глутатіонпероксидазу, експресію PCSK9. Це свідчить, що хоча і BPF, і RYR сприяють зниженню рівня холестерину в сироватці крові, BPF створює додатковий вплив на тригліцериди й HDL-C порівняно з RYR. Ці додаткові ефекти BPF, очевидно, пов'язані зі зниженням експресії PCSK9 і антиоксидантними властивостями цього екстракту порівняно з RYR, що свідчить про більш повний захист серцево-судинної системи. Потрібно все ж відмітити, що RYR використовувався в низьких дозах 1 і 3 мг/кг [75].

Фолієва кислота, діабет і серцево-судинні захворювання

Фолієва кислота (вітамін B₉) є добре відомою антиоксидантною сполукою, у якій біологічно активні похідні цього вітаміну, форми тетрагідрофолату (THF), мають значно вищу активність, яку можна порівняти

з активністю інших антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота. Цей вітамін відіграє суттєву роль у вуглецевому метаболізмі, синтезі нуклеїнових кислот і метилюванні ДНК. Крім того, він діє як кофактор і косубстрат у багатьох реакціях. З дефіцитом фолієвої кислоти пов'язані: виникнення дефектів нервової трубки, розвиток анемії та багатьох інших несприятливих станів здоров'я, таких як серцево-судинні захворювання і рак [76]. У природі фолати існують у вигляді поліглутаматних форм, а основні форми харчових фолатів ідентифікуються як 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF), 5-формілтетрагідрофолат і 10-формілфолат [77]. У людей він в основному зустрічається як 5-MTHF (~ 80 % у сироватці), 5,10-метилтен-THF і 10-формілтетрагідрофолат (10-FTHF; 10-HCO-H4-фолат). Мембранозв'язані форми білків, що зв'язують фолієву кислоту з високою афінністю, опосередковують транспорт сполук фолієвої кислоти через плазматичні мембрани людини. Оскільки клітинний фолат в епітеліальних клітинах більш схильний до деградації, ніж у кровотоці, рецептор фолатів високо експресується в цих клітинах для задоволення підвищеного попиту на фолієву кислоту [78].

Фолієва кислота сама по собі неактивна й перетворюється під час споживання при її відновленні на активні похідні за допомогою серії ферментативних реакцій. Однак ефективність ферментативного перетворення фолієвої кислоти в її активні форми в людей дуже низька. 5-MTHF, біологічно активна форма фолієвої кислоти, є важливою поживною речовиною і міститься головним чином у зеленому листі й овочах. Фолієва кислота легко руйнується при приготуванні й обробці їжі, і на її рівень в організмі впливає багато чинників. 5-MTHF не потребує додаткових ферментативних перетворень в організмі [79].

Додавання активних похідних фолієвої кислоти — 5-MTHF і 10-FTHF — приводить до значно кращого захисту від окиснювального стресу й запалення, спричинених високим вмістом глюкози порівняно з фолієвою кислотою. Експресія прозапального комплексу NF-κB/p50 у клітинах, інкубованих з високими концентраціями глюкози й активним похідним фолату, була значно нижчою порівняно з лікуванням фолієвою кислотою. Ген фолат-зв'язуючого білка, який кодує рецептор фолату 1 (FOLR1), у ситуаціях запалення значно активується, що свідчить про високий попит на фолієву кислоту в клітинах з гіперглікемією. 5-MTHF і 10-FTHF були також більш ефективними, ніж фолієва кислота, щодо захисту клітин BEAS-2B у середовищі з високим вмістом глюкози. У цих клітинах додавання активних похідних фолієвої кислоти відновлювало життєздатність клітин до контрольного рівня [78].

Отже, біологічно активні похідні фолієвої кислоти можуть бути прийнятною альтернативою фолієвій кислоті для полегшення окисного стресу, який спричиняє травми внаслідок запалення.

Метаболічний синдром (МС) — це сукупність патологічних метаболічних станів, які включають інсулінорезистентність, центральне або абдомінальне ожиріння, дисліпідемію та гіпертензію. Він уражає великі

групи населення в усьому світі, і його поширеність зростає в геометричній прогресії. Не існує конкретного механізму, який призводить до розвитку МС. Запропоновані гіпотези варіюються від вісцерального ожиріння як ключового фактора до збільшення синтезу VLDL і жирних кислот як основної причини МС. Численні фармацевтичні методи лікування широко доступні на ринку для лікування окремих компонентів МС. Взаємозв'язок між МС і добавками комплексу вітамінів групи В, зокрема фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂, є предметом дослідження в усьому світі. У декількох дослідженнях одержані дані, які свідчать про значний позитивний вплив добавок вітамінів на МС. Ці висновки слід мати на увазі під час розробки нових протоколів лікування в майбутньому [80].

Протягом кількох останніх років відновився інтерес до одноуглецевого метаболізму, опосередкованого фолієвою кислотою (Folate-Mediated One-Carbon Metabolism — FOCМ), у зв'язку з останніми даними, які вказують на неадекватність дієтичних мікроелементів. Харчовий дефіцит мікроелементів включає необхідні водорозчинні вітаміни В₉, В₁₂ і В₆. Важливо відзначити, що дефіцит цих вітамінів тісно пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями, судинними аномаліями, включно з активацією та дисфункцією ендотелію, захворюваннями міокарда (інфаркт міокарда й аномальне ремоделювання при застійній серцевій недостатності), гіпертензією, інсультом, раком, дефектами нервової трубки, епігенетичними аномаліями та ЦД 2-го типу (ЦД2) [81].

ЦД2 є багатофакторним полігенним захворюванням, яке можна охарактеризувати як хронічний метаболічно-ендокринний розлад, пов'язаний з резистентністю до інсуліну, відносною нестачею або дефіцитом інсуліну і, отже, гіперглікемією. У результаті глюкозотоксичний стан сприяє стресу RONS (reactive oxygen and nitrogen species — активних форм азоту/кисню) і хронічному запаленню. Важливо, що ЦД2 є незалежним фактором ризику макросудинних (прискорений атеросклероз і жорсткість судин) і мікросудинних ускладнень, що включають численні діабетопатії, такі як ретинопатія, нейропатія, нефропатія, васкулопатія — інтимопатія, острівцепатія, атеросклеропатія і діабетична когнопатія (когнітивна дисфункція), яка пов'язана з підвищеним ризиком розвитку вікових нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера з пізнім початком [81–84]. ЦД2 також асоціюється з підвищенням вмісту гомоцистеїну (Нсу) — гіпергомоцистеїнемією (ННсу) і, отже, пов'язаний з підвищеним окиснювально-відновним стресом, а також з порушенням FOCМ [85].

Нсу є незамінною (непротейногенною) сірковмісною амінокислотою та проміжним метаболічним продуктом, що утворюється з деметильованою незамінною амінокислотою метіоніну. Загальновідомо, що концентрації Нсу в плазмі обернено пропорційні концентраціям фолієвої кислоти, вітамінів В₁₂ і В₆. Крім того, зараз визнано, що ННсу має васкулотоксичну дію, нейротоксичну дію, пов'язану з нейрозапаленням, нейродегенерацією, прооксидацією, а також характе-

ризується проатерогенними/протромботичними ефектами [86–88]. ННсу відіграє важливу роль у виникненні окисного стресу з надлишковим утворенням RONS в ендотелії судин і багатьох системах органів.

Відомо, що FOCМ підтримує численні фізіологічні процеси. Вони включають біосинтез пуринів і тимідилату, гомеостаз амінокислот гліцину, серину й метіоніну, епігенетичну підтримку, а також забезпечення антиоксидантного захисту через дію глутатіону (GSH) проти RONS. Крім того, FOCМ також важливий для генерації енергії за допомогою утворення АТФ у мітохондріях. Фолієва кислота необхідна для FOCМ, що включає важливу мережу шляхів, залучених до перенесення та остаточного використання одноуглецевих одиниць. Ця мережа необхідна для біосинтезу ДНК, РНК, метаболізму амінокислот і реакцій метилювання. FOCМ включає мережу взаємопов'язаних фолієвозалежних метаболічних шляхів, відповідальних за взаємоперетворення серину й гліцину, синтез пурину й тимідилату *de novo*, синтез *de novo* і реметилювання гомоцистеїну до метіоніну, а також забезпечує антиоксидантний захист через виробництво GSH через шлях транссульфурації [81].

Зараз вивчається роль порушення FOCМ у розвитку цукрового діабету 2-го типу, хвороби Альцгеймера й довгострокових/постгострих наслідків SARS-CoV-2 (PASC). Важливо, що підвищений Нсу можна вважати біомаркером порушення FOCМ, що призводить до посилення окиснювально-відновного стресу. Отже, гіпергомоцистеїнемія пов'язана з порушенням FOCМ у кожному з наведених вище клінічних захворювань [89].

Метіонін і тетрагідрофолат отримують переважно з їжею для забезпечення циклів метіоніну й фолієвої кислоти, а фермент метіонінсинтаза і його важливий кофактор вітамін В₁₂ посідають центральне місце у взаємозв'язаних циклах фолієвої кислоти й метіоніну [90].

Результати епідеміологічних досліджень показують, що нижчі рівні гомоцистеїну в сироватці пов'язані з нижчою частотою серцево-судинних захворювань. Численні рандомізовані контрольовані дослідження вивчали ефективність зниження рівня гомоцистеїну за допомогою добавок фолієвої кислоти й активного метаболіту 5-метилтетрагідрофолату щодо ризику серцево-судинних захворювань. Активна форма фолієвої кислоти відновлює функцію ендотелію і сприяє зниженню загальних ризиків ССЗ [81].

Фолієва кислота і вітамін В₁₂ є важливими мікроелементами, необхідними під час вагітності. Вони беруть участь у метилюванні ДНК, біосинтезі нуклеїнових кислот і білків, необхідних для реплікації клітин і росту плода. Добавки фолієвої кислоти широко рекомендуються жінкам репродуктивного віку до і під час ранньої вагітності для запобігання дефектам нервової трубки, що формується. Проспективне когортне дослідження в Сполучених Штатах виявило, що більш високе споживання фолієвої кислоти до вагітності асоціюється з меншим ризиком гестаційного цукрового діабету [91].

Фолієва кислота і кобаламін (вітамін В₁₂), які беруть участь в одноуглецевому метаболізмі, є важливими вихідними речовинами для біосинтезу нуклеотидів

і амінокислот. Дефіцит фолієвої кислоти і вітаміну B_{12} у загальній популяції пов'язаний з анемією і порушеними когнітивними функціями з додатковим ризиком нервових дефектів, ССЗ і діабету. Попередні дослідження показали, що концентрація циркулюючої фолієвої кислоти значно нижча в пацієнтів з діабетом 2-го типу порівняно зі здоровими людьми. Дані, одержані в когортному дослідженні 8067 пацієнтів із ЦД2, свідчать про нелінійний зв'язок рівнів фолієвої кислоти і вітаміну B_{12} у сироватці крові з ризиком смерті від ССЗ. Показано, що низькі рівні фолієвої кислоти були пов'язані зі значно вищим ризиком смерті від ССЗ серед осіб із ЦД2 [92].

Результати дослідження вказують на важливість підтримки помірних рівнів сироваткової фолієвої кислоти і вітаміну B_{12} у зниженні ризику смерті від серцево-судинних захворювань серед дорослих із цукровим діабетом 2-го типу.

У великому проспективному когортному дослідженні протягом 30-річного спостереження споживання фолієвої кислоти (включало як дієтичні, так і додаткові ресурси) було пов'язане з оберненою залежністю із захворюваністю на діабет серед дорослих і в корейських і японських жінок [93]. Імовірно, цей зворотний зв'язок принаймні частково пояснюється асоціацією шляхів фолієвої кислоти з чутливістю до інсуліну або запаленням. Ці висновки підтверджуються попереднім дослідженням, яке продемонструвало, що споживання фолієвої кислоти з їжею і рівень фолієвої кислоти в сироватці крові були нижчими в пацієнтів з ЦД2, ніж у здорових контрольних суб'єктів. У поточному дослідженні ЦД встановлювали за рівнями глюкози в плазмі, пероральними тестами на толерантність до глюкози, концентраціями HbA_{1c} і прийомом протидіабетичних препаратів протягом 30 років. Крім того, вивчали зв'язок між споживанням фолієвої кислоти і маркерами інсулінорезистентності в крові й системним запаленням для дослідження основних механізмів її дії. На відміну від фолієвої кислоти переважна більшість цієї когорти не відчувала недостатності вітамінів B_6 і B_{12} , і переваги цих двох вітамінів групи В щодо ризику діабету були не такими вираженими, як фолату [94].

Позитивну асоціацію фолієвої кислоти з ризиком діабету, виявлену в цьому дослідженні, можна пояснити зворотним зв'язком з Нсу крові, підвищений рівень якого причинно пов'язаний із розвитком ЦД2. Повідомлялося, що дефіцит фолієвої кислоти серйозно перешкоджає біосинтезу й секреції інсуліну в β -клітинах підшлункової залози й порушує толерантність до глюкози в щурів зі спонтанною гіпертензією [95]. Пренатальне введення високих доз фолієвої кислоти зменшує гіперглікемію, спричинену гестаційною дієтою з високим вмістом жиру й сахарози в потомства щурів.

Повідомлялося також, що харчові добавки з високими дозами фолієвої кислоти поліпшують інсулінорезистентність у щурів з метаболічним синдромом і в мишей на високожировій дієті. Рандомізовані клінічні випробування показали, що прийом фолієвої кислоти був пов'язаний зі значним зниженням рівня циркулюючого інсуліну і С-реактивного білка. Крім того, було

виявлено, що добавки фолієвої кислоти зменшують окиснювальний стрес [93], поліпшують ендотеліальну дисфункцію і модулюють метилювання ДНК генів, пов'язаних з передачею сигналів інсуліну, що може знижувати ризик діабету [94].

Отже, був встановлений зв'язок між споживанням фолієвої кислоти й маркерами Нсу, інсулінорезистентності, системного запалення, і виявлено, що споживання фолату значною мірою пов'язане з нижчими рівнями Нсу, інсуліну і С-реактивного білка. Результати цього тривалого когортного дослідження свідчать про те, що молоді дорослі з високим споживанням фолієвої кислоти мають меншу ймовірність розвитку діабету, можливо, через механізми, пов'язані з рівнем Нсу, інсулінорезистентністю й системним запаленням.

Ін'єкція 5-МТНФ (3 мкг/кг маси тіла щура) поліпшувала функцію нирок і послаблювала окиснювальний стрес із відновленням глутатіону й зменшенням перекисного окиснення ліпідів у нирках. 5-МТНФ активував фактор транскрипції Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) і підвищував у нирках експресію ферментів, що синтезують глутатіон, супероксиддисмутази-1 (СОД) і гемоксигенази-1. Інкубація клітин з 5-МТНФ зменшувала пошкодження клітин і збільшувала експресію антиоксидантних ферментів і рівень внутрішньоклітинного глутатіону.

Це дослідження продемонструвало, що ін'єкція низької дози біологічно активної форми фолієвої кислоти (5-МТНФ) може послабити окиснювальний стрес і поліпшити функцію нирок у щурів з ішемічно-реперфузійним гострим пошкодженням нирок. Антиоксидантний ефект фолієвої кислоти частково опосередкований активацією Nrf2, підвищенням експресії антиоксидантних ферментів і відновленням рівня глутатіону в нирках. Результати цього дослідження можуть започаткувати новий підхід щодо використання добавок з мікроелементами проти окисного стресу й окреслити їх вплив на поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із захворюваннями нирок [96].

Атеросклероз — хронічне запальне захворювання, що призводить до ішемії тканин [82–84]. Як біологічно активна форма фолієвої кислоти, L-5-метилтетрагідрофолат (L-5-МТНФ) може поліпшувати функцію ендотелію. У наступному дослідженні 72 самці щурів лінії Вістар розподілили на групи: контроль, атеросклероз (дієта з високим вмістом жиру — HFD), фолієва кислота (HFD + 3 мг/кг фолієвої кислоти), низька доза L-5-МТНФ (HFD + 3 мг/кг L-5-МТНФ), висока доза L-5-МТНФ (HFD + 10 мг/кг L-5-МТНФ). Через 13 тижнів у щурів розвивався атеросклероз, дисліпідемія та серйозні ураження аорти. Використання високих доз L-5-МТНФ підвищувало концентрацію фолієвої кислоти в сироватці крові, знижувало рівні гомоцистеїну, поліпшувало ліпідний профіль сироватки, посилювало експресію NO і NOS, посилювало активність і антиоксидантні властивості глутатіонпероксидази, знижувало концентрацію MDA, рівні мРНК *Olr1* і *RelA* у тканинах аорти, а також експресію факторів запалення, TNF- α , IL-6, IL-1 β . Уміст факторів, що пошкоджують ендотеліальні клітини — ET -1 і sICAM-1, також був знижений. Крім того,

підвищувалась антиоксидантна активність сироваткової СОД. Отже, L-5-MTHF справляє очевидний протизапальний і антиоксидантний вплив на хворі кровоносні судини. Лікування L-5-MTHF може послаблювати атеросклероз у щурів і зменшувати частоту уражень аорти. Антиатеросклеротичний механізм може бути пов'язаний зі зниженням експресії генів *Olr1* і *RelA* [97].

Висновки

Цитрусові багаті поліфенолами, і їх використання вже давно пов'язане з поліпшенням здоров'я людини при гіперліпемії, порушеннях імунної реакції, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності. Бергамот відрізняється від інших цитрусових унікальним профілем флавоноїдів і глікозидів, наявних у його соку (неоеріоцитрин, неогесперидин, нарингін, рутин, неодесмін, роїфолін, понцирин та ін.). Дослідження показали, що флавоноїдна фракція бергамоту здатна знижувати рівень ліпідів у сироватці крові, поліпшуючи перебіг атеросклерозу за рахунок модулювання ферментативної активності, антиоксидантних, протизапальних механізмів, інгібування активації та проліферації моноцитів. Дисліпідемія є важливим фактором ризику розвитку атеросклерозу й ішемічної хвороби серця. Клінічні дослідження гіполіпідемічних властивостей бергамоту показують, що отримані з бергамоту поліфеноли (500–1500 мг/день) здатні знижувати рівень LDL-C, тригліцеридів, non-HDL-C, малонового діальдегіду, інсуліну в плазмі натще, лептину, співвідношення лептину/адипонектину, hs-CRP і TNF- α залежно від дози, яка визначається ступенем очищення екстракту. Використання бергамоту з низькими дозами статинів привело до поліпшення ліпідного профілю, що свідчить про синергічний ефект між статинами й бергамотом. Дієтичні поліфеноли, зокрема флавоноїди, мають низку важливих біологічних функцій, включно із захистом від атеросклерозу, окиснювального стресу й дегенеративних захворювань. Більшість біологічних функцій флавоноїдів бергамоту пов'язані з їхніми антиоксидантними властивостями, що обґрунтовує оптимальне використання флавоноїдів як альтернативних засобів для лікування гіперліпідемії та серцево-судинних ускладнень.

Фолієва кислота (вітамін B₉) є добре відомою антиоксидантною сполукою, у якій біологічно активні похідні цього вітаміну, форми тетрагідрофолату, мають значно вищу антиоксидантну активність. Однак ефективність ферментативного перетворення фолієвої кислоти в її активні форми в людей дуже низька. Цей вітамін відіграє суттєву роль у вуглецевому метаболізмі, синтезі нуклеїнових кислот і метилюванні ДНК. Крім того, він діє як кофактор і косубстрат у багатьох реакціях. Відзначений значний позитивний вплив добавок МТНФ (5-метилтетрагідрофолат) на цукровий діабет 2-го типу й діабетопатії, метаболічний синдром, хворобу Альцгеймера й довгострокові наслідки SARS-CoV-2. Окремо слід відзначити ефективність зниження рівня гомоцистеїну за допомогою добавок фолієвої кислоти й активного метаболіту МТНФ для відновлення функції ендотелію і зниження ризику серцево-судинних захворювань.

Отже, використання цих сполук як окремо, так і в комбінації з іншими ліпідознижуючими препаратами є перспективною стратегією для лікування багатьох тяжких захворювань.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Внесок авторів у підготовку статті. Тронько М.Д. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Соколова Л.К. і Пушкарьов В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

Список літератури

1. Nauman M.C., Johnson J.J. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr. Food Nutr. Metab.* 2019. Vol. 6. № 2. P. 10. 15761/IFNM.1000249. doi: 10.15761/IFNM.1000249. PMID: 31057945; PMCID: PMC6497409.
2. Cicero A.F.G., Fogacci F., Stoian A.P. et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021. Vol. 23. № 10. P. 57. doi: 10.1007/s11883-021-00955-y. PMID: 34345932; PMCID: PMC8332568.
3. Formisano C., Rigano D., Lopatriello A. et al. Detailed Phytochemical Characterization of Bergamot Polyphenolic Fraction (BPF) by UPLC-DAD-MS and LC-NMR. *J. Agric. Food Chem.* 2019. Vol. 67. № 11. P. 3159-3167. doi: 10.1021/acs.jafc.8b06591. PMID: 30807134.
4. Gliozzi M., Walker R., Muscoli S. et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 170. № 2. P. 140-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.125. PMID: 24239156.
5. Carresi C., Gliozzi M., Musolino V. et al. The Effect of Natural Antioxidants in the Development of Metabolic Syndrome: Focus on Bergamot Polyphenolic Fraction. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1504. doi: 10.3390/nu12051504. PMID: 32455840; PMCID: PMC7284500.
6. Musolino V., Gliozzi M., Scarano F. et al. Bergamot Polyphenols Improve Dyslipidemia and Pathophysiological Features in a Mouse Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. № 1. P. 2565. doi: 10.1038/s41598-020-59485-3. PMID: 32054943; PMCID: PMC7018973.
7. Musolino V., Gliozzi M., Nucera S. et al. The effect of bergamot polyphenolic fraction on lipid transfer protein system and vascular oxidative stress in a rat model of hyperlipidemia. *Lipids Health Dis.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 115. doi: 10.1186/s12944-019-1061-0. PMID: 31101130; PMCID: PMC6525455.
8. Mollace V., Scicchitano M., Paone S. et al. Hypoglycemic and Hypolipemic Effects of a New Lecithin Formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2019. Vol. 19. № 2. P. 136-143. doi: 10.2174/1871530319666181203151513. PMID: 30501605.

9. Clifton P.M., Keogh J.B. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 27. № 12. P. 1060-1080. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.010. PMID: 29174025.
10. Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 11. P. 1618. doi: 10.3390/nu10111618. PMID: 30400131; PMCID: PMC6266803.
11. Brglez Mojzer E., Knez Hrnčič M., Škerget M., Knez Ž., Bren U. Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. *Molecules.* 2016. Vol. 21. № 7. P. 901. doi: 10.3390/molecules21070901. PMID: 27409600; PMCID: PMC6273793.
12. Dudnik A., Gaspar P., Neves A.R., Forster J. Engineering of Microbial Cell Factories for the Production of Plant Polyphenols with Health-Beneficial Properties. *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24. № 19. P. 2208-2225. doi: 10.2174/1381612824666180515152049. PMID: 29766793.
13. Maiuolo J., Carresi C., Gliozzi M. et al. Effects of Bergamot Polyphenols on Mitochondrial Dysfunction and Sarcoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 7. P. 2476. doi: 10.3390/nu13072476. PMID: 34371986; PMCID: PMC8308586.
14. Gattuso G., Barreca D., Gargiulli C., Leuzzi U., Caristi C. Flavonoid composition of Citrus juices. *Molecules.* 2007. Vol. 12. № 8. P. 1641-73. doi: 10.3390/12081641. PMID: 17960080; PMCID: PMC6149096.
15. Truzzi F., Tibaldi C., Zhang Y., Dinelli G., D'Amen E. An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS). *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. № 11. P. 5514. doi: 10.3390/ijms22115514. PMID: 34073709; PMCID: PMC8197262.
16. Ávila-Gálvez M.Á., Giménez-Bastida J.A., González-Sarrías A., Espín J.C. New Insights into the Metabolism of the Flavanones Eriocitrin and Hesperidin: A Comparative Human Pharmacokinetic Study. *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10. № 3. P. 435. doi: 10.3390/antiox10030435. PMID: 33799874; PMCID: PMC8000041.
17. Abbasi J. New Cholesterol Guidelines Personalize Risk and Add Treatments. *JAMA.* 2019. Vol. 321. № 8. P. 731-732. doi: 10.1001/jama.2018.21019. PMID: 30725107.
18. Di Donna L., De Luca G., Mazzotti F. et al. Statin-like principles of bergamot fruit (*Citrus bergamia*): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides. *J. Nat. Prod.* 2009. Vol. 72. № 7. P. 1352-4. doi: 10.1021/np900096w. PMID: 19572741.
19. Ferlazzo N., Cirmi S., Calapai G., Ventura-Spagnolo E., Gangemi S., Navarra M. Anti-Inflammatory Activity of Citrus bergamia Derivatives: Where Do We Stand? *Molecules.* 2016. Vol. 21. № 10. P. 1273. doi: 10.3390/molecules21101273. PMID: 27669206; PMCID: PMC6274179.
20. Lamiquiz-Moneo I., Giné-González J., Alisente S. et al. Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 60. № 18. P. 3133-3143. doi: 10.1080/10408398.2019.1677554. PMID: 31670973.
21. Mollace V., Ragusa S., Sacco I. et al. The protective effect of bergamot oil extract on leucine-like oxyLDL receptor-1 expression in balloon injury-related neointima formation. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 13. № 2. P. 120-9. doi: 10.1177/1074248407313821. PMID: 18413898.
22. Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D. et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69. № 11. P. 1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036. PMID: 28302290.
23. Guglielmi V., Bellia A., Pecchioli S. et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 263. P. 36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018. PMID: 28599257.
24. Banach M., Patti A.M., Giglio R.V. et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72. № 1. P. 96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040. PMID: 29957236.
25. Cai Y., Xing G., Shen T., Zhang S., Rao J., Shi R. Effects of 12-week supplementation of Citrus bergamia extracts-based formulation CitriCholes on cholesterol and body weight in older adults with dyslipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. № 1. P. 251. doi: 10.1186/s12944-017-0640-1. PMID: 29273027; PMCID: PMC5741859.
26. Mollace V., Sacco I., Janda E. et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia.* 2011. Vol. 82. № 3. P. 309-16. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014. PMID: 21056640.
27. Toth P.P., Patti A.M., Nikolic D. et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 6. P. 299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299. PMID: 26779019; PMCID: PMC4702027.
28. Di Donna L., Iacopetta D., Cappello A.R. et al. Hypocholesterolaemic activity of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl flavanones enriched fraction from bergamot fruit (*Citrus bergamia*): 'In vivo' studies. *J. Funct. Foods.* 2014. Vol. 7. P. 558-68. doi: 10.1016/j.jff.2013.12.029.
29. Campolongo G., Valentina Riccioni C., Raparelli V. et al. The combination of nutraceutical and simvastatin enhances the effect of simvastatin alone in normalising lipid profile without side effects in patients with ischemic heart disease. *I. J. C. Metab. Endocr.* 2016. Vol. 11. P. 3-6. doi: 10.1016/j.ijcme.2016.03.001.
30. Musolino V., Gliozzi M., Carresi C. et al. Lipid-lowering effect of bergamot polyphenolic fraction: role of pancreatic cholesterol ester hydrolase. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2017. Vol. 31. № 4. P. 1087-1093. PMID: 29254319.
31. Zhou Q., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins. *Basic research and clinical perspectives. Circ. J.* 2010. Vol. 74. № 5. P. 818-26. doi: 10.1253/circj.cj-10-0110. PMID: 20424337; PMCID: PMC3807085.
32. Huang Y., Tocco R., Nauman M.C., Haughan M.A., Johnson J.J. Defining the Cholesterol Lowering Mechanism of Bergamot (*Citrus bergamia*) Extract in HepG2 and Caco-2 Cells. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 9. P. 3156. doi: 10.3390/nu13093156. PMID: 34579033; PMCID: PMC8469228.
33. Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Тронько Н.Д. Роль АМРК и mTOR в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина (Обзор литературы). *Проблеми ендокринної патології.* 2016. № 3. С. 77-90.
34. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. *Киев: Медкнига, 2018.* 264 с.
35. Lo Furno D., Graziano A.C., Avola R. et al. A Citrus bergamia Extract Decreases Adipogenesis and Increases Lipolysis by Modulating PPAR Levels in Mesenchymal Stem Cells from Hu-

- man Adipose Tissue. *PPAR Res.* 2016. Vol. 2016. P. 4563815. doi: 10.1155/2016/4563815. PMID: 27403151; PMCID: PMC4926019.
36. Jia S., Hu Y., Zhang W. et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of neohesperidin derived from *Citrus aurantium L.* in diabetic KK-A(y) mice. *Food Funct.* 2015. Vol. 6. № 3. P. 878-86. doi: 10.1039/c4fo00993b. PMID: 25620042.
37. Kobayashi S. The Effect of Polyphenols on Hypercholesterolemia through Inhibiting the Transport and Expression of Niemann-Pick C1-Like 1. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 19. P. 4939. doi: 10.3390/ijms20194939. PMID: 31590417; PMCID: PMC6801711.
38. Ballistreri G., Amenta M., Fabroni S. et al. Evaluation of lipid and cholesterol-lowering effect of bioflavonoids from bergamot extract. *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35. № 23. P. 5378-5383. doi: 10.1080/14786419.2020.1768085. PMID: 32441543.
39. Capomolla A.S., Janda E., Paone S. et al. Atherogenic Index Reduction and Weight Loss in Metabolic Syndrome Patients Treated with A Novel Pectin-Enriched Formulation of Bergamot Polyphenols. *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 6. P. 1271. doi: 10.3390/nu11061271. PMID: 31167512; PMCID: PMC6627641.
40. Maiuolo J., Bava I., Carresi C. et al. The Effects of Bergamot Polyphenolic Fraction, *Cynara cardunculus*, and *Olea europea L.* Extract on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 7. P. 2158. doi: 10.3390/nu13072158. PMID: 34201904; PMCID: PMC8308299.
41. Algieri C., Bernardini C., Oppedisano F. et al. Mitochondria Bioenergetic Functions and Cell Metabolism Are Modulated by the Bergamot Polyphenolic Fraction. *Cells.* 2022. Vol. 11. № 9. P. 1401. doi: 10.3390/cells11091401. PMID: 35563707; PMCID: PMC9099917.
42. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E., Brunetti A., Indolfi C., Foti D.P. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018. Vol. 9. P. 2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002. PMID: 29387042; PMCID: PMC5776102.
43. Adegate E., Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy. *Heart Fail. Rev.* 2014. Vol. 19. № 1. P. 15-23. doi: 10.1007/s10741-013-9388-5. PMID: 23467937.
44. Ljubkovic M., Gressette M., Bulat C. et al. Disturbed Fatty Acid Oxidation, Endoplasmic Reticulum Stress, and Apoptosis in Left Ventricle of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019. Vol. 68. № 10. P. 1924-1933. doi: 10.2337/db19-0423. PMID: 31391173.
45. Lopresti A.L. Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies. *Adv. Nutr.* 2020. Vol. 11. № 3. P. 559-575. doi: 10.1093/advances/nmz136. PMID: 31942924; PMCID: PMC7231600.
46. Gliozzi M., Scarano F., Musolino V. et al. Paradoxical effect of fat diet in matrix metalloproteinases induced mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2021. Vol. 22. № 4. P. 268-278. doi: 10.2459/JCM.000000000001046. PMID: 33633042.
47. Perna S., Spadaccini D., Botteri L. et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Sci. Nutr.* 2019. Vol. 7. № 2. P. 369-384. doi: 10.1002/fsn3.903. PMID: 30847114; PMCID: PMC6392855.
48. Olas B. Honey and Its Phenolic Compounds as an Effective Natural Medicine for Cardiovascular Diseases in Humans? *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 2. P. 283. doi: 10.3390/nu12020283. PMID: 31973186; PMCID: PMC7070389.
49. Musolino V., Gliozzi M., Bombardelli E. et al. The synergistic effect of *Citrus bergamia* and *Cynara cardunculus* extracts on vascular inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Tradit. Complement. Med.* 2020. Vol. 10. № 3. P. 268-274. doi: 10.1016/j.jtcm.2020.02.004. PMID: 32670822; PMCID: PMC7340872.
50. Carresi C., Scicchitano M., Scarano F. et al. The Potential Properties of Natural Compounds in Cardiac Stem Cell Activation: Their Role in Myocardial Regeneration. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 1. P. 275. doi: 10.3390/nu13010275. PMID: 33477916; PMCID: PMC7833367.
51. Dos Reis Padilha G., Sanches Machado d'Almeida K., Ronchi Spillere S., Corrêa Souza G. Dietary Patterns in Secondary Prevention of Heart Failure: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 7. P. 828. doi: 10.3390/nu10070828. PMID: 29949894; PMCID: PMC6073256.
52. Iacobellis G., Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition.* 2019. Vol. 59. P. 1-6. doi: 10.1016/j.nut.2018.07.002. PMID: 30415157.
53. Karimi M., Pavlov V.I., Ziegler O. et al. Robust effect of metabolic syndrome on major metabolic pathways in the myocardium. *PLoS One.* 2019. Vol. 14. № 12. P. e0225857. doi: 10.1371/journal.pone.0225857. PMID: 31790488; PMCID: PMC6886832.
54. Okoshi K., Cezar M.D.M., Polin M.A.M. et al. Influence of intermittent fasting on myocardial infarction-induced cardiac remodeling. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 126. doi: 10.1186/s12872-019-1113-4. PMID: 31138145; PMCID: PMC6540428.
55. Dadson K., Hauck L., Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin. Sci. (Lond).* 2017. Vol. 131. № 13. P. 1375-1392. doi: 10.1042/CS20160170. PMID: 28645928.
56. Mare R., Mazza E., Ferro Y. et al. A new breakfast brioche containing bergamot fiber prevents insulin and glucose increase in healthy volunteers: a pilot study. *Minerva Endocrinol. (Torino).* 2021. Vol. 46. № 2. P. 214-225. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03243-5. PMID: 32969628.
57. Mollace V., Rosano G.M.C., Anker S.D. et al. Pathophysiological Basis for Nutraceutical Supplementation in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 1. P. 257. doi: 10.3390/nu13010257. PMID: 33477388; PMCID: PMC7829856.
58. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress and NLRP3 Inflammasomes in the Development of Atherosclerosis. *Cytol. Genet.* 2021. Vol. 55. № 4. P. 331-339. doi: 10.3103/S0095452721040113.
59. Gliozzi M., Scarano F., Musolino V. et al. Role of TSPO/VDAC1 Upregulation and Matrix Metalloproteinase-2 Localization in the Dysfunctional Myocardium of Hyperglycaemic Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 20. P. 7432. doi: 10.3390/ijms21207432. PMID: 33050121; PMCID: PMC7587933.
60. Seo C.S., Shin H.K. Quality assessment of traditional herbal formula, Hyeonggaeyeongyo-tang through simultaneous determination of twenty marker components by HPLC-PDA and LC-MS/MS. *Saudi Pharm. J.* 2020. Vol. 28. № 4. P. 427-439. doi: 10.1016/j.jsps.2020.02.003. PMID: 32273801; PMCID: PMC7132628.
61. Wu J., Huang G., Li Y., Li X. Flavonoids from *Aurantii Fructus Immaturus* and *Aurantii Fructus*: promising phytomedicines for the treatment of liver diseases. *Chin. Med.* 2020. Vol. 15. P. 89. doi: 10.1186/s13020-020-00371-5. PMID: 32863858; PMCID: PMC7449045.

62. Shangguan W.J., Zhang Y.H., Li Z.C., Tang L.M., Shao J., Li H. Naringin inhibits vascular endothelial cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondrial mediated pathways and promotes intraosseous angiogenesis in ovariectomized rats. *Int. J. Mol. Med.* 2017. Vol. 40. № 6. P. 1741-1749. doi: 10.3892/ijmm.2017.3160. PMID: 29039439; PMCID: PMC5716435.
63. Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Пушкарьов В.В., Тронько Н.Д. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF-κB (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології.* 2017. № 2. С. 64-76. doi:10.21856/j-PEP.2017.2.10.
64. Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И., Тронько Н.Д. Диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе. *Обзор литературы. Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. Т. 13. № 7. С. 486-498.
65. Chanet A., Milenkovic D., Claude S. et al. Flavanone metabolites decrease monocyte adhesion to TNF-α-activated endothelial cells by modulating expression of atherosclerosis-related genes. *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 110. № 4. P. 587-98. doi: 10.1017/S0007114512005454. PMID: 23332102.
66. Giménez-Bastida J.A., González-Sarrías A., Vallejo F., Espín J.C., Tomás-Barberán F.A. Hesperetin and its sulfate and glucuronide metabolites inhibit TNF-α induced human aortic endothelial cell migration and decrease plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. *Food Funct.* 2016. Vol. 7. № 1. P. 118-26. doi: 10.1039/c5fo00771b. PMID: 26456097.
67. Maiuolo J., Gliozzi M., Carresi C. et al. Nutraceuticals and Cancer: Potential for Natural Polyphenols. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 11. P. 3834. doi: 10.3390/nu13113834. PMID: 34836091; PMCID: PMC8619660.
68. Ilari S., Lauro F., Giancotti L.A. et al. The Protective Effect of Bergamot Polyphenolic Fraction (BPF) on Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. Vol. 14. № 10. P. 975. doi: 10.3390/ph14100975. PMID: 34681199; PMCID: PMC8540578.
69. Bruno A., Pandolfo G., Crucitti M., Cedro C., Zoccali R.A., Muscatello M.R.A. Bergamot Polyphenolic Fraction Supplementation Improves Cognitive Functioning in Schizophrenia: Data From an 8-Week, Open-Label Pilot Study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 37. № 4. P. 468-471. doi: 10.1097/JCP.0000000000000730. PMID: 28591067.
70. Zhou M., Liu Y., Cao J. et al. Bergamottin, a bioactive component of bergamot, inhibits SARS-CoV-2 infection in golden Syrian hamsters. *Antiviral. Res.* 2022. Vol. 204. P. 105365. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105365. PMID: 35732228; PMCID: PMC9212731.
71. Zheng Y., Wang Y., Luo D. et al. Effect of Bergamot and Laoxianghuang Polysaccharides on Gut Microbiota Derived from Patients with Hyperlipidemia: An Integrative Analysis of Microbiome and Metabolome during In Vitro Fermentation. *Foods.* 2022. Vol. 11. № 14. P. 2039. doi: 10.3390/foods11142039. PMCID: PMC9323038.
72. Osadnik T., Golawski M., Lewandowski P. et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol. Res.* 2022. Vol. 183. P. 106402. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106402. PMID: 35988871.
73. Arnaboldi L., Corsini A., Bellosta S. Artichoke and bergamot extracts: a new opportunity for the management of dyslipidemia and related risk factors. *Minerva Med.* 2022. Vol. 113. № 1. P. 141-157. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07950-7. PMID: 35313442.
74. Riva A., Petrangolini G., Allegrini P. et al. Artichoke and Bergamot Phytosome Alliance: A Randomized Double Blind Clinical Trial in Mild Hypercholesterolemia. *Nutrients.* 2021. Vol. 14. № 1. P. 108. doi: 10.3390/nu14010108. PMID: 35010984; PMCID: PMC8746931.
75. Mollace R., Macrì R., Tavernese A. et al. Comparative Effect of Bergamot Polyphenolic Fraction and Red Yeast Rice Extract in Rats Fed a Hyperlipidemic Diet: Role of Antioxidant Properties and PCSK9 Expression. *Nutrients.* 2022. Vol. 14. № 3. P. 477. doi: 10.3390/nu14030477. PMID: 35276836; PMCID: PMC8840352.
76. Lee J.E., Willett W.C., Fuchs C.S. et al. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 93. № 4. P. 817-25. doi: 10.3945/ajcn.110.007781. PMID: 21270374; PMCID: PMC3057549.
77. Pfeiffer C.M., Sternberg M.R., Fazili Z. et al. Unmetabolized folic acid is detected in nearly all serum samples from US children, adolescents, and adults. *J. Nutr.* 2015. Vol. 145. № 3. P. 520-31. doi: 10.3945/jn.114.201210. PMID: 25733468; PMCID: PMC4336532.
78. Pathikkal A., Puthusseri B., Divya P., Rudrappa S., Chauhan V.S. Folate derivatives, 5-methyltetrahydrofolate and 10-formyltetrahydrofolate, protect BEAS-2B cells from high glucose-induced oxidative stress and inflammation. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2022. Vol. 58. № 5. P. 419-428. doi: 10.1007/s11626-022-00691-w. PMID: 35678985; PMCID: PMC9179225.
79. Bailey S.W., Ayling J.E. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 36. P. 15424-9. doi: 10.1073/pnas.0902072106. PMID: 19706381; PMCID: PMC2730961.
80. Ashok T., Puttam H., Tarnate V.C.A. et al. Role of Vitamin B₁₂ and Folate in Metabolic Syndrome. *Cureus.* 2021. Vol. 13. № 10. P. e18521. doi: 10.7759/cureus.18521. PMID: 34754676; PMCID: PMC8569690.
81. Hayden M.R., Tyagi S.C. Impaired Folate-Mediated One-Carbon Metabolism in Type 2 Diabetes, Late-Onset Alzheimer's Disease and Long COVID. *Medicina (Kaunas).* 2021. Vol. 58. № 1. P. 16. doi: 10.3390/medicina58010016. PMID: 35056324; PMCID: PMC8779539.
82. Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Ковзун Е.И., Пушкарев В.В., Тронько Н.Д. Диабет и атеросклероз. Эпигенетические механизмы патогенеза. *Український кардіологічний журнал.* 2017. № 6. С. 104-117.
83. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Tronko N.D. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. *Endokrynologia.* 2017. Vol. 22. № 2. P. 127-138.
84. Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И., Тронько Н.Д. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Роль метформина в патогенезе и лечении когнитивной дисфункции. *Проблеми ендокринної патології.* 2018. № 2. С. 75-92.
85. Mursleen M.T., Riaz S. Implication of homocysteine in diabetes and impact of folate and vitamin B₁₂ in diabetic population. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017. Vol. 11. Suppl. 1. P. S141-S146. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.023. PMID: 28024829.
86. Crapser J.D., Spangenberg E.E., Barahona R.A., Arreola M.A., Hohsfield L.A., Green K.N. Microglia facilitate loss of perineuronal nets in the Alzheimer's disease brain. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 58. P. 102919. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102919. PMID: 32745992; PMCID: PMC7399129.
87. Ponti G., Ruini C., Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 143. P. 109859. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109859. PMID: 32464494; PMCID: PMC7240252.

88. Ibrahimagić O.Ć., Smajlović D., Dostović Z., Vidović M., Turković E., Kunić S. Comment on an article: Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med. Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 110107. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110107. PMID: 32721803; PMCID: PMC7361037.
89. Rehman T., Shabbir M.A., Inam-Ur-Raheem M. et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 8. № 9. P. 4696-4707. doi: 10.1002/fsn3.1818. PMID: 32994931; PMCID: PMC7500767.
90. Ducker G.S., Rabinowitz J.D. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell. Metab.* 2017. Vol. 25. № 1. P. 27-42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009. PMID: 27641100; PMCID: PMC5353360.
91. Li S., Tian X., Wang Y. et al. Associations of Maternal rs1801131 Genotype in MTHFR and Serum Folate and Vitamin B₁₂ with Gestational Diabetes Mellitus in Chinese Pregnant Women. *Nutrients*. 2022. Vol. 14. № 6. P. 1169. doi: 10.3390/nu14061169. PMID: 35334827; PMCID: PMC8954918.
92. Liu Y., Geng T., Wan Z. et al. Associations of Serum Folate and Vitamin B₁₂ Levels With Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw. Open*. 2022. Vol. 5. № 1. P. e2146124. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46124. Erratum in: *JAMA Netw. Open*. 2022. Vol. 5. № 3. P. e224936. PMID: 35099545; PMCID: PMC8804919.
93. Eshak E.S., Iso H., Muraki I., Tamakoshi A. Among the water-soluble vitamins, dietary intakes of vitamins C, B₂ and folate are associated with the reduced risk of diabetes in Japanese women but not men. *Br. J. Nutr.* 2019. Vol. 121. № 12. P. 1357-1364. doi: 10.1017/S000711451900062X. PMID: 30890201.
94. Zhu J., Chen C., Lu L., Yang K., Reis J., He K. Intakes of Folate, Vitamin B₆ and Vitamin B₁₂ in Relation to Diabetes Incidence Among American Young Adults: A 30-Year Follow-up Study. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. № 10. P. 2426-2434. doi: 10.2337/dc20-0828. PMID: 32737139; PMCID: PMC7510025.
95. Zhao J.V., Schooling C.M., Zhao J.X. The effects of folate supplementation on glucose metabolism and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Epidemiol.* 2018. Vol. 28. № 4. P. 249-257. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.02.001. PMID: 29501221.
96. Wijerathne C.U.B., Au-Yeung K.K.W., Siow Y.L. 5-Methyltetrahydrofolate Attenuates Oxidative Stress and Improves Kidney Function in Acute Kidney Injury through Activation of Nrf2 and Antioxidant Defense. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11. № 6. P. 1046. doi: 10.3390/antiox11061046. PMID: 35739943; PMCID: PMC9219715.
97. Wu H., Zhang Z., Wang Y. et al. Investigation into the Properties of L-5-Methyltetrahydrofolate and Seal Oil as a Potential Atherosclerosis Intervention in Rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2022. Vol. 68. № 2. P. 87-96. doi: 10.3177/jnsv.68.87. PMID: 35491209.

Отримано/Received 22.11.2022

Рецензовано/Revised 01.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2022 ■

Information about authors

Sokolova L.K., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>
 Pushkarev V.M., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>
 Tronko M.D., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine".

Autors' contribution. Tronko M.D. — the idea of work and advice when editing an article; Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — analysis of literature sources and text writing.

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

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

Treatment of hyperlipidemia and other metabolic disorders with bioactive preparations of bergamot and folates

Abstract. Citrus fruits are rich in polyphenols, and their use has long been associated with improving human health in hyperlipidemia, immune response disorders, coronary heart disease, and heart failure. Bergamot differs from other citrus fruits in the unique profile of flavonoids and glycosides present in its juice. It was shown that the flavonoid fraction of bergamot can reduce the level of lipids in the blood serum, improving the course of atherosclerosis due to the modulation of enzymatic activity, antioxidant, anti-inflammatory mechanisms, inhibition of activation and proliferation of monocytes. Clinical studies of the hypolipidemic properties of bergamot show that bergamot-derived polyphenols can lower low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, leptin, high-sensitivity C-reactive protein, and tumor necrosis factor alpha. The use of bergamot with low-dose statins led to an improvement in the lipid profile, suggesting a synergistic effect between statins and bergamot. Dietary polyphenols exhibit a number of important biological functions, including protection against atherosclerosis, oxidative stress, and degenerative diseases. Most of the biological functions of bergamot flavonoids are

related to their antioxidant properties, which justifies the optimal use of flavonoids as alternative agents for the treatment of hyperlipidemia and cardiovascular complications. Folic acid (vitamin B₉) is a known antioxidant compound, but derivatives of this vitamin, such as tetrahydrofolate, have higher antioxidant activity. However, the efficiency of enzymatic conversion of folic acid into its active forms in humans is very low. This vitamin plays an essential role in carbon metabolism, nucleic acid synthesis and DNA methylation. Significant positive effect of 5-methyltetrahydrofolate (MTHF) on type 2 diabetes and diabetopathies, metabolic syndrome, Alzheimer's disease, and long-term effects of SARS-CoV-2 have been noted. MTHF effectively reduces the level of homocysteine that helps restore the function of the endothelium and reduce the risk of cardiovascular diseases. Therefore, the use of these compounds, both alone and in combination with other lipid-lowering drugs, is a promising strategy for the treatment of many serious diseases.

Keywords: bergamot extracts; polyphenols; folic acid; hyperlipidemia; diabetes; atherosclerosis

UDC 616-056.52:618.2-071.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1224>A. Konwiser¹, O. Korytko²¹ KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, Hannover, Germany² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Influence of obesity on reproductive health before and during pregnancy

Abstract. Most women with obesity are fertile, although obesity increases the risk of infertility. This review describes the influence of obesity on reproductive health before and during pregnancy and postpartum. It also discusses the multidisciplinary management of obesity during a woman's reproductive period based on the scientific literature on the subject published from January 2015 to March 2022. Obesity is a risk factor for endometrial hyperplasia and cancer. Women with obesity have a lower response to ovarian stimulation. In ovulation induction treatments, there is less likelihood of ovulation using clomiphene citrate, higher doses of gonadotropins are required and a smaller number of follicles develop. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have a higher likelihood of obesity (prevalence ranging from 14 to 75 % depending on the population studied), longitudinal weight gain and abdominal obesity compared to women without PCOS. Obesity and PCOS are two conditions with complex pathophysiologies and it is not clear which one of them acts as a cause or as a consequence of the other. The pregnancies of women with obesity are at increased risk of different complications, including gestational diabetes, hypertensive disease of pregnancy (gestational hypertension or preeclampsia), foetal malformations, prematurity, both spontaneous and induced by other complications, Caesarean delivery, postpartum haemorrhage and thromboembolism. Primary care practice includes health promotion and prevention actions, and it is often the first point of contact between a woman and her partner and the healthcare service before they conceive. Primary care is therefore responsible for providing this new family with quality prenatal care with preventive activities prior to pregnancy. In relation to obesity, this situation provides the opportunity for effective communication with women and their families about weight goals at this stage of life, the importance of weight loss prior to pregnancy, maximum weight gain during pregnancy and postpartum weight loss to reduce the risk of adverse outcomes in current and future pregnancies.

Keywords: obesity; pregnancy; reproductive health; polycystic ovary syndrome; management

Obesity in pregnancy is a currently a major challenge in obstetric care due to its prevalence, the adverse impact on both mother and foetus and the consequences for the health of present and future generations. This review describes the influence of obesity on reproductive health before and during pregnancy and postpartum. It also discusses the multidisciplinary management of obesity during a woman's reproductive period based on the English-language scientific literature on the subject published from 2012 to 2022.

Literature search was performed using PubMed Database of the National Library of Medicine, with date limits from January 2015 to March 2022. We used the keywords: obesity, pregnancy, reproductive health, preterm birth, and other related terms. The studies of interest included original

papers and review articles on the influence of obesity on reproductive health before and during pregnancy.

In Ukraine, the prevalence of overweight and obesity in women of childbearing age (18–44) is 14.1 % [1, 2], with a similar rate of obesity reported in women during pregnancy [3]. Obesity in this age group is not only important because of its prevalence, but also because it has a negative impact on the different reproductive stages: menstrual cycle and ovulation, achieving pregnancy spontaneously and through assisted reproductive techniques (ART) and in terms of maternal/foetal complications during the pregnancy.

Most women with obesity are fertile, although obesity increases the risk of infertility [4]. A number of elements could explain the negative impact obesity has on fertility:

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

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

Для кореспонденції: Коритко Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: volendocr@gmail.com

For correspondence: Oleksandr Korytko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: volendocr@gmail.com

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

ovulatory dysfunction, altered oocyte quality, endometrial dysfunction [5].

Most studies concur that 35 % of women with obesity experience menstrual cycle irregularity, and the prevalence of oligomenorrhoea and amenorrhoea increases with the degree of obesity [6]. Ovulatory dysfunction is also more common in women with obesity, and anovulatory infertility is more prevalent as body mass index (BMI) increases. Women with obesity and anovulation have greater abdominal obesity than patients with normal ovulation with a similar BMI, so abdominal obesity would therefore be a better predictor of ovulatory dysfunction [7]. However, it is important to note that polycystic ovary syndrome (PCOS) is a confounding factor in determining the effects of obesity on ovulation [8]. Obese patients with regular cycles and no ovulatory disorders also experience subclinical endocrine changes which, when exacerbated, induce menstrual and ovulatory abnormalities. Compared to women of normal weight, the ovulatory cycles of women with obesity have lower total concentrations throughout the cycle of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) and lower concentrations of progesterone in the luteal phase, reduced LH pulse amplitude in the early follicular phase, lengthening of the follicular phase and shortening of the luteal phase [9].

Insulin resistance associated with abdominal obesity increases ovarian androgen production and reduces the liver's production of sex hormone-binding globulin (SHBG). Increased peripheral aromatization of androgen to oestrogen in adipose tissue, together with altered levels of adipokines such as leptin and IGF-BP, contribute to hypothalamic-pituitary-ovarian axis disruption and menstrual disturbances [10].

Obtaining oocytes surrounded by cumulus cells and follicular fluid in *in vitro* fertilization (IVF) is a model for studying the intrafollicular endocrinological and metabolic environment. Women with obesity has higher intrafollicular concentration of insulin, inflammatory markers and free fatty acids, and these alterations are correlated with abnormalities in the cumulus-oocyte complex [11]. The results on the fertilization capacity of oocytes from women who are overweight or obese are inconsistent, but obesity influences the development of the resulting embryos, although the proportion of euploid embryos is not reduced when BMI increases [12]. Oocytes from women with BMI > 35 kg/m² have a higher prevalence of meiotic spindle and chromosome alignment abnormalities compared to patients with normal BMI [13].

Obesity is a risk factor for endometrial hyperplasia and cancer. From the standpoint of fertility, endometrial immunohistochemistry studies found a correlation between increased BMI and a significant reduction in the glandular expression of oestrogen and progesterone receptors [14]. At molecular level, women with obesity present differences in the gene expression pattern in the implantation window, the period when the endometrium is receptive for embryo implantation, and these differences are more pronounced in women with infertility or PCOS [15]. A combined analysis of the available evidence suggests a potential negative impact of obesity on both the oocyte and the endometrium [16].

Obesity is associated with poorer outcomes in fertility treatments and in ART. Women with obesity have a lower response to ovarian stimulation. In ovulation induction

treatments, there is less likelihood of ovulation using clomiphene citrate, they require higher doses of gonadotropins and a smaller number of follicles develop [17]. In IVF cycles, ovarian stimulation takes longer and requires a higher dose of gonadotropins, fewer oocytes are obtained and there is an increased rate of cancelled cycles due to suboptimal or no response to stimulation [18]. A reduction in the expression of the FSH receptor in the granulosa cells of the ovarian follicle and a decrease in the production of oestradiol have been found, which could be mediated by the hyperinsulinaemia associated with obesity [19].

According to the results of a recent meta-analysis, women with obesity have a lower likelihood of live birth in IVF compared to women with normal BMI (RR [95% CI] 0.85 [0.82–0.87]), and the prognosis is worse when obesity is associated with PCOS [20]. A woman's age has a huge influence on fertility and ART outcomes, so as a woman's age increases, BMI has less of an impact on the live birth rate from IVF [7].

Before an IVF cycle, a couple with obesity should be assessed and advised by a multidisciplinary team, considering BMI, abdominal obesity and comorbidities, not only to establish the potential negative consequences for fertility and maternal foetal health, but also to determine the safety of the technique in the woman, particularly the follicular puncture-aspiration to obtain oocytes under sedation required by IVF techniques.

PCOS is the most common cause of infertility due to anovulation. Women with PCOS have a higher likelihood of obesity (prevalence ranging from 14 to 75 % depending on the population studied), longitudinal weight gain and abdominal obesity compared to women without PCOS [21]. Obesity and PCOS are two conditions with complex pathophysiologies and it is not clear which one of them acts as a cause or as a consequence of the other. Obesity exacerbates different reproductive and metabolic aspects of PCOS, which contributes to increasing the likelihood of menstrual irregularity and oligo-/anovulation, with a negative impact on these patients' fertility. Once pregnant, women with PCOS have an increased risk of gestational hypertension, preeclampsia, gestational diabetes (GD) and preterm birth [22]. Obesity and PCOS are independent risk factors for several of these gestational complications, and when they present simultaneously their negative effects on pregnancy can be amplified [23]. Weight loss is the first therapeutic step in patients with PCOS and obesity and is known to improve reproductive, metabolic and psychological parameters [24]. Weight loss interventions that achieve a reduction of at least 5–10 % can reverse the negative effects on ovulation and fertility in these women [25].

Obesity is associated with different short-term and long-term adverse consequences. Overweight or obese woman have an increased risk of spontaneous abortion and euploid abortion compared to patients with normal weight [26]. The pregnancies of women with obesity are at increased risk of a different complications, including GD, hypertensive disease of pregnancy (gestational hypertension or preeclampsia), foetal malformations, prematurity, both spontaneous and induced by other complications, Caesarean delivery, postpartum haemorrhage and thromboembolism [27]. Maternal obesity does

not only have a negative impact on the health of women, but also on their children's. Different observational studies indicate a close relationship between maternal weight and obesity and cardiometabolic risk factors in their offspring [28]. Pre-gestational BMI is highly correlated with adiposity not only in the newborn, but also in childhood, adolescence and adulthood, potentially affecting health throughout life [29].

The preconception period is an ideal time to assess and manage conditions that may affect the health of the mother and foetus during the pregnancy, as they can have long-term implications for both. During the periconception period, women are particularly vulnerable to weight stigma, including in the healthcare setting, where some healthcare professionals may evince prejudice and negative attitudes towards them [30]. Education in the health sector through recommendations for maintaining positive communication is essential if this situation is to be improved, for example using person-first language, promoting healthy behaviours rather than focusing solely on weight, and involving obese women in the therapeutic decision-making process [31].

Primary care (PC) practice includes health promotion and prevention actions, and PC is often the first point of contact between the woman and her partner and the healthcare service before they conceive. PC is therefore responsible for providing this new family with quality prenatal care with preventive activities prior to pregnancy. In relation to obesity, this situation provides the opportunity for effective communication with women and their families about weight goals at this stage of life, the importance of weight loss prior to pregnancy, maximum weight gain during pregnancy and postpartum weight loss in order to reduce the risk of adverse outcomes in current and future pregnancies. The ideal role of the PC doctor is to raise the woman's awareness of the importance of maintaining a healthy weight, help them to engage in effective weight loss strategies and to support any initiatives undertaken by the patient. In PC, the intervention strategy of the Five As (Ask, Advise, Agree, Assist and Arrange) has been adopted for the implementation of behavioural interventions and advice on the main risk factors, including weight control [32].

The first line of treatment for tackling obesity consists of promoting healthy habits through lifestyle changes, which combine dietary interventions and physical exercise (PE) [33]. Healthy diets encourage the consumption of plant-based foods, rich in fibre, vitamins, minerals and antioxidants (vegetables, fruits, legumes and whole grains), and unsaturated fats (olive oil, nuts and oily fish), together with poultry, dairy products, eggs and red meat eaten in moderation. Eating patterns such as the Mediterranean diet (MD), Atlantic, vegetarian or low glycaemic index (GI) diets could be effective for weight loss [34]. PE should be started gradually, aiming for 150 min of moderate-to-intense aerobic activity such as running, cycling, swimming, aquagym or dancing. In addition, programming strength activities, either with the body alone or using elastic bands, two or more times a week is recommended. At the same time, cognitive-behavioural psychological support should be considered to facilitate adherence to changes and to keep them up. During the peri-gestational stage, alcohol and tobacco, as well as any other toxic substances, should be completely avoided.

Few studies have been published in this area because the guidelines recommend that any potentially teratogenic medical treatment be discontinued before pregnancy [35]. Some studies have analysed the effect of GLP1 analogues a few weeks before conception. In one of these studies, greater weight loss and an increase in the rate of spontaneous pregnancies were found in a cohort of women with obesity and PCOS who received treatment with exenatide during a short pre-pregnancy period when compared with metformin [36]. Another pilot study in a cohort of women with obesity and infertility due to PCOS compared short-term treatment preconception with low-dose liraglutide combined with metformin to treatment with metformin alone, observing an increased IVF pregnancy rate in the combined treatment group [37].

Weight management in the preconception period may also include advice on surgical treatment for obesity prior to pregnancy. Women who are candidates for BS should be advised and assessed by a multidisciplinary team, highlighting the benefits of weight loss prior to pregnancy, not only in terms of fertility, but also in maternal-foetal complications, without forgetting the potential negative consequences for maternal health (nutritional deficiencies, mechanical complications with restrictive techniques, episodes of intestinal obstruction due to internal hernias or weight regain) and foetal health (SGA and intrauterine growth retardation), as well as the advisability of referral to a specialised centre for management during the pre-pregnancy, pregnancy and postpartum periods [38].

Conclusions

The available evidence collected in this review supports the implementation of strategies for the prevention and integrated management of obesity in women of childbearing age, with the aim of improving their fertility, reducing pregnancy-related risks and benefiting the health of their offspring. Population-based information-providing activities, the design and development of preventive and therapeutic programs and specific training for the different healthcare professionals involved in the management of these patients are all necessary, in addition to the organisation of multidisciplinary teams for the most complex cases. The involvement of the health authorities and scientific societies is essential for the organisation of activities intended to promote research, training and dissemination of information, in scientific forums and in the media, social networks, health centres and other areas in order to address a highly prevalent problem, and at the same time potentially improve the health of the population.

References

1. Dereń K., Wyszynska J., Nyankovskyy S., Nyankovska O., Yatsula M., Łuszczki E., Sobolewski M., Mazur A. *Secular Trends of Underweight, Overweight, and Obesity in Children and Adolescents from Ukraine. Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021 Mar 23. 18(6). 3302. doi: 10.3390/ijerph18063302.
2. Pankiv V., Pankiv I. *Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases [Internet].* 2018. 25(4). 377-81. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>.

3. 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 Sep 3. 11(3). 247-252. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0157.
4. Ogunwole S.M., Zera C.A., Stanford F.C. Obesity Management in Women of Reproductive Age. *JAMA.* 2021 Feb 2. 325(5). 433-434. doi: 10.1001/jama.2020.21096.
5. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018 Mar 9. 16(1). 22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z.
6. Hunter E., Avenell A., Maheshwari A., Stadler G., Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. *Obes. Rev.* 2021 Dec. 22(12). e13325. doi: 10.1111/obr.13325.
7. Mitchell A., Fantasia H.C. Understanding the Effect of Obesity on Fertility Among Reproductive-Age Women. *Nurs. Womens Health.* 2016 Aug-Sep. 20(4). 368-76. doi: 10.1016/j.nwh.2016.07.001.
8. Pankiv V., Yuzvenko T., Pankiv I. Vitamin D status among adolescent females with polycystic ovary syndrome. *Child's Health.* 2022. 17(5). 217-220. doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1520.
9. Pei Xu, Bao-Yi Huang, Jia-Hui Zhan, Man-Ting Liu, Yang Fu, You-Qiang Su, Qing-Yuan Sun et al. Insulin Reduces Reaction of Follicular Granulosa Cells to FSH Stimulation in Women With Obesity-Related Infertility During IVF. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019. 104(7). 2547-2560. doi: 10.1210/jc.2018-00686.
10. Mikhael S., Punjala-Patel A., Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines.* 2019 Jan 4. 7(1). 5. doi: 10.3390/biomedicines7010005.
11. Gonzalez M.B., Robker R.L., Rose R.D. Obesity and oocyte quality: significant implications for ART and emerging mechanistic insights. *Biol. Reprod.* 2022 Feb 22. 106(2). 338-350. doi: 10.1093/biolre/foab228.
12. Boudoures A.L., Saben J., Drury A., Scheaffer S., Modi Z., Zhang W., Moley K.H. Obesity-exposed oocytes accumulate and transmit damaged mitochondria due to an inability to activate mitophagy. *Dev. Biol.* 2017 Jun 1. 426(1). 126-138. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.04.005.
13. Reynolds K.A., Boudoures A.L., Chi M.M., Wang Q., Moley K.H. Adverse effects of obesity and/or high-fat diet on oocyte quality and metabolism are not reversible with resumption of regular diet in mice. *Reprod. Fert. Dev.* 2015 May. 27(4). 716-24. doi: 10.1071/RD14251.
14. Oudanonh T., Nabi H., Ennour-Idrissi K., Lemieux J., Diorio C. Progesterone receptor status modifies the association between body mass index and prognosis in women diagnosed with estrogen receptor positive breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2020 May 15. 146(10). 2736-2745. doi: 10.1002/ijc.32621.
15. Hu M., Li J., Zhang Y., Li X., Brännström M., Shao L.R., Billig H. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Transl. Res.* 2018 Aug 15. 10(8). 2696-2705.
16. Bellver J., Marín C., Lathi R.B., Murugappan G., Labarta E., Vidal C., Giles J., Cabanillas S., Marzal A., Galliano D., Ruiz-Alonso M., Simón C., Valbuena D. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod. Sci.* 2021 Nov. 28(11). 3171-3180. doi: 10.1007/s43032-021-00631-1.
17. Ata B., Telek S.B. Assisted reproductive technology for women with endometriosis, a clinically oriented review. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2021 Jun 1. 33(3). 225-231. doi: 10.1097/GCO.0000000000000710.
18. Pacchiarotti A., Selman H., Valeri C., Napoletano S., Sbracia M., Antonini G., Biagiotti G., Pacchiarotti A. Ovarian Stimulation Protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016. 17(4). 303-15. doi: 10.2174/1389201017666160118103147.
19. Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab. J.* 2021 May. 45(3). 285-311. doi: 10.4093/dmj.2020.0250.
20. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V., Arbo E., Gallot V., Colombani M., Fréour T. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2019. 25(4). 439-451. doi: 10.1093/humupd/dmz011.
21. Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O., Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* 2019 Sep 9. 13. 1179558119874042. doi: 10.1177/1179558119874042.
22. Wang M.C., Shah N.S., Petite L.C., Gunderson E.P., Grobman W.A., O'Brien M.J., Khan S.S. Gestational Diabetes and Overweight/Obesity: Analysis of Nulliparous Women in the U.S., 2011-2019. *Am. J. Prev. Med.* 2021 Dec. 61(6). 863-871. doi: 10.1016/j.amepre.2021.05.036.
23. Zehravi M., Maqbool M., Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2021 Jun 18. 33(6). 339-345. doi: 10.1515/ijamh-2021-0058.
24. Maggio L. Medications for Pregnant Women With Obesity: Special Considerations. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2021 Mar 1. 64(1). 214-225. doi: 10.1097/GRF.0000000000000584.
25. Mariona F.G. Perspectives in obesity and pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2016 Nov. 12(6). 523-532. doi: 10.1177/1745505716686101.
26. Malasevskaia I., Sultana S., Hassan A., Hafez A.A., Onal F., Ilgun H., Heindl S.E. A 21st Century Epidemic-Obesity: And Its Impact on Pregnancy Loss. *Cureus.* 2021 Jan 1. 13(1). e12417. doi: 10.7759/cureus.12417.
27. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015 May. 29(4). 489-97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.12.001.
28. Grieger J.A., Hutchesson M.J., Cooray S.D., Bahri Khomami M., Zaman S., Segan L., Teede H., Moran L.J. A review of maternal overweight and obesity and its impact on cardiometabolic outcomes during pregnancy and postpartum. *Ther. Adv. Reprod. Health.* 2021 Feb 4. 15. 2633494120986544. doi: 10.1177/2633494120986544.
29. Sanchez C.E., Barry C., Sabhlok A., Russell K., Majors A., Kollins S.H., Fuemmeler B.F. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obes. Rev.* 2018 Apr. 19(4). 464-484. doi: 10.1111/obr.12643.
30. Vitek W.S., Hoeger K.M. Worth the wait? Preconception weight reduction in women and men with obesity and infertility: a narrative review. *Fertil. Steril.* 2022 Sep. 118(3). 447-455. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.001.
31. Scott J., Oxlad M., Dodd J., Szabo C., Deussen A., Turnbull D. Creating Healthy Change in the Preconception Period for Women with Overweight or Obesity: A Qualitative Study Using the In-

formation-Motivation-Behavioural Skills Model. *J. Clin. Med.* 2020 Oct 19. 9(10). 3351. doi: 10.3390/jcm9103351.

32. Brown C.L., Perrin E.M. Obesity Prevention and Treatment in Primary Care. *Acad. Pediatr.* 2018 Sep-Oct. 18(7). 736-745. doi: 10.1016/j.acap.2018.05.004.

33. Zafar M.I., Mills K.E., Zheng J., Regmi A., Hu S.Q., Gou L., Chen L.L. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019 Oct 1. 110(4). 891-902. doi: 10.1093/ajcn/nqz149.

34. Shroukh W.A., Steinke D.T., Willis S.C. Risk management of teratogenic medicines: A systematic review. *Birth Defects Res.* 2020 Dec. 112(20). 1755-1786. doi: 10.1002/bdr2.1799.

35. Newman C., Dunne F.P. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons. *Diabet. Med.* 2022 Mar. 39(3). e14700. doi: 10.1111/dme.14700.

36. Yang L., Lacey L., Whyte S., Quenby S., Denison F.C., Dhaun N., Norman J.E., Drake A.J., Reynolds R.M. Metformin in

obese pregnancy has no adverse effects on cardiovascular risk in early childhood. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2022 Jun. 13(3). 390-394. doi: 10.1017/S2040174421000301.

37. Salamun V., Jensterle M., Janez A., Vrtacnik Bokal E. Li-raglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur. J. Endocrinol.* 2018 Jul. 179(1). 1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175.

38. Harrison C.L., Teede H., Khan N., Lim S., Chauhan A., Drakeley S., Moran L., Boyle J. Weight management across preconception, pregnancy, and postpartum: A systematic review and quality appraisal of international clinical practice guidelines. *Obes. Rev.* 2021 Oct. 22(10). e13310. doi: 10.1111/obr.13310.

Received 08.11.2022

Revised 02.12.2022

Accepted 16.12.2022 ■

Information about authors

A. Konwiser, MD, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, Hannover, Germany; e-mail: Alex.konw@gmail.com
 Oleksandr Korytko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: volendocr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3510-469X

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.

Konwiser A.¹, Коритко О.О.²

¹ KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, Hannover, Germany

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Вплив ожиріння на репродуктивне здоров'я до та під час вагітності

Резюме. Більшість жінок з ожирінням є фертильними, хоча ожиріння підвищує ризик безпліддя. В огляді літератури описується вплив ожиріння на репродуктивне здоров'я до та під час вагітності. Також обговорюється міждисциплінарний підхід до лікування ожиріння в репродуктивний період жінки на основі публікацій на цю тему за період із січня 2015 року по березень 2022 року. Ожиріння є фактором ризику гіперплазії ендометрію та раку. Жінки з ожирінням мають меншу реакцію на стимуляцію яєчників. При індукції овуляції існує менша ймовірність овуляції з використанням кломіфену цитрату, потрібні вищі дози гонадотропінів, і розвивається менша кількість фолікулів. Жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) мають вищу ймовірність розвитку ожиріння (поширеність перебуває в межах від 14 до 75 % залежно від досліджуваної популяції), збільшення маси тіла та абдомінального ожиріння порівняно із жінками без СПКЯ. Ожиріння та СПКЯ є двома станами зі складною патофізіологією, і неясно,

яке з них є причиною чи наслідком іншого. Вагітність жінок з ожирінням обумовлює підвищений ризик різних ускладнень, включаючи гестаційний діабет, артеріальну гіпертензію під час вагітності, вади розвитку плода, недоношеність, виникає більша необхідність у кесаревому розтині. Практика первинної медичної допомоги включає заходи зміцнення здоров'я та профілактику ожиріння. Саме на цьому рівні найбільш ефективні профілактичні заходи. Тому лікарі первинної ланки несуть відповідальність за надання якісного допологового догляду з профілактичними заходами до вагітності. На цьому етапі є можливість ефективного спілкування з жінками та їхніми родинами щодо досягнення цільового рівня маси тіла, важливості зменшення надмірної ваги до вагітності з метою уникнення несприятливих наслідків поточної та майбутніх вагітностей.

Ключові слова: ожиріння; вагітність; репродуктивне здоров'я; синдром полікістозних яєчників; лікування

УДК 616.379-008.64:611.013:599.323.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1225>

Ткач С.М., Паньків В.І.

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

Ефективність і безпека стовбурових клітин у лікуванні цукрового діабету

Резюме. Цукровий діабет 1-го (ЦД1) та 2-го типів (ЦД2) у всьому світі є одним з найбільш поширених хронічних захворювань з високими показниками захворюваності та смертності. Замісна інсулінотерапія та інші різні гіпоглікемічні засоби понад 90 років використовуються для контролю високого рівня глюкози в крові, але вони не можуть точно імітувати секрецію ендогенного інсуліну, здатні викликати реактивну гіпоглікемію і не виключають ймовірності розвитку вторинних ускладнень ЦД (нефропатія, нейропатія, ретинопатія, судинна патологія). Впровадження нових наукових досягнень у клінічну практику в перспективі дозволяє оптимізувати лікування ЦД та його ускладнень, що може суттєво покращити якість життя багатьох хворих. Дуже перспективним методом терапії ЦД є використання стовбурових клітин (СК) як практично необмеженого джерела фізіологічно компетентного замітника первинних острівців Лангерганса. Як відомо, СК здатні перетворюватися (спеціалізуватися) на будь-яку клітину організму і, на відміну від інших, можуть ділитися невизначене число разів. Це дозволяє СК підтримувати певну чисельність їхньої популяції і дозволяє утворювати цілу ієрархію СК в організмі, які запасуються в певних депо. І нарешті, для СК характерний ефект Хоумінга — здатність знаходити зону пошкодження і фіксуватися в ній, заміщуючи втрачену функцію при введенні в організм. Низка проведених досліджень та останніх метааналізів свідчать про те, що після лікування ЦД стовбуровими клітинами відбувається зменшення рівня С-пептиду, рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) та добової потреби в інсулінотерапії, тобто для окремих осіб з ЦД терапія СК може бути безпечним та ефективним втручанням. При ЦД1 добрим джерелом трансплантації СК є гемопоетичні СК кісткового мозку. При ЦД2 рівень HbA1c та добова потреба в інсуліні значно покращувалися після терапії мезенхімальними СК, а терапія мононуклеарними клітинами кісткового мозку значно знижувала потребу в інсуліні та поліпшувала рівні С-пептиду. Ці обнадійливі результати потребують підтвердження у великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, а також при більш тривалих періодах спостереження, щоб чітко рекомендувати терапію на основі стовбурових клітин як стандарт лікування ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го та 2-го типу; лікування; трансплантація стовбурових клітин

Актуальність

Цукровий діабет (ЦД), включно з ЦД 1-го типу (ЦД1) та ЦД 2-го типу (ЦД2), у всьому світі є одним з найбільш поширених хронічних захворювань з високими показниками захворюваності та смертності. Згідно зі звітом Міжнародної діабетичної федерації, у 2021 році у всьому світі налічувалося 536,6 мільйона пацієнтів із ЦД віком від 20 до 79 років, у тому числі 1,1 мільйона дітей та підлітків (0–19 років) із ЦД1 [1]. Очікується, що до 2045 року кількість хворих на ЦД досягне 783,2 мільйона.

Хоча ЦД1 і ЦД2 мають різні патофізіологічні механізми, зокрема імунозапальну деструкцію β-клітин при ЦД1 та інсулінорезистентність поряд з дисфункцією β-клітин при ЦД2, вони обидва викликають гіперглікемію та хронічні мультисистемні ускладнення. Ускладнення ЦД включають як мікросудинні зміни (ретино-, нефро- та нейропатії), так і макросудинні захворювання (серцево-судинні захворювання, порушення мозкового кровообігу та захворювання периферичних судин) [2].

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

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

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, 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; тел.: +38(067)792 62 47

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Research and Practice Center 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; contact phone: +38(067)792 62 47

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

Замісна інсулінотерапія та інші різні гіпоглікемічні засоби більше ніж 90 років використовуються для контролю високого рівня глюкози в крові, але вони не можуть точно імітувати секрецію ендogenous інсуліну, здатні викликати реактивну гіпоглікемію і не виключають ймовірності розвитку вторинних ускладнень ЦД (нефро-, нейро-, ретинопатії, судинна патологія) [3, 4]. Впровадження нових наукових досягнень у клінічну практику в перспективі дозволяє оптимізувати лікування ЦД та його ускладнень, що може суттєво покращити якість життя багатьох хворих [1].

Сучасні дослідження щодо вдосконалення терапії ЦД спрямовані на пошук препаратів або методів лікування, дія яких максимально наближена до фізіологічних умов динаміки секреції інсуліну. Основні розробки ведуться фактично за трьома напрямками: 1) удосконалення препаратів інсуліну шляхом створення їх аналогів за допомогою генно-інженерної технології; 2) удосконалення способів доставки інсуліну шляхом розробки аерозольних форм для введення за допомогою спеціальних інгаляторів або розробки пероральних форм, попередньо іммобілізованих на полімерному гідрогелі; 3) удосконалення методів трансплантації підшлункової залози (ПЗ), острівців Лангерганса та β -клітин (або використання отриманих за допомогою генно-інженерної технології псевдо- β -клітин).

Трансплантація всієї ПЗ може швидко контролювати гіперглікемію та усувати необхідність у додаванні екзогенного інсуліну. Однак до недоліків цього методу слід віднести високий рівень ускладнень та смертності, пов'язаних із серйозним хірургічним втручанням, обмежену доступність донорської ПЗ, а також довічну імуносупресію та супутні ризики, включно з інфекцією та злоякісними новоутвореннями [5, 6]. При трансплантації острівців ПЗ виживання транспланта обмежене, а результати різні (інсулінонезалежність досягається лише приблизно у 10 % випадків через 5 років), тому вона проводиться рідше [7]. Інші форми технологій інкапсуляції, імунomodуляції та доставки все ще перебувають у стадії розробки, та їх складно реалізувати.

Дуже перспективним методом терапії ЦД є також використання стовбурових клітин (СК) як практично необмеженого джерела фізіологічно компетентного замітника первинних острівців Лангерганса. Як відомо, СК здатні перетворюватися (спеціалізуватися) на будь-яку клітину організму і, на відміну від інших, можуть

ділитися невизначене число разів. Ще однією особливістю стовбурових клітин є їх нерівномірний поділ, одна дочірня клітина спеціалізується в якусь клітину тканини, а інша залишається стовбуровою. Це дозволяє СК підтримувати певну чисельність їхньої популяції і дозволяє утворювати цілу ієрархію СК в організмі, які запасаються в певних депо. І нарешті, для СК характерний ефект Хоумінга — здатність знаходити зону пошкодження і фіксуватися в ній, заміщуючи втрачену функцію при введенні в організм [8].

Класифікувати СК можна з кількох підстав, зокрема, за їхньою здатністю до диференціації розрізняють: 1) тотипотентні клітини (зигота та утворені нею бластомери 2–8-ї клітинної стадії, які є початком ієрархії стовбурових клітин); 2) плюрипотентні клітини (ембріональні СК та первинні статеві клітини, які здатні формувати різні клітинні лінії); 3) дорослі, регіонарні або тканинні клітини, що запасаються у сформованих тканинах дорослого організму і, у свою чергу, можуть дати початок кільком видам клітин однієї клітинної лінії — *мультипотентні клітини* або можуть створити лише один вид клітин — *уніпотентні клітини*.

Важливою основою для класифікації СК у медицині є джерело їх виділення з організму [8]: 1) ембріональні СК — клітини ембріона на етапі 4–7 днів розвитку; 2) фетальні СК — клітини зародка на 9–12-му тижні розвитку, що виділяються з абортивного матеріалу; 3) СК дорослого організму (табл. 1).

Стовбурові клітини демонструють значний терапевтичний потенціал у пацієнтів із ЦД завдяки своїм імунomodулюючим властивостям та здатності регенерувати в інсулінпродукуючі клітини (ІПК) [9–11]. Voltarelli et al. використовували гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) для лікування пацієнтів із уперше виявленим ЦД1 та повідомили про обнадійливі результати [11]. Bhansali et al. показали, що стовбурові клітини кісткового мозку також є безпечним та ефективним засобом лікування ЦД2, що поліпшує функціонування β -клітин [12]. З того часу було проведено низку клінічних досліджень з лікування ЦД1 і ЦД2 із застосуванням гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку (ГСК-КМ), мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та мононуклеарних клітин кісткового мозку (МНК-КМ). Однак досі не ясно, який тип СК найбільш ефективний при лікуванні ЦД, а в одному дослідженні було показано, що після лікування СК виникали тяжкі інфекційні ускладнення [13].

Таблиця 1. Класифікація стовбурових клітин дорослого організму

Тип клітин	Місця перебування в організмі	Здатність до диференціації
Гемопоетичні стовбурові клітини	У кістковому мозку, системному кровотоку та скелетних м'язах	Дають початок усім клітинам крові: еритроцитам, В- і Т-лімфоцитам, нейтрофілам, базофілам, еозинофілам, моноцитам, макрофагам та тромбоцитам
Мезенхімальні (стромальні) стовбурові клітини	Головним чином у кістковому мозку, також виявляються в жировій та кістковій тканині, пуповинній крові	У різні типи мезенхімальних тканин (наприклад, у кісткову, м'язову, хрящову, жирову тканину), а також клітини інших зародкових шарів
Тканиноспецифічні стовбурові клітини	Розташовуються в різних видах тканин	Відповідають за оновлення клітинної популяції певної тканини при її пошкодженні

У двох метааналізах вивчали вплив СК на перебіг ЦД, але їх результати були суперечливими [14, 15]. Так, Rahim et al. показали, що терапія СК негативно впливає на С-пептид у пацієнтів із ЦД2 [14], а El-Badawy et al., навпаки, виявили, що терапія СК може поліпшувати рівень С-пептиду [15]. Крім того, вони вивчали зміну глікованого гемоглобіну (HbA1c) та С-пептиду, але систематично не аналізували рівні глюкози в плазмі натще, потребу в інсуліні або побічні ефекти після терапії СК. У 2020 році проведено великий систематичний огляд та метааналіз клінічних досліджень для оцінки ефективності та безпеки терапії СК як при ЦД1, так і при ЦД2 [16]. При цьому безпеку визначали як відсутність очевидних побічних ефектів, а ефективність — як значне поліпшення ендокринної функції ПЗ після терапії СК, яку індексували шляхом поліпшення лабораторних параметрів, таких як рівень глюкози натще, HbA1c, С-пептид, а також зменшення потреби в інсуліні. Проводилася також оцінка ефективності та безпеки різних типів СК при ЦД1 та ЦД2.

Результати терапії стовбуровими клітинами при ЦД 1-го типу

Рівні С-пептиду. Виявлено 10 досліджень (226 пацієнтів, у тому числі 33 контрольної групи), які були включені до аналізу терапії СК при ЦД1. Як відомо, С-пептид відображає рівень синтезу ендогенного інсуліну навіть в осіб, які отримують екзогенний інсулін. Інформація про С-пептид була доступна в шести дослідженнях, включно зі 115 пацієнтами, які отримували терапію СК [8, 11, 13, 15–21]. Розрахункова об'єднана середня різниця (СР) для цих шести випробувань показала значне збільшення С-пептиду через 12 місяців спостереження (СР 0,41; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,06–0,76; $P < 0,001$). Що стосується ефектів терапії ГСК-КМ, через 12 місяців спостереження відмічалось значне збільшення об'єднаної розрахункової СР для С-пептиду в п'яти випробуваннях за участю 105 пацієнтів (СР 0,49; 95% ДІ 0,24–0,74; $P < 0,001$) [15–19, 21]. Навпаки, не було значних змін у групі лікування МСК із 10 пацієнтів (СР 0,03; 95% ДІ від $-0,01$ до $0,07$) [20]; однак лише одне дослідження з даними про С-пептид містило групу терапії МСК. Об'єднаний аналіз показав значну гетерогенність рівнів С-пептиду, на яку сильно впливало одне дослідження, після вилучення якого гетерогенність значно зменшилася.

HbA1c. HbA1c є стабільним маркером, який насамперед відображає середній рівень глюкози крові за останні 3 місяці. Інформація про HbA1c була доступна в п'яти дослідженнях за участю 112 пацієнтів, які отримували терапію СК [15–20]. При 12-місячному спостереженні терапія СК призвела до значного зниження HbA1c, що відображено в сукупній СР HbA1c для цих п'яти випробувань (СР $-3,46$; 95% ДІ від $-6,01$ до $-0,91$; $P < 0,001$). Що стосується ефективності терапії ГСК-КМ, то через 12 місяців розрахункова об'єднана СР HbA1c для чотирьох випробувань зі 104 пацієнтами показала значне зниження (СР $-4,11$; 95% ДІ від $-5,11$ до $-3,11$; $P < 0,001$) [17–19, 21]. Однак у групі лікування МСК не було значного поліпшення в одному

випробуванні з 8 пацієнтами [20] (СР $-0,04$; 95% ДІ від $-0,09$ до $0,01$). Об'єднаний аналіз показав значну неоднорідність рівнів HbA1c, на яку сильно впливало одне дослідження [21]. Після вилучення цього дослідження неоднорідність значно знизилася.

Потреба в інсуліні. Після трансплантації ГСК-КМ потреба в екзогенному інсуліні значно знижується протягом періоду спостереження, і у 91 із 152 (59,9 %) пацієнтів була досягнута повна незалежність від екзогенного інсуліну. При трансплантації МСК інсулінова незалежність спостерігалася у 3 із 15 пацієнтів (20 %) протягом середнього періоду 21 місяць, а у 8 пацієнтів (53,3 %) добова доза інсуліну була знижена більше ніж на 50 % щодо вихідного рівня. У цілому після терапії стовбуровими клітинами спостерігалось поступове зниження потреби в екзогенному інсуліні.

Побічні ефекти. Серед 24 пацієнтів, які перенесли трансплантацію МСК, не було явних побічних реакцій на інфузію або введення СК, таких як смерть, пухлини або хронічна інфекція. Серед 169 пацієнтів, які перенесли трансплантацію ГСК, у більшості спостерігалися лише легкі побічні ефекти, такі як нудота, блювання, лихоманка або алопеція. Однак у 10 пацієнтів (5,9 %) відзначалися інфекційні ускладнення, 3 пацієнти (1,8 %) мали ендокринну дисфункцію (гіпотиреоз або гіпогонадізм) та 1 хворий (0,59 %) помер.

Результати лікування стовбуровими клітинами ЦД 2-го типу

Були проаналізовані результати одинадцяти досліджень (386 пацієнтів, включно з 148 контрольними), у яких стовбурові клітини застосовувалися для лікування ЦД2 [22–31].

С-пептид. Інформація про С-пептид була доступна в семи дослідженнях, включно зі 100 пацієнтами, які отримували терапію стовбуровими клітинами [22–28]. Розрахункова об'єднана СР для цих семи випробувань показала значне збільшення С-пептиду (СР 0,33; 95% ДІ 0,07–0,59; $P < 0,001$). Не було змін у рівні С-пептиду у групі МСК з трьох досліджень, що включали 42 пацієнти (СР 0,24; 95% ДІ від $-0,27$ до $0,76$; $P = 0,08$) [22, 27, 28]. Щодо ефективності терапії МНК-КМ, через 12 місяців було відмічено значне збільшення розрахункової об'єднаної СР для С-пептиду в п'яти випробуваннях, що включали 58 пацієнтів (СР 0,36; 95% ДІ 0,08–0,64; $P < 0,001$) [23–26, 31]. Об'єднаний аналіз показав значну гетерогенність рівнів С-пептиду, на яку сильно впливали результати двох досліджень. Коли будь-яке з цих двох досліджень було видалено, гетерогенність значно знижувалася.

HbA1c. Інформація про HbA1c була доступна в дев'яти дослідженнях, включно з 187 пацієнтами, які отримували терапію СК [23–31]. Розрахункова сукупна СР HbA1c у дев'яти випробуваннях показала значне зниження після терапії СК (СР $-0,87$; 95% ДІ від $-1,37$ до $-0,37$; $P < 0,001$). Значне зниження HbA1c спостерігалось у групі МСК (73 пацієнти у чотирьох дослідженнях; СР $-1,54$; 95% ДІ від $-2,48$ до $-0,61$; $P < 0,001$) [23, 29–31]. Що стосується ефективності МНК-КМ, після 12 місяців терапії оцінена об'єднана СР HbA1c для ше-

сти випробувань, що включали 114 пацієнтів, не показала значного поліпшення (СР $-0,51$; 95% ДІ від $-1,13$ до $0,11$; $P < 0,001$) [22–24, 29–31]. Об'єднаний аналіз показав значну неоднорідність рівнів HbA1c. У групі лікування МСК аналіз чутливості показав, що одне дослідження мало великий вплив на гетерогенність, однак після виключення дослідження неоднорідність значно знизилася. У групі лікування МНК-КМ, незалежно від виключення будь-якого дослідження, неоднорідність значно зменшилася.

Потреба в інсуліні. Інформація про потребу в інсуліні була доступна у п'яти дослідженнях, у яких брали участь 58 пацієнтів, які отримували терапію СК [22, 23, 27, 29, 31]. Розрахункова об'єднана СР для цих п'яти випробувань показала значне зниження потреби в екзогенному інсуліні через 12 місяців спостереження (СР $-35,76$; 95% ДІ від $-40,47$ до $-31,04$; $P = 0,13$). Значне зниження потреби в інсуліні спостерігалось у групі МСК (два випробування, що включали 20 пацієнтів) після 12 місяців терапії (СР $-25,95$; 95% ДІ від $-35,47$ до $-16,43$; $P = 0,57$) [23, 27]. Аналогічно, щодо ефективності терапії МНК-КМ, потреба в екзогенному інсуліні через 12 місяців показала значне зниження, що відображено оцінкою об'єднаної СР для чотирьох випробувань, які включали 31 пацієнта (СР $-38,95$; 95% ДІ від $-44,38$ до $-33,51$; $P = 0,43$) [22, 23, 29, 31]. Екзогенний інсулін був відмінений у 20 із 64 (31,25 %) пацієнтів після трансплантації МСК, а у 27 із 64 (42,2 %) пацієнтів потреба в інсуліні знизилася більше ніж на 50 %. З 94 пацієнтів, які перенесли трансплантацію МНК-КМ, прийом екзогенного інсуліну було припинено у 20 пацієнтів (21,3 %), добова доза інсуліну була знизена більше ніж на 50 % від вихідного рівня у 44 пацієнтів (46,8 %) та на 15–50 % у 18 пацієнтів (19,1 %).

Рівень глюкози натще. Інформація про рівень глюкози була доступна у восьми дослідженнях, у яких брали участь 177 пацієнтів, які отримували терапію СК [22–27, 30, 31]. Розрахункова об'єднана СР для восьми випробувань не показала значного зменшення рівнів глюкози (СР $-0,52$; 95% ДІ від $-1,38$ до $0,34$; $P < 0,001$). Не було очевидної зміни рівня глюкози у групі МСК у трьох випробуваннях, до яких увійшли 63 пацієнти (СР $-0,49$; 95% ДІ від $-2,60$ до $1,63$; $P < 0,001$) [25, 30, 31]. Що стосується ефективності терапії МНК-КМ, через 12 місяців спостереження не було значного зниження оцінної сукупної СР у шести випробуваннях, що включали 114 пацієнтів (СР $-0,53$; 95% ДІ від $-1,53$ до $0,46$; $P < 0,001$) [22–27, 30, 31]. Об'єднаний аналіз показав значну неоднорідність рівнів глюкози натще. У групі лікування МСК аналіз чутливості показав, що одне дослідження мало великий вплив на гетерогенність, однак після виключення цього дослідження неоднорідність значно знизилася. У групі лікування МНК-КМ, незалежно від того, яке дослідження було виключено, неоднорідність суттєво не зменшилась.

Побічні ефекти. Побічні ефекти трансплантації МСК охоплювали легку і помірну лихоманку у 3 із 124 пацієнтів (2,42 %) і нудоту, блювання та головний біль у 1 пацієнта (0,81 %). Зі 114 пацієнтів, яким була проведена трансплантація МНК-КМ, нудота та блювання

виникли у 7 пацієнтів (6,14 %), гематома в місці ін'єкції виникла у 1 пацієнта (0,88 %), точкова кровотеча відбулася у 3 пацієнтів (2,63 %), а біль у животі виник у 1 пацієнта (2,63 %). Пов'язані з терапією стовбуровими клітинами побічні реакції були помірними, і пацієнти одужували спонтанно.

Таким чином, проведені дослідження продемонстрували, що терапія СК може поліпшити рівні С-пептиду, HbA1c та потребу в інсуліні у пацієнтів із ЦД1. Зокрема, було показано значне зниження HbA1c та рівня С-пептиду у пацієнтів із ЦД1, які отримували ГСК-КМ. Крім того, 59,9 % пролікованих пацієнтів із ЦД1 після трансплантації ГСК-КМ досягли незалежності від введення екзогенного інсуліну. На жаль, не було відмічено значного зниження HbA1c або рівнів С-пептиду у пацієнтів з ЦД1, які отримували лікування МСК, і лише 20 % пацієнтів з ЦД1, які пролікувалися, досягли незалежності від екзогенного інсуліну.

Нагадаємо, що МСК можна виділити з різних тканин, включно з кістковим мозком, пуповиною, плацентою та жировою тканиною. У проаналізованих дослідженнях МСК були отримані з кісткового мозку або тканини пуповини. За даними Carlsson P. et al., не було зафіксовано значних відмінностей у HbA1c, потребі в інсуліні або рівні С-пептиду після лікування МСК кісткового мозку [20]. Проте Hu et al. повідомили, що рівні як HbA1c, так і С-пептиду у пацієнтів із групи МСК, отриманих з пуповини, були значно кращими, ніж значення як до терапії, так і у пацієнтів контрольної групи протягом періоду подальшого спостереження [28]. Таким чином, МСК із пуповини більш ефективні, ніж МСК із кісткового мозку при лікуванні ЦД1. Однак досліджень з лікування ЦД1 за допомогою МСК небагато, і розмір вибірки у цьому дослідженні був невеликим. Необхідні додаткові дослідження, щоб з'ясувати, яке джерело МСК найбільше підходить для лікування.

Загалом ГСК-КМ показали кращу ефективність у зменшенні рівнів С-пептиду, HbA1c та потреби в екзогенному інсуліні, ніж МСК. Дослідження на щурах з алоксаніндукованим діабетом також показало кращу здатність диференціювання ГСК-КМ в інсулінопродукуючі клітини, ніж МСК-КМ [32]. У моделі діабету, індукованого стрептозотоцином, трансплантація МСК та ГСК, отриманих з кісткового мозку миші, поліпшувала глікемічний контроль у мишей з діабетом, хоча перебіг та механізми цього процесу можуть бути різними [33]. Механізми, що лежать в основі ефекту трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів із ЦД1, ще повністю не вивчені. Трансплантація ГСК поліпшувала функцію острівцевих клітин, можливо, шляхом усунення специфічних для острівців автореактивних Т-клітин та відновлення зменшеного запального середовища. Ефективність лікування МСК при ЦД1 може бути пов'язана з їх сильною імунорегулюючою здатністю [34–36]. Рандомізовані контрольовані випробування та подальші дослідження з великою кількістю випадків необхідні для підтвердження терапевтичного ефекту трансплантації ГСК та визначення механізму дії їх трансплантації у пацієнтів із ЦД1.

Метааналіз клінічної ефективності трансплантації СК при лікуванні ЦД2 показав, що HbA1c та добова потреба в інсуліні значно знизилася після трансплантації МСК у пацієнтів із ЦД2. Однак після трансплантації МСК не спостерігалася значного зменшення рівнів С-пептиду або рівня глюкози натще. Після лікування МНК-КМ у пацієнтів з ЦД2 потреба в інсуліні та рівні С-пептиду значно поліпшилися, тоді як рівні HbA1c та глюкози натще істотно не змінилися. Крім того, Wu et al. продемонстрували після лікування МНК-КМ під час наступного спостереження значне підвищення якості життя (у разі використання опитувальника SF-36) [26]. Hu et al. виявили, що модель гомеостазу функції β -клітин острівців підшлункової залози у групі, що отримувала інфузію МСК, протягом періоду подальшого спостереження значно зросла порівняно з вихідними рівнями [28]. Аналогічно порівняльне дослідження МСК-КМ та МНК-КМ для лікування ЦД2 показало значне збільшення чутливості до інсуліну в групі, що отримувала МСК, тоді як МНК-КМ збільшували рівень С-пептиду. Втім, ні трансплантація МСК-КМ, ні трансплантація МНК-КМ не призвели до зниження дози екзогенного інсуліну у пацієнтів із ЦД2 [16]. У проаналізованих дослідженнях МСК було отримано з кісткового мозку, плаценти чи тканини пуповини. Дослідженнями Skyler et al., Bhansali et al. було показано, що у пацієнтів із ЦД2 після лікування МСК кісткового мозку знижується потреба в екзогенному інсуліні [22, 29]. Інші дослідження показали, що терапія СК з плаценти у пацієнтів із ЦД2 поліпшує рівні С-пептиду, HbA1c та потребу в інсуліні. Так само терапія МСК з пуповини може значно поліпшити рівні С-пептиду та потребу в інсуліні у пацієнтів з ЦД2 [16].

Таким чином, МСК кісткового мозку, плаценти та пуповини можуть поліпшити функцію острівців при ЦД2, хоча неясно, яке джерело МСК найбільше підходить для лікування цього захворювання. На жаль, на сьогодні немає досліджень, які порівнюють різні джерела МСК для лікування ЦД2. Більше того, кількість доступних досліджень надто мала для проведення метааналізу підгрупи МСК, отриманих із різних джерел.

Наведені вище результати дозволяють припустити, що інфузія СК у пацієнтів із ЦД2 може поліпшити функцію острівцевих β -клітин. Хоча механізм дії терапії СК при ЦД2 залишається незрозумілим, механізм, що лежить в основі поліпшення функції β -клітин, може містити наступне: 1) СК можуть диференціюватися на острівцеві клітини і потім секретувати інсулін; 2) СК диференціюються в ендотеліальні клітини судин, які можуть поліпшувати кровопостачання ПЗ та відновлювати функцію β -клітин; 3) трансплантація МСК збільшує експресію транспортера глюкози 4 та рівні фосфорильованого субстрату рецептора інсуліну 1 та Akt (протеїнкінази B) у тканинах-мішенях інсуліну; 4) відносно невелика кількість трансплантованих МСК може трансдиференціюватися в ППК у підшлунковій залозі [16]. Крім того, дослідження показали, що МСК можуть продукувати високі рівні антиапоптозних сигнальних молекул для поліпшення мікро-

оточення ПЗ та збільшення поширення ендогенних стовбурових клітин ПЗ. Трансплантація МСК також знижує рівень прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ) 6 та ІЛ-1 β , які беруть участь у розвитку інсулінорезистентності [2, 3, 16]. У пацієнтів із ЦД2, які отримували терапію СК, або не було значних побічних реакцій, або легкі побічні реакції минали спонтанно. Ці результати припускають, що МСК можуть бути безпечним терапевтичним підходом для пацієнтів із ЦД2. Серед проаналізованих досліджень спостерігалася значна неоднорідність. З огляду на гетерогенність результатів у деяких дослідженнях, яка могла виникнути через неоднорідність вихідних характеристик суб'єктів, етнічного походження, дієти, способу життя, кількості трансплантацій СК або часу та шляху трансплантації СК, необхідні додаткові фундаментальні та клінічні дослідження для перевірки можливих механізмів трансплантації СК при діабеті. Крім того, також потрібен міжнародний консенсус щодо критеріїв трансплантації СК, хоча проведені метааналізи показують, що трансплантація СК безпечна та ефективна для більшості людей із ЦД.

Висновки

У переважній більшості проведених досліджень після лікування ЦД стовбуровими клітинами показано зменшення рівня С-пептиду, рівня HbA1c та добової потреби в інсулінотерапії. Для окремих осіб з діабетом терапія стовбуровими клітинами може бути безпечним та ефективним втручанням. При ЦД1 добрим джерелом трансплантації стовбурових клітин є ГСК-КМ. При ЦД2 рівень HbA1c та добова потреба в інсуліні значно поліпшувалися після терапії МСК, а терапія МНК-КМ значно знижувала потребу в інсуліні та поліпшувала рівні С-пептиду. Ці обнадійливі результати вимагають підтвердження у великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, а також при більш тривалих періодах спостереження, щоб чітко рекомендувати терапію на основі стовбурових клітин як стандарт лікування ЦД.

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

Список літератури

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. Peng B.Y., Dubey N.K., Mishra V.K., Tsai F.C., Dubey R., Deng W.P., Wei H.J. *Addressing Stem Cell Therapeutic Approaches in Pathobiology of Diabetes and Its Complications. J. Diabetes Res.* 2018. 2018. 7806435. doi: 10.1155/2018/7806435. PMID: 30046616; PMCID: PMC6036791.
3. Lilly M.A., Davis M.F., Fabie J.E., Terhune E.B., Gallicano G.I. *Current stem cell based therapies in diabetes. Am. J. Stem Cells.* 2016. 5(3). 87-98. PMID: 27853630; PMCID: PMC5107653.

4. Teramura Y., Iwata H. Bioartificial pancreas microencapsulation and conformal coating of islet of Langerhans. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. 62(7-8). 827-40. doi: 10.1016/j.addr.2010.01.005.
5. Gaba R.C., Garcia-Roca R., Oberholzer J. Pancreatic islet cell transplantation: an update for interventional radiologists. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012. 23(5). 583-94; quiz 594. doi: 10.1016/j.jvir.2012.01.057.
6. Robertson R.P. Islet transplantation as a treatment for diabetes — a work in progress. *N. Engl. J. Med.* 2004. 350. 694-705. DOI: 10.1056/NEJMra032425
7. Burns C.J., Persaud S.J., Jones P.M. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells? *J. Endocrinol.* 2004. 183(3). 437-43. doi: 10.1677/joe.1.05981. PMID: 15590970.
8. Chhabra P., Brayman K.L. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. *Stem Cells Transl. Med.* 2013. 2(5). 328-36. doi: 10.5966/sctm.2012-0116.
9. Hess D., Li L., Martin M., Sakano S., Hill D., Strutt B., Thyssen S., Gray D.A., Bhatia M. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat. Biotechnol.* 2003. 21(7). 763-70. doi: 10.1038/nbt1841.
10. Pera M.F., Tam P.P. Extrinsic regulation of pluripotent stem cells. *Nature.* 2010. 465(7299). 713-20. doi: 10.1038/nature09228. PMID: 20535200.
11. Voltarelli J.C., Couri C.E., Stracieri A.B., Oliveira M.C., Moraes D.A., Pieroni F., Coutinho M., et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2007. 297(14). 1568-76. doi: 10.1001/jama.297.14.1568. PMID: 17426276.
12. Bhansali A., Upreti V., Khandelwal N., Marwaha N., Gupta V., Sachdeva N., Sharma R.R., et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Dev.* 2009. 18(10). 1407-16. doi: 10.1089/scd.2009.0164. PMID: 19686048.
13. D'Addio F., Valderrama Vasquez A., Ben Nasr M., Franek E., Zhu D., Li L., Ning G., Snarski E., Fiorina P. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in new-onset type 1 diabetes: a multicenter analysis. *Diabetes.* 2014. 63(9). 3041-6. doi: 10.2337/db14-0295.
14. Rahim F., Arjmand B., Shirbandi K., Payab M., Larijani B. Stem cell therapy for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of metabolomics-based risks and benefits. *Stem Cell Investig.* 2018. 5. 40. doi: 10.21037/sci.2018.11.01. PMID: 30596080; PMCID: PMC6286886.
15. El-Badawy A., El-Badri N. Clinical Efficacy of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016. 11(4). e0151938. doi: 10.1371/journal.pone.0151938. PMID: 27073927; PMCID: PMC4830527.
16. Zhang Y., Chen W., Feng B., Cao H. The Clinical Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020. 11(1). 141-153. doi: 10.14336/AD.2019.0421. PMID: 32010488; PMCID: PMC6961772.
17. Snarski E., Milezarczyk A., Torosian T., Paluszewska M., Urbanowska E., Król M., Boguradzki P., Jedynasty K., Franek E., Wiktor-Jedrzejczak W. Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type 1. *Bone Marrow Transplant.* 2011. 46(4). 562-6. doi: 10.1038/bmt.2010.147.
18. Ye L., Li L., Wan B., Yang M., Hong J., Gu W., Wang W., Ning G. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res. Ther.* 2017. 8(1). 90. doi: 10.1186/s13287-017-0542-1. PMID: 28420440; PMCID: PMC5395765.
19. Zhang X., Ye L., Hu J., Tang W., Liu R., Yang M., Hong J., Wang W., Ning G., Gu W. Acute response of peripheral blood cell to autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetic patient. *PLoS One.* 2012. 7(2). e31887. doi: 10.1371/journal.pone.0031887.
20. Carlsson P.O., Schwarcz E., Korsgren O., Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes.* 2015. 64(2). 587-92. doi: 10.2337/db14-0656.
21. Couri C.E., Oliveira M.C., Stracieri A.B., Moraes D.A., Pieroni F., Barros G.M., Madeira M.I., et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009. 301(15). 1573-9. doi: 10.1001/jama.2009.470. PMID: 19366777.
22. Bhansali S., Dutta P., Kumar V., Yadav M.K., Jain A., Mudaliar S., Bhansali S., et al. Efficacy of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell and Mononuclear Cell Transplantation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Comparative Study. *Stem Cells Dev.* 2017. 26(7). 471-481. doi: 10.1089/scd.2016.0275.
23. Jiang R., Han Z., Zhuo G., Qu X., Li X., Wang X., Shao Y., Yang S., Han Z.C. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med.* 2011. 5(1). 94-100. doi: 10.1007/s11684-011-0116-z.
24. Liu X., Zheng P., Wang X., Dai G., Cheng H., Zhang Z., Hua R., et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Res. Ther.* 2014. 5(2). 57. doi: 10.1186/scri446. PMID: 24759263; PMCID: PMC4055092.
25. Bhansali A., Asokumar P., Walia R., Bhansali S., Gupta V., Jain A., Sachdeva N., et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study. *Cell Transplant.* 2014. 23(9). 1075-85. doi: 10.3727/096368913X665576. PMID: 23561959.
26. Wu Z., Cai J., Chen J., Huang L., Wu W., Luo F., Wu C., Liao L., Tan J. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion and hyperbaric oxygen therapy in type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized controlled clinical trial. *Cytotherapy.* 2014. 16(2). 258-65. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.10.004.
27. Bhansali S., Dutta P., Yadav M.K., Jain A., Mudaliar S., Hawkins M., et al. Autologous bone marrow-derived mononuclear cells transplantation in type 2 diabetes mellitus: effect on beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017. 9. 50. doi.org/10.1186/s13098-017-0248-7
28. Hu J., Wang Y., Gong H., Yu C., Guo C., Wang F., Yan S., Xu H. Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp. Ther. Med.* 2016. 12(3). 1857-1866. doi: 10.3892/etm.2016.3544.
29. Skyler J.S., Fonseca V.A., Segal K.R., Rosenstock J.; MSB-DM003 Investigators. Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells in Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Safety and Tolerability Pilot Study. *Diabetes Care.* 2015. 38(9). 1742-9. doi: 10.2337/dc14-2830.
30. Guan L.X., Guan H., Li H.B., Ren C.A., Liu L., Chu J.J., Dai L.J. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes. *Exp. Ther. Med.* 2015. 9(5). 1623-1630. doi: 10.3892/etm.2015.2339.

31. Si Y., Zhao Y., Hao H., Liu J., Guo Y., Mu Y., Shen J., et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes*. 2012. 61(6). 1616–25. doi: 10.2337/db11-1141. PMID: 22618776; PMCID: PMC3357293.

32. Liao W., Xie J., Zhong J., Liu Y., Du L., Zhou B., Xu J., et al. Therapeutic effect of human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells in a rat model of stroke. *Transplantation*. 2009. 87(3). 350–9. doi: 10.1097/TP.0b013e318195742e. PMID: 19202439.

33. Dong Q.Y., Chen L., Gao G.Q., Wang L., Song J., Chen B., Xu Y.X., Sun L. Allogeneic diabetic mesenchymal stem cells transplantation in streptozotocin-induced diabetic rat. *Clin. Invest. Med*. 2008. 31(6). E328–37. doi: 10.25011/cim.v31i6.4918. PMID: 19032902.

34. Li L., Shen S., Ouyang J., Hu Y., Hu L., Cui W., Zhang N., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates

immunocompetent cells and improves β -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. 97(5). 1729–36. doi: 10.1210/jc.2011-2188.

35. Volarevic V., Al-Qahtani A., Arsenijevic N., Pajovic S., Lukic M.L. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-1Ra producing mesenchymal stem cells as modulators of diabetogenesis. *Autoimmunity*. 2010. 43(4). 255–63. doi: 10.3109/08916930903305641. PMID: 19845478.

36. Abdi R., Fiorina P., Adra C.N., Atkinson M., Sayegh M.H. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008. 57(7). 1759–67. doi: 10.2337/db08-0180. PMID: 18586907; PMCID: PMC2453631.

Отримано/Received 02.09.2022

Рецензовано/Revised 04.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2022 ■

Information about authors

Sergii Tkach, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Research Fellow, 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/0000-0003-1772-9562>

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>

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.

S.M. Tkach, V.I. Pankiv

Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Effectiveness and safety of stem cells in the treatment of diabetes

Abstract. Diabetes mellitus type 1 (DM1) and type 2 (DM2) is one of the most common chronic diseases with high rates of morbidity and mortality. Insulin replacement therapy and other various hypoglycemic means have been used for more than 90 years to control high blood glucose levels, but they cannot accurately mimic the secretion of endogenous insulin, can cause reactive hypoglycemia, and do not exclude the risk of secondary complications of diabetes (nephropathy, neuropathy, retinopathy, vascular pathology). The introduction of new scientific achievements into clinical practice in the future allows optimizing the treatment for diabetes and its complications, which can significantly improve the quality of life of many patients. A very promising method of DM therapy is the use of stem cells (SC) as an almost unlimited source of physiologically competent substitute for primary islets of Langerhans. SC can transform (specialize) into any cell of the body and, unlike others, can divide an indefinite number of times. This allows SC to maintain a certain number of their population and allows for the formation of a whole hierarchy of SC in the

body, which are stored in certain depots. And, finally, SC are characterized by the Homing effect — the ability to find the damaged zone and fix itself in it, filling the lost function when introduced into the body. A number of studies and recent meta-analyses suggest that C-peptide, HbA1c levels, and daily insulin requirements improve after treatment of DM with stem cells, meaning that SC therapy may be a safe and effective intervention for some individuals with DM. In DM1, bone marrow hematopoietic SC are a good source of SC transplantation. In DM2, HbA1c and daily insulin requirements were significantly improved after mesenchymal SC therapy, and bone marrow mononuclear cell therapy significantly reduced insulin requirements and improved C-peptide levels. These encouraging results require confirmation in large, randomized, double-blind studies, as well as with longer follow-up periods to clearly recommend stem cell-based therapy as the standard of DM management.

Keywords: diabetes mellitus type 1 and type 2; treatment; stem cell transplantation

УДК 616.631.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1226>

Катеренчук В.І.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Інформація про заяву робочої групи щодо зміни назви нецукрового діабету: чому це актуально та має бути підтримано в Україні

Резюме. «Діабет» — термін, який використовують для позначення широкого кола хвороб. Цукровий діабет об'єднує досить різні за патогенезом стани, але провідною ознакою для них є гіперглікемія та обумовлені нею ускладнення. У неендокринологів термін «діабет», який дослівно означає «протікання води як через сифон», переважно сприймається саме у контексті порушення вуглеводного обміну та потреби у цукрознижувальній терапії. Нецукровий діабет, симптомом якого також є поліурія, але який має зовсім інший патогенез та потребує іншого лікування, доволі часто сприймається неправильно саме через використання терміна «діабет». Неправильне сприйняття цього патологічного стану призводить до призначення неправильного, непотрібного лікування або, навпаки, до відміни замісної терапії, що може обумовити розвиток серйозних небажаних явищ, у тому числі невиправних. Саме тому актуальним є зміна назви нецукрового діабету з виключенням терміна «діабет» для усунення непорозумінь та задля безпеки хворих. У жовтні — листопаді 2022 року робоча група з перейменування нецукрового діабету синхронізовано оприлюднила у низці провідних медичних джерел заяву щодо доцільності зміни назви нецукрового діабету. Робоча група представників національних і міжнародних ендокринологічних і педіатричних ендокринологічних товариств тепер пропонує змінити назву «нецукровий діабет» на «дефіцит аргініну-вазопресину» (AVP-D) для центральної етіології та «резистентність до аргініну-вазопресину» (AVP-R) для нефрогенної етіології. У заяві міститься як інформація про історичний контекст, так і обґрунтування запропонованої зміни назви. Основною причиною зміни є питання безпеки пацієнтів, оскільки доволі часто виникає плутанина з цукровим діабетом, що призводить до призначення недоцільного обстеження, невиправданого лікування та може призводити до небажаних наслідків, у тому числі серйозних. Зміна назви нецукрового діабету є актуальною і для України, оскільки українською мовою назви двох різних хвороб є навіть більш подібними, ніж в англійській версії. Саме тому вважаємо за необхідне широко інформувати медичну громадськість України про ініціативу зі зміни назви та долучитися до її обговорення та підтримки.

Ключові слова: перейменування; нецукровий діабет, аргінін-вазопресин

Вступ

«Діабет» — термін, який використовують для позначення широкого кола хвороб. Цукровий діабет об'єднує досить різні за патогенезом стани, але провідною ознакою для них є гіперглікемія та обумовлені нею ускладнення. У неендокринологів термін «діабет», який дослівно означає «протікання води як через сифон» [1], переважно сприймається саме у контексті

порушення вуглеводного обміну та потреби у цукрознижувальній терапії. Нецукровий діабет, симптомом якого також є поліурія, але який має зовсім інший патогенез та потребує іншого лікування, доволі часто сприймається неправильно саме через використання терміна «діабет» [2]. Неправильне сприйняття цього патологічного стану призводить до призначення неправильного, непотрібного лікування або, навпаки, до

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

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

Для кореспонденції: Катеренчук Віталій Іванович, к.м.н., доцент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 34, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: vik_ce@ukr.net

For correspondence: V. Katerenchuk, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology with pediatric infectious diseases, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net

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

відміни замісної терапії, що може обумовити розвиток серйозних небажаних явищ, у тому числі невірних. Саме тому актуальним є зміна назви нецукрового діабету з виключенням терміна «діабет» для усунення непорозумінь та задля безпеки хворих.

Робоча група представників національних і міжнародних ендокринологічних і педіатричних ендокринологічних товариств тепер пропонує змінити назву «нецукровий діабет» на «дефіцит аргініну-вазопресину» (AVP-D) для центральної етіології та «резистентність до аргініну-вазопресину» (AVP-R) — для нефрогенної етіології. В оприлюдненій заяві групи наведено

історичні аспекти, патогенетичне та клінічне обґрунтування зміни назви цієї патології. Нижче в статті ми максимально повно наводимо текст заяви з додаванням коментарів, які стосуються нашої оцінки даної ініціативи та особливостей для України.

У жовтні — листопаді 2022 року робоча група з перейменування нецукрового діабету синхронізовано оприлюднила у низці провідних медичних джерел [3–7] заяву щодо доцільності зміни назви нецукрового діабету. Ця група складається з представників провідних ендокринологічних товариств (табл. 1), тому їх думка варта уваги. Робоча група підійшла до процесу обґрун-

Таблиця 1. Члени робочої групи зі зміни назви нецукрового діабету та організації, які вони представляють

Назва організації	Представник
Кафедра ендокринології та діабету, Вища медична школа Нагойського університету, Нагоя, Аїчі, Японія	Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan Hiroshi Arima
Японське ендокринне товариство	Japan Endocrine Society Hiroshi Arima
Відділення дитячої ендокринології, факультет медичних наук Університету Ньюкасла, Дитяча лікарня Великої Північної лікарні Королеви Вікторії, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобританія	Department of Paediatric Endocrinology, Newcastle University Faculty of Medical Sciences, Great North Children's Hospital, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK Timothy Cheetham
Європейське товариство дитячої ендокринології	European Society for Pediatric Endocrinology Timothy Cheetham
Відділення ендокринології, діабету та метаболізму, Університетська лікарня Базеля, Базельський університет, Швейцарія	Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Hospital Basel, University of Basel, Switzerland Mirjam Christ-Crain
Європейське товариство ендокринології	European Society of Endocrinology Mirjam Christ-Crain, Mark Gurnell
Фонд гіпофіза, Брістоль, Великобританія	Pituitary Foundation, Bristol, UK Deborah Cooper
Інститут метаболічних наук, Кембриджський університет і лікарня Адденбрук, Кембриджський біомедичний кампус, Кембридж, Великобританія	Institute of Metabolic Science, University of Cambridge & Addenbrooke's Hospital, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK Mark Gurnell
Медична школа UFMG, Федеральний університет Мінас-Жерайс, Белу-Орізонті, Мінас-Жерайс, Бразилія	Faculdade de Medicina da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil Juliana B. Drummond
Бразильське товариство ендокринології та метаболізму	Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism Juliana B. Drummond
Ендокринологія, університетські лікарні Лестера, Лестер, Великобританія	Endocrinology, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK Miles Levy
Товариство ендокринології	Society for Endocrinology Miles Levy
Група гормонів і раку, Інститут медичних досліджень Гарвана, Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія	Hormones and Cancer Group, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, New South Wales, Australia Ann I. McCormack
Ендокринне товариство Австралії	Endocrine Society of Australia Ann I. McCormack
Ендокринологія та метаболізм, Медичний центр Джорджтаунського університету, Вашингтон, округ Колумбія, США	Endocrinology and Metabolism, Georgetown University Medical Center, Washington DC, District of Columbia, USA Joseph Verbalis
Ендокринне товариство	Endocrine Society Joseph Verbalis, John Newell-Price
Кафедра онкології та метаболізму, Медична школа, Університет Шеффілда, Шеффілд, Великобританія	Department of Oncology and Metabolism, The Medical School, University of Sheffield, Sheffield, UK John Newell-Price
Відділення ендокринології, Оксфордський центр діабету, ендокринології та метаболізму — Ендокринологія, Оксфорд, Великобританія	Department of Endocrinology, Oxford Centre for Diabetes Endocrinology & Metabolism — Endocrinology, Oxford, UK John A.H. Wass
Товариство гіпофіза	Pituitary Society John A.H. Wass

тування зміни назви доволі фундаментально. Проаналізовано причини, за якими було змінено назви інших хвороб раніше, проведено історичний екскурс щодо походження назв «діабет» та «нецукровий діабет», наведені аргументи щодо недоцільності застосування цього терміна на сучасному етапі.

Причини зміни назв хвороб у медицині

У більшості випадків зміна назви пов'язана з відмовою від попередніх епонімічних назв (за прізвиськом лікаря або хворого) патологічних станів. Деякі клініцисти узагалі пропонують повністю відмовитися від використання епонімічних термінів у медицині [8]. Натомість пропонують використовувати назви, які відповідають провідному клінічному прояву або патогенетичному чиннику, що викликає певний патологічний стан. На сьогодні суттєво розширилося розуміння патофізіології більшості патологічних станів на основі нових молекулярних і генетичних даних, що створює умови для успішного перейменування захворювань. Прикладом такої зміни назви в ендокринології є перейменування таких епонімічних назв, як синдром Кіарі — Фроммеля, синдром Форбса — Олбрайта та синдром Ахумаді — дель Кастільо, на синдром перистуючої галактореї-амеореї [9], а потім на синдром гіперпролактинемії.

Другою причиною зміни епонімічної назви є розуміння того, що попередня назва синдрому була недоречно приписана особі, яка не була першою чи навіть найважливішою особою, залученою до опису даної хвороби [10].

Третьою причиною є пізніша оцінка неетичної з медичної точки зору поведінки людей, на честь яких було названо хвороби, через асоціацію лікарів, які дали назву, з нацистськими злочинами проти людства. З цієї причини було перейменовано синдром Рейтера на «реактивний артрит» і гранулематоз Вегенера на «гранулематоз з поліангітом» [11, 12].

Однак у той же час більшість ендокринологів не хотіли б відмовлятися від епонімів Аддісона, Кушинга, Хашимото та інших через унікальний і фундаментальний внесок цих науковців у наше розуміння відповідних ендокринних захворювань.

Нецукровий діабет не є епонімічною назвою, тому його перейменування пов'язане з відмінною від попередніх причиною, коли традиційні назви хвороб призводять до плутанини між патофізіологічно різними процесами, що, у свою чергу обумовлює помилки у лікуванні та подальші несприятливі наслідки для пацієнтів.

Історичний контекст

Перш ніж пояснювати причину зміни назви, доцільно переглянути історичний контекст назви нецукрового діабету. Термін «нецукровий діабет» (*diabetes insipidus*) вперше ввів Йоганн Петер Франк у 1794 році з метою розмежування його з цукровим діабетом [13]. Першу ж згадку про розрізнення між цукровою сечею, обумовленою глюкозурією та іншими видами поліурії,

приписують шотландському лікарю Вільяму Каллену, який додав латинське слово «*mellitus*» (солодкий) до грецького терміна «діабет», щоб розрізнити ці два типи поліурії [13]. Сам же термін «діабет» вживається ще з I—II сторіччя до н.е. Його ввів Деметрій з Апамеї, який використав термін «діабет», що дослівно означає «протікання води як через сифон», для опису характерної для цього стану поліурії. Арет із Каппадокії (81—138 рр. н.е.) далі визначив клінічні характеристики цукрового діабету [1].

Хоча спостереження про те, що сеча була солодкою, згадувалися як у грецькій, так і в індійській давній медичній літературі, перший задокументований звіт про солодкий характер діабетичної сечі опублікував англійський лікар сер Томас Вілліс у 1674 році («Діабет або зло, що мочиться»). З часом відбулося розділення між багатою глюкозою сечею при глюкозурії та несахариною сечею за інших форм поліурії. Виділення окремо цукрової поліурії приписують шотландському лікарю Вільяму Каллену, який додав латинське слово «*mellitus*» (солодкий) до грецького терміна «діабет», щоб виділити в окремий вид поліурію з глюкозурією [13]. Після введення до клінічної практики терміна «нецукровий діабет» (*diabetes insipidus*), що відбулося на 130 років пізніше, обидва терміни стали загальноживаними. Ще понад сторіччя обидва терміни вживалися як описові клінічні характеристики без розуміння патофізіологічних механізмів розвитку патологічних станів. Лише наприкінці XIX та на початку XX століття було виявлено вазопресорну та антидіуретичну дію екстрактів задньої частки гіпофіза та розпочато використання екстрактів задньої частки гіпофіза для лікування нецукрового діабету. Таким чином, засіб для лікування нецукрового діабету у вигляді екстракту задньої частки гіпофіза було введено до клінічної практики раніше, ніж інсулін для терапії цукрового діабету.

У середині XX століття аргінін-вазопресин (AVP) був синтезований і ідентифікований як антидіуретичний гормон, а також була визнана та охарактеризована чітка центральна та нефрогенна етіологія нецукрового діабету [14]. У вітчизняній літературі в Україні загальноживаною є назва гормону «вазопресин», а не «аргінін-вазопресин», тому в подальшому ми використовуватимемо його в цій статті, тобто термін «аргінін-вазопресин» не є обов'язковим. Попри нові знання про основні патофізіологічні механізми розвитку різних форм нецукрового діабету, отримані до кінця XX століття, не було зроблено жодних спроб перейменувати нецукровий діабет відповідно до відомих причин розладу, а саме дефіциту вазопресину або резистентності до його дії, опосередкованої рецепторами вазопресину на периферії.

Обґрунтування зміни назви нецукрового діабету

На сьогодні існує декілька причин для зміни назви нецукрового діабету. Перш за все, хоча терміни «цукровий» і «нецукровий» насправді розрізняють клінічні характеристики цих двох дуже різних причин поліурії

і, очевидно, не є епонімами, але справжньою проблемою є використання загального терміна «діабет» при обох захворюваннях, що, на жаль, часто призводить до плутанини як для пацієнтів, так і для осіб, які за ними доглядають.

Цукровий діабет є значно більш поширеним захворюванням, тому плутанина між двома хворобами йде передусім на шкоду пацієнтам з нецукровим діабетом, коли вони перебувають під наглядом лікарів-ендокринологів. Є підозра, що за збереження попередньої назви частота помилок щодо пацієнтів з нецукровим діабетом лише зростатиме. Обумовлено це тим, що нецукровий діабет є відносно рідкісною, мінорною ендокринною патологією, тоді як цукровий діабет є не лише найбільш значущим ендокринним захворюванням, але й однією з провідних медико-соціальних проблем. Кількість хворих на цукровий діабет у світі перевищила пів мільярда, у розробку нових препаратів вкладаються величезні гроші, проблематика звучить не лише на медичних форумах, але й у засобах масової інформації.

Натомість нецукровий діабет рідко згадується навіть у спеціалізованих виданнях і залишається маловідомим широкому загалу. Як показують дані опитувань пацієнтів, деякі лікарі та медичні сестри не розуміють різниці між цими двома дуже різними захворюваннями. За даними опитування 1034 пацієнтів з центральним нецукровим діабетом, проведеного у період з 23 серпня 2021 року по 7 лютого 2022 року, 823 учасники (80 %; 0,77–0,82) стикалися з ситуаціями, коли медичні працівники плутали центральний нецукровий діабет із цукровим діабетом [15]. 87 відсотків пацієнтів вважали, що брак знань і клінічна плутанина, яка виникла, вплинули на лікування їхнього стану, наприклад обумовивши невиправдане повторне вимірювання рівня глюкози крові або навіть призначення ліків від цукрового діабету під час госпіталізації. Як наслідок, 660 (64 %; 0,61–0,67) учасників повідомили про нижчу якість життя, а 369 пацієнтів (36 %; 0,33–0,39) мали психологічні зміни, суб'єктивно пов'язані з центральним нецукровим діабетом. У декількох пацієнтів із центральним нецукровим діабетом лікування десмопресином було відмінено з серйозними побічними наслідками, включно зі смертю [2]. Це призвело до резонансних судових справ і розслідувань коронерів із залученням поліції, які широко висвітлювалися в засобах масової інформації.

Ці прикрі випадки, яких можна було уникнути, стали сильним поштовхом до створення глобальної цільової групи, що складається з широкого кола провідних клініцистів, залучених до догляду за пацієнтами з нецукровим діабетом, метою якої є запобігання подібним небажаним явищам у майбутньому та зміна назви хвороби на більш зрозумілу та патогенетично обґрунтовану. Провідним фактором перейменування хвороби є інтереси та безпека пацієнтів. Пацієнти з нецукровим діабетом рішуче підтримують зміну назви, особливо в тому, що стосується виключення з назви слова «діабет». В опитуванні понад 1034 пацієнтів із центральним нецукровим діабетом, нещодавно опублікованому в

Lancet Diabetes Endocrinology [15], 884 пацієнти (85 %; 0,83–0,88) підтримали перейменування хвороби, головним чином через досвід недостатнього розуміння захворювання медичними працівниками, які плутали цей розлад із цукровим діабетом. Найбільш популярними альтернативними назвами для терміна «нецукровий діабет» були «дефіцит вазопресину» та «дефіцит аргініну-вазопресину».

Окрім того, фахівці робочої групи з перейменування нецукрового діабету вважають, що назви медичних розладів в ідеалі повинні відображати основну патофізіологію, яка у випадку нецукрового діабету тепер добре відома як недостатня секреція гормону аргінін-вазопресину та/або порушене сприйняття його кінцевими органами-мішенями [3–7].

Отже, з усіх вищенаведених причин робоча група пропонує змінити назву нецукрового діабету на «дефіцит аргінін-вазопресину» (AVP-D) для центральної етіології та «резистентність до аргінін-вазопресину» (AVP-R) — для нефрогенної етіології [3–7]. Ця пропозиція на сьогодні схвалена наступними товариствами, представленими членами робочої групи: Ендокринне товариство, Європейське товариство ендокринології, Товариство з вивчення гіпофіза, Товариство ендокринології, Європейське товариство дитячої ендокринології, Ендокринне товариство Австралії, Бразильське ендокринологічне товариство та Японське ендокринологічне товариство, і перебуває на розгляді в кількох інших товариствах.

З нашої точки зору, в Україні можливі два варіанти зміни назви хвороби: на більш звичний нам «дефіцит/резистентність до вазопресину» або на «дефіцит/резистентність до аргініну-вазопресину», що дозволить повністю уніфікувати назву хвороби з англійськими джерелами та використовувати скорочення, які, високо ймовірно, стануть загальноприйнятими (AVP-D та AVP-R).

Щоб полегшити перехід з точки зору онлайн-пошуку та уникнути плутанини в літературі, робоча група з перейменування нецукрового діабету пропонує протягом кількох років зберігати попередню назву в дужках. Тому пропонують розпочати використовувати терміни «дефіцит аргінін-вазопресину (центральний нецукровий діабет)» і «стійкість до аргінін-вазопресину (нефрогенний нецукровий діабет)» у статтях та відповідних розділах книг. Після завершення перехідного періоду термін у дужках, ймовірно, буде втрачено, хоча люди все ще зможуть використовувати його, якщо бажають (як інколи дехто використовує термін «інсулінонезалежний цукровий діабет»). Робоча група з перейменування нецукрового діабету також ініціювала запит до Комітету з координації та підтримки МКХ (Міжнародної статистичної класифікації хвороб і пов'язаних із ними проблем зі здоров'ям) щодо зміни кодування МКХ-11 відповідно до нових назв.

В Україні проблематика назви нецукрового діабету є, можливо, ще більш актуальною, ніж у англійських країнах. В англійській мові ці терміни суттєво відрізняються, об'єднуючись терміном «діабет», а повні

їх назви — «diabetes mellitus» та «diabetes insipidus». І якщо термін «diabetes mellitus» є більш-менш знайомим медичній спільноті, то термін «diabetes insipidus» та похідний від нього «інсипідарний синдром» може загнати в кут не лише представників інших спеціальностей, але й частину ендокринологів. В українській мові назви цих двох патологій відрізняються лише часткою «не», що посилює плутанину у людей, які не обізнані з проблематикою. Доволі часто нецукровий діабет плутають з інсулінонезалежним цукровим діабетом (ця назва також є застарілою) або, відповідно до сучасної номенклатури, цукровим діабетом типу 2. Важко навіть уявити, наскільки часто стикаються з нерозумінням своєї патології пацієнти в Україні, якщо відповідно до даних опитування в Європі частка пацієнтів, які стикаються з проблемами через назву хвороби, перевищує 80 %.

Робоча група зі зміни назви нецукрового діабету цілком усвідомлює, що змінити назву давно відомої хвороби завжди нелегко. Прикладом, що надихає, є ревматологи, яким вдалося змінити назву «гранулематоз Вегенера» на «поліангіт» [12]. Робоча група сподівається, що колеги-медики визнають і приймуть наведене вище обґрунтування такої зміни не лише в інтересах наукової точності, але передусім для користі та безпеки наших спільних пацієнтів з нецукровим діабетом, щоб їх хворобу та її лікування більше не плутали з цукровим діабетом.

Заява робочої групи є її ініціативою, вона не отримувала жодного фінансового гранту від державних, комерційних та некомерційних установ. Неупередженість авторів роботи та повна відсутність фінансової складової є ще одним фактором на користь підтримки їх ініціативи. Бажаючи приєднатися до обговорення надаємо контакти членів групи, які є відповідальними за кореспонденцію: М. Christ-Crain (mirjam.christ-crain@usb.ch) або J. Verbalis (verbalis@georgetown.edu).

Висновки

До зміни назви хвороби можна ставитися скептично у більшості випадків, окрім тих, коли від назви залежить безпека пацієнтів. Потреба у зміні назви нецукрового діабету реально назріла. Тим більше, що уже готова патогенетично обґрунтована альтернатива. Асоціації ендокринологів України та практикуючим ендокринологам доцільно підтримати цю ініціативу.

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

Список літератури

1. Gemmill C.L. *The Greek concept of diabetes. Bulletin of the New York Academy of Medicine.* 1972. 48. 1033-1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1806843/>.
2. Prentice M. *Time for change: renaming diabetes insipidus to improve patient safety. Clinical Endocrinology.* 2018. 88. 625-626. <https://doi.org/10.1111/cen.13578>.

3. Arima H., Cheetham T., Christ-Crain M., Cooper D., Gurnell M., Drummond J.B., Levy M., et al., Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. Endocr. Connect.* 2022 Oct 14. 11(11). e220378. doi: 10.1530/EC-22-0378. PMID: 36228658; PMCID: PMC9578068.

4. Arima H., Cheetham T., Christ-Crain M., Cooper D.L., Drummond J.B., Gurnell M., Levy M., et al. *Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of the working group to consider renaming diabetes insipidus. Arch. Endocrinol. Metab.* 2022 Nov 17. 66(6). 868-870. doi: 10.20945/2359-399700000528. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219203.

5. Arima H., Cheetham T., Christ-Crain M., Cooper D.L., Drummond J.B., Gurnell M., Levy M., et al. *Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of the working group to consider renaming diabetes insipidus. European Journal of Endocrinology.* 2022. 187. P1–P3-22-0751. doi.org/10.1530/EJE-22-0751.

6. Arima H., Cheetham T., Christ-Crain M., Cooper D.L., Drummond J.B., Gurnell M., Levy M., et al. *Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group to Consider Renaming Diabetes Insipidus. Horm. Res. Paediatr.* 2022. doi: 10.1159/000527139.

7. Arima H., Cheetham T., Christ-Crain M., Cooper D., Drummond J., Gurnell M., Levy M., et al., The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus, *Changing the Name of Diabetes Insipidus. A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022. dgac547. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac547>.

8. Matteson E.L. *All medical eponyms should be abandoned. Presse Medicale.* 2008. 37. 250-251. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.11.005>.

9. Venturini P.L., Capitano G.L., Boccardo E., Ferraro R., Rossato P., De Cecco L. *The amenorrhoea-galactorrhea syndrome: present diagnostic and therapeutic perspectives. Acta Europaea Fertilitatis.* 1975. 6. 331-338.

10. Matteson E.L. *Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schonlein. Arthritis Care and Research.* 2000. 13. 237-245. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)13:4<237::aid-anr8>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)13:4<237::aid-anr8>3.0.co;2-j).

11. Lu D.W., Katz K.A. *Declining use of the eponym 'Reiter's syndrome' in the medical literature, 1998–2003. Journal of the American Academy of Dermatology.* 2005. 53. 720-723. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.06.048>.

12. Woywodt A., Haubitz M., Haller H., Matteson E.L. *Wegener's granulomatosis. Lancet.* 2006. 367. 1362-1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68583-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68583-8).

13. Lindholm J. *Diabetes insipidus: historical aspects. Pituitary.* 2004. 7. 33-38. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000044633.52516.e1>.

14. Robertson G.L. *Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1983. 101. 351-371. Available at: [https://www.translationalres.com/article/0022-2143\(83\)90145-2/pdf](https://www.translationalres.com/article/0022-2143(83)90145-2/pdf).

15. Atila C., Loughrey P.B., Garrahy A., Winzeler B., Refardt J., Gildroy P., Hamza M., et al. *Central diabetes insipidus from a patients' perspective: management, psychological co-morbidities, and re-naming of the condition. Lancet: Diabetes and Metabolism.* 2022. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00219-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00219-4).

Отримано/Received 01.11.2022

Рецензовано/Revised 21.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2022 ■

Information about author

V. Katerenchuk, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology with pediatric infectious diseases, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net; <https://orcid.org/000-0002-5039-1770>

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.

V.I. Katerenchuk

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

**Information about the statement of the working group
on changing the name of diabetes insipidus:
why it is relevant and should be supported in Ukraine**

Abstract. Diabetes is a term used to denote a wide range of diseases. Diabetes mellitus unites conditions quite different in pathogenesis, but the leading feature for them is hyperglycemia and the complications caused by it. Among non-endocrinologists, the term “diabetes”, which literally means the flow of water as if through a siphon, is mostly perceived precisely in the context of carbohydrate metabolism disorders and the need for hypoglycemic therapy. Diabetes insipidus the symptom of which is also polyuria, but which has a completely different pathogenesis and requires different treatment is quite often misunderstood precisely because of the use of the term “diabetes”. Incorrect perception of this pathological condition leads to the prescription of incorrect, unnecessary treatment or, on the contrary, to the cancellation of replacement therapy, which can lead to the development of serious adverse events, including irreversible ones. That is why it is urgent to change the name of diabetes insipidus with the exclusion of the term “diabetes” to eliminate misunderstandings and ensure the safety of patients. In October-November 2022, the working group for renaming diabetes insipidus synchronously published

a statement in several leading medical sources on the feasibility of changing the name of diabetes insipidus. The working group of representatives of national and international endocrinology and pediatric endocrinology societies now proposes changing the name “diabetes insipidus” to “arginine vasopressin deficiency” for central etiology and “arginine vasopressin resistance” for nephrogenic etiology. The statement contains information about both the historical context and the rationale for the proposed name change. The main reason for the change is the issue of patient safety, as there is quite often confusion with diabetes mellitus, which leads to an inappropriate examination, unjustified treatment and can cause undesirable consequences, including serious ones. Changing the name of diabetes insipidus is also relevant for Ukraine, since the names of two different diseases in the Ukrainian language are even more similar than in the English version. That is why we consider it necessary to widely inform the medical community of Ukraine about the name change initiative and join its discussion and support.

Keywords: renaming; diabetes insipidus; arginine vasopressin

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

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

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

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

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

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

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

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій

проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

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

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою**

(ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

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

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <https://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

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

Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiatius або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

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

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!) або головного редактора (Паньків Володимир Іванович):

endocr@i.ua

або через форму надсилання рукопису на сайті <https://iej.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

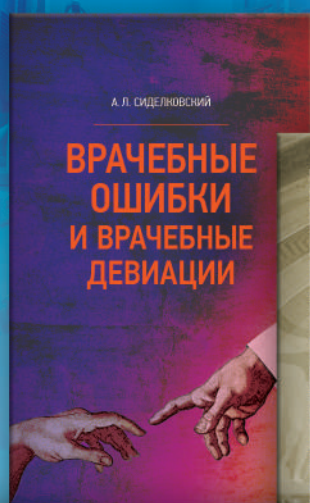
Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»).



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599/054, від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26