

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 1, 2024

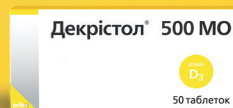
МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

D₃ Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄ РОДИНИ



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

*Згідно з даними Sale out системи дослідження «PharmIntelligence» бренд Декрістол[®] займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС-9 групи А11С-С02: холестеролферол та артеріальні розширювачі (діакретичні мочотворні та вітамінотерапевтичні речовини) за періодом 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол[®] у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Certificate of Free Sale Декрістол[®] D₃ – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол[®] 500 MO. Круглі, білі, овальні таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь-яка зворотня увага! Будь-яка додаткова інформація вказана в інструкції для медичного застосування препарату, також є мовою оригіналу у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холестеролферолу (у вигляді концентрату (поршкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика раку та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із вичерпаним рівнем загостреного дефіциту. Як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипаливний. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому: частота побічних реакцій невисока, оскільки максимальні клінічні дослідження, які дали 6 разів вищу дозу, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипаливний ефект міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія випуску без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA118957/01/101, клас МОЗ України № 2034.

Декрістол[®] 20 000 MO. Круглі прозорі, білі капсули, по 20 капсул. Будь-яка зворотня увага! Будь-яка додаткова інформація вказана в інструкції для медичного застосування препарату, також є мовою оригіналу у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холестеролферолу 20 мг, що відповідає 20 000 МО вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипаливний. Підвищена чутливість до активної речовини, аракси, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Генералізовані: гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Печінково-холестеролферол. Нервові: нервова нестерпність, синдром Туретта, розлад уваги при вживанні вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому: нечасті, від 1/1000 до < 1/1000: гіперкальціємія та гіпервітаміноз. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA11901/01/01, дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р., № 60. Категорія випуску: за рецептом.



Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ Україна», 01021, м. Київ, Кловський увіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Інформація надіслана для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомьтесь з повним текстом інструкції.

Том 20, № 1, 2024

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

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

Том 20, № 1, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 1, 2024

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 А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

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 22.02.2024 р., протокол № 6

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. 11,16
Тираж 3000 прим. Зам. 2024-ієж-137.

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

(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, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Хижняк О.О. (Харків, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas N. (Александруполіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США)
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія)
Сергієнко О.О. (Львів, Україна)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)	
Соколова Л.К. (Київ, Україна)	
Товкай О.А. (Київ, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 20, № 1, 2024

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 21.02.2024 № 220

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» (22.02.2024, Protocol № 6)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 11,16
Circulation 3000. Order 2024-iej-137.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(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, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv, Ukraine)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Didushko O.M. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Minneapolis, USA)
Pasiechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)
Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)	
Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	
Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)	
Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)	

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Кановська Л.В., Мандрик О.Є.</i>	<i>Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv, L.V. Kanovska, O.Ye. Mandryk</i>
Корекція ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, діабетичною хворобою нирок та неалкогольним стеатогепатитом 6	Correction of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis 6
<i>Черенько С.М., Глаголєва А.Ю., Махмудов Д.Е.</i>	<i>S.M. Cherenko, A.Yu. Glagolieva, D.E. Makhmudov</i>
Від радіоїодної абляції після тиреоїдектомії можна безпечно відмовитися або відкласти її в окремих пацієнтів групи низького ризику із папілярним раком щитоподібної залози I стадії: обсерваційне проспективне дослідження 12	Radioiodine ablation after thyroidectomy could be safely abandoned or postponed in selected stage I papillary thyroid carcinoma patients of low-risk group: an observational prospective study 12
<i>Швед М.І., Ястремська І.О., Кучмій В.Ю., Овсійчук Р.М.</i>	<i>M.I. Shved, I.O. Yastremska, V.Yu. Kuchmiy, R.M. Ovsyichuk</i>
Гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Вплив інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину 16	ST-elevation myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin 16
<i>Ткач С.М., Паньків В.І., Крушинська З.Г.</i>	<i>S.M. Tkach, V.I. Pankiv, Z.H. Krushinska</i>
Особливості перебігу цукрового діабету 2-го типу в поєднанні з метаболічно-асоційованою стеатозною хворобою печінки за умов хронічного стресу 23	Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress 23
<i>Курята О.В., Митрохіна О.С., Кушнір Ю.С., Стаднік О.І.</i>	<i>O.V. Kuryata, O.S. Mytrokhina, Yu.S. Kushnir, O.I. Stadnyk</i>
Постковідний синдром: стан вуглеводного обміну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і стабільною ішемічною хворобою серця 31	Post-COVID syndrome: status of carbohydrate metabolism in patients with hypertension and stable ischemic heart disease 31
<i>Прибила О.В., Зінч О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О.</i>	<i>O.V. Prybyla, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova</i>
Кардіометаболічні особливості пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипів ожиріння 39	Cardiometabolic characteristics of type 2 diabetes patients depending on obesity phenotypes 39

<i>Семенина Г.Б., Грицько М.І., Дорошенко-Кравчик М.В., Коритко О.О., Фартушок Т.В.</i>	<i>H.B. Semenyna, M.I. Hrytsko, M.V. Doroshenko-Kravchuk, O.O. Korytko, T.V. Fartushok</i>
Нові можливості корекції гормональних порушень і оксидативного стресу в жінок з генітальним ендометріозом 47	New opportunities for correction of hormonal disorders and oxidative stress in women with genital endometriosis 47
<i>Ризничук М.О., Большова О.В.</i>	<i>M.O. Ryznychuk, O.V. Bolshova</i>
Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR 54	Growth indices and vitamin D content in children with idiopathic short stature depending on the variants of the TaqI polymorphism genotype of the VDR gene 54
<i>Чернявська І.В., Кравчун Н.О., Дунаєва І.П., Тиха І.А., Олійникова С.П., Рассолова О.С.</i>	<i>I.V. Chernyavska, N.O. Kravchun, I.P. Dunaieva, I.A. Tykha, S.P. Oliynikova, O.S. Rassolova</i>
Взаємозв'язок гіперлептинемії та кардіометаболічного ризику в осіб з ожирінням 59	Relationship between hyperleptinemia and cardiometabolic risk in persons with obesity 59

Огляд

Review

<i>Пашковська Н.В., Пашковський В.М.</i>	<i>N.V. Pashkovska, V.M. Pashkovskyy</i>
Інсулінорезистентність і мозковий інсульт: механізми та терапевтичні підходи 65	Insulin resistance and stroke: mechanisms and therapeutic approaches 65
<i>Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Паньків В.І., Сергієнко О.О.</i>	<i>V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, V.I. Pankiv, A.A. Serhiyenko</i>
Посттравматичний стресовий розлад, дисомнії та метаболічний синдром 72	Post-traumatic stress disorder, dysomnias, and metabolic syndrome 72
<i>В'юницька Л.В., Юзвенко Т.Ю., Дашук Т.І., Ніконов В.В., Васюк В.Л., Коротчук Н.В.</i>	<i>L.V. Vyunytska, T.Yu. Yuzvenko, T.I. Dashuk, V.V. Nikonov, V.L. Vasyuk, N.V. Korotchuk</i>
Стресіндуковані невідкладні стани в ендокринології 82	Stress-induced urgent conditions in endocrinology 82

Ювілеї

Jubilee

60-річний ювілей професора Бориса Микитовича Маньковського 87	60 th anniversary of Professor Borys Mykytovych Mankovskyi 87
---	--

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>Ждан В.М., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В., Ткаченко М.В., Кур'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.</i>	<i>V.M. Zhdan, Ye.M. Kitura, M.Yu. Babanina, H.V. Volchenko, M.V. Tkachenko, O.A. Kyrian, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebid</i>
Метаболічний синдром і гіперурикемія: особливості ведення пацієнтів (клінічний випадок) 89	Metabolic syndrome and hyperuricemia: features of patient management (clinical case) 89

UDC 616.379-008.64:616.13

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1350>Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv, L.V. Kanovska, O.Ye. Mandryk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Correction of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease are public health concerns worldwide due to their increasing prevalence, adverse prognosis, and health care burden. The purpose of the study was to determine the probable effect of a combination of metformin, rosuvastatin, essential phospholipids and quercetin on the blood lipids, endothelial function, fibrinolysis system and platelet hemostasis, which are factors for the progression of nonalcoholic steatohepatitis. **Materials and methods.** Studies were performed on the dynamics of treatment in 60 patients with non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease (stage I–III). Depending on the prescribed treatment at random, the examined patients were divided into 2 groups. Twenty-eight persons of the first group received a low-calorie diet with dietary restrictions, essential phospholipids, metformin hydrochloride, rosuvastatin. Thirty-two patients from the second group received quercetin in addition to similar dietary recommendations, essential phospholipids, hypoglycemic and hypolipidemic therapy. The mean age of patients was 53.80 ± 3.52 years. The comparison group consisted of 30 healthy individuals of the corresponding age. **Results.** To evaluate the degree of endothelial-protective effect of quercetin on the background of the recommended protocol therapy, markers of endothelial dysfunction, fibrinolysis and platelet hemostasis were studied. NO content significantly reduced (1.7 times) in patients of group 2 before treatment, increased by 1.5 times ($p < 0.05$). This can be explained by the effect of quercetin, as well as the use of metformin, which reduces the degree of insulin resistance and the level of hyperlipidemia. **Conclusions.** The effectiveness of a combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus with diabetic kidney disease using essential phospholipids, statins and metformin with the addition of quercetin is higher than that of traditional therapy, as it significantly restores the functional state of the endothelium, eliminates the phenomena of hypercoagulation syndrome without the additional prescription of antiplatelet agents.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; non-alcoholic steatohepatitis; quercetin

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has a global prevalence of 25 % and is a leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD encompasses a disease continuum from steatosis with or without mild inflammation (non-alcoholic fatty liver) to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is characterized by necroinflammation and faster fibrosis progression than non-alcoholic fatty liver. NAFLD has a bidirectional association with components of the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus (DM)

increases the risk of cirrhosis and related complications [1]. NAFLD is the leading cause of chronic liver disease in the Western world. The excess mortality in NAFLD patients is strongly related to extrahepatic comorbidities. Recently, an association between NAFLD and chronic kidney disease (CKD) has been reported in various populations [2]. NASH is the inflammatory subtype of NAFLD and is associated with disease progression, development of cirrhosis, and need for liver transplant. Despite its importance, NASH is underrecognized in clinical practice [3, 4]. NASH is a chronic

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Антонів А.А., д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних захворювань, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: antonivalona@ukr.net

For correspondence: Antoniv A.A., MD, PhD, Professor of Department Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net

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

and progressive liver disease characterized by hepatocyte steatosis and inflammation [5, 6]. It has been proven that the degree of NASH activity increases in proportion to the degree of obesity.

DM is on the rise worldwide, with a prevalence in adults in 2017 being 8.8 % of the world population, with the anticipation of a further increase to 9.9 % by 2045. In total numbers, this reflects a population of 424.9 million people with diabetes worldwide in 2017, with an estimate of a 48 % increase to 628.6 million by 2045 [7, 8]. Depending on age, global diabetes prevalence is about 5, 10, 15 and close to 20 %, respectively, for the age groups 35–39, 45–49, 55–59 and 65–69 years. On a global scale, diabetes hits particularly middle-aged people between 40 and 59 years, which causes serious economic and social implications. Furthermore, diabetes affects especially low- and middle-income countries, as 77 % of all people with diabetes worldwide live there. In addition to overt diabetes, an estimated 352.1 million people worldwide are at risk of diabetes, i.e. have defined pre-diabetes, a figure which is anticipated to rise to 531.6 million by 2045 [9].

DM is a major public health challenge and diabetic kidney disease (DKD), a broader diagnostic term than diabetic nephropathy, is the leading cause of chronic kidney disease and end-stage kidney disease [10]. A better understanding of the underlying pathophysiological mechanisms of DKD, and recent clinical trials testing new therapeutic interventions have shown promising results to control this epidemic. Given the global health burden of DKD, it is extremely important to prioritize prevention, early recognition, referral, and aggressive management of DKD in the primary care setting [11]. DKD is the main cause of mortality in patients with DM [12], the leading cause of end-stage renal disease in the world [13], which occurs in patients with DM without long-term adequate glycemic control.

According to C.B. Marshall, the prevalence of DKD remains stable despite efforts to lower glucose levels and counteract the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system [14]. R.Z. Alicic emphasizes that DKD is the main complication of type 2 DM, which affects 40 % of patients [11].

The purpose of the study was an elucidation of the possible influence of a combination of metformin, rosuvastatin, essential phospholipids and quercetin on the state of the blood lipid spectrum, the functional state of the endothelium, the fibrinolysis system and the platelet link of hemostasis, which are factors for the progression of NASH and DKD.

Material and methods

Sixty patients with NASH, type 2 DM and DKD (stage I–IV) were enrolled in the trial. Among them, there were 48 patients (80.0 %) with mild NASH, 12 (20.0 %) had moderate NASH. Type 2 DM in all patients with NASH was of moderate severity. Fifteen (25.0 %) patients with type 2 DM were compensated, 45 (75.0 %) were subcompensated. All patients with NASH and type 2 DM had DKD: 21 (35.0 %) had DKD stage I–II, 20 people were with DKD stage III (33.3 %), 19 had DKD stage IV (31.7 %). Fifteen (25.0 %) people were diagnosed with degree I–II secondary hypertension of renal origin, 11 (18.3 %) had essential hypertension stage I–II, degree I–II. In addition to type 2 DM and DKD

with hypertension, patients with NASH at the time of inclusion in the study did not have any acute or other chronic general somatic pathology in the phase of exacerbation or decompensation, pregnancy.

Depending on the prescribed treatment, the participants were randomly divided into 2 groups. Twenty-eight persons of the first group received a hypocaloric diet, essential phospholipids (EPL), metformin hydrochloride, rosuvastatin. The second included 32 patients who received quercetin in addition to similar dietary recommendations, EPL, hypoglycemic and hypolipidemic therapy.

The comparison group consisted of 30 healthy individuals (HI) of the corresponding age.

The average age of the patients was 53.80 ± 3.52 years. Diagnosis of NASH was made according to the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014, in the presence of exclusion criteria for chronic diffuse liver diseases of viral, autoimmune, medicinal, toxic etiology, hereditary pathology as causes of the development of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation. The results of ultrasonography on the ultrasound scanner Ultima PA (Radmyr, Kharkiv, Ukraine) and biochemical steatostest (SteatoTest, ASH and NASH-Test (BioPredictive, France)) helped determine the degree of liver steatosis and its nature (alcoholic or non-alcoholic).

Diagnosis of type 2 DM was made in accordance with the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated December 21, 2012. Diagnosis and treatment of DKD were carried out according to the recommendations from the clinical guidelines of the Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine (2012). Glomerular filtration rate was evaluated using the calculator of the Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine based on the three average indicators: creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault formula, MDRD and CKD-EPI.

In the dynamics of treatment, the blood content of total lipids, total cholesterol (TC), triacylglycerols (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol was analyzed using diagnostic kits from the Simko Ltd company (Lviv, Ukraine). Endothelial functions were investigated non-invasively by determining endothelium-dependent vasodilation (EDDV) of the brachial artery (BA) using a sample with reactive hyperemia on the Aloka-4000 device (Japan). Measurements were performed three times according to the standard method of D.S. Celermajer and co-author in the modification of P.G. Kravchun with co-authors, as well as by the content of stable blood NO metabolites (nitrites, nitrates) using the method of L.C. Green et al. by enzyme-linked immunosorbent assay, the number of desquamated (peeled) endothelial cells. The total (TFA), enzymatic (EFA) and non-enzymatic fibrinolytic activity (NEFA) of the blood was studied with the help of sets of reagents from the Simko Ltd company (Lviv, Ukraine) according to N. Tits.

The aggregation ability of platelets was studied on a platelet aggregation analyzer (Tr) AP2110 (Solar, Belarus) by the turbidimetric method. We determined the degree of spontaneous (SPA) and induced platelet aggregation

(IPA) using adenosine diphosphate (ADP) at a concentration of 1.0×10^6 M, the time of development of complete aggregation, the rate of platelet aggregation, the number of platelets, the threshold of sensitivity of platelets to the inducer and the incidence of disaggregation when exposed to an aggregation inducer.

The research was carried out in compliance with the main provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated April 4, 1997), the WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964–2013), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, No. 616 dated August 3, 2012.

Before analyzing the statistical hypotheses, the normality tests for the distribution of values in randomized samples were performed by determining the coefficients of asymmetry and kurtosis using the Hahn-Shapiro-Wilk test. The probability of the difference of the arithmetic mean and its error between the study groups was determined using a two-samples unpaired Student's t-test. The difference was considered probable at a significance level of $p < 0.05$. Student's t-test was applied only in case of a normal distribution under equality of general variances of the compared samples, which was checked using Fisher's F-test. In other cases, the non-parametric Mann-Whitney rank test was used to compare the obtained results. The probability of changes during treatment in case of a normal distribution in the samples was determined by the Student's paired test, in other cases — by the non-parametric paired Wilcoxon T-test. To identify the effectiveness of treatment programs, we used the method of calculating the odds ratio and determining its 95% confidence interval with the Past3 software. Statistical analysis of the obtained results was carried out using software packages Statistica for Windows version 8.0 (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA).

Results

Analysis of indicators reflecting the dynamics of NASH biochemical syndromes and lipidograms demonstrated a higher effectiveness of the additional prescription of quercetin to traditional therapy in patients with type 2 DM and

DKD. Thus, the increased blood content of total bilirubin in both groups before treatment (by 1.8 times, $p < 0.05$) significantly decreased in the second group by 1.4 times ($p < 0.05$) due to it as of the unconjugated fraction, which decreased by 1.4 times with the normalization of the indicator, and of the conjugated fraction by 1.4 times ($p < 0.05$) (Table 1).

In group 1, the total bilirubin content decreased by 1.2 times ($p < 0.05$) due to a decrease in the unconjugated fraction by 1.2 times ($p < 0.05$), direct bilirubin only tended to decrease ($p > 0.05$). Under the influence of treatment, the activity of alanine aminotransferase (ALT) in patients of both groups increased before treatment by 3.6 times ($p < 0.05$) decreased by 1.3 and 1.7 times ($p < 0.05$), respectively, with a significant difference between the indicators after treatment in groups ($p < 0.05$).

We found a significant effect of therapy with the addition of quercetin on markers of cholestasis: in particular, the activity of ALT increased by 1.9 times before treatment ($p < 0.05$) and gamma-glutamyl transferase (γ GT) increased by 1.4 times before treatment ($p < 0.05$), decreased only in group 2 by 1.2 times ($p < 0.05$) without normalization of indicators. And in patients of group 1, indicators of activity of ALT and γ GT even tended to increase.

Analysis of the effect of a combination therapy on the content of total blood lipids, which increased by 1.5 times before treatment ($p < 0.05$), show its decrease by 1.4 times ($p < 0.05$) in patients of group 2 and by 1.2 times ($p < 0.05$) in group 1, with the presence of significant difference between the indicators after treatment ($p < 0.05$). The blood total cholesterol increased by 1.7 times before treatment ($p < 0.05$), after treatment decreased by 27.6 % ($p < 0.05$) in the second group, and in the first group by 10.5 % ($p < 0.05$), with the presence of significant intergroup difference ($p < 0.05$). The blood content of TG, which exceeded the reference values by 1.9 times before treatment, after treatment decreased by 43.6 % in group 2 with normalization of the indicator against a drop of 11.3 % in group 1 ($p < 0.05$). The authors also noted a positive effect of quercetin in relation to the blood content of LDL cholesterol increased by 1.8 times ($p < 0.05$) before treatment: a decrease after treatment was 1.7 times ($p < 0.05$) in the second group and 1.3 times ($p < 0.05$) in group 1 (Table 1).

Table 1. Markers of liver damage and blood lipids in a combined course of non-alcoholic steatohepatitis and DKD in patients with type 2 diabetes before and after treatment ($M \pm m$)

Indicators	HI, n = 30	Group 1, n = 28		Group 2, n = 32	
		Before	After	Before	After
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	19.12 ± 1.27	$34.25 \pm 1.21^*$	$29.03 \pm 1.19^{**}$	$34.30 \pm 1.27^*$	$22.11 \pm 1.24^{**\#}$
ALT, mmol/l	0.42 ± 0.05	$1.51 \pm 0.16^*$	$1.13 \pm 0.08^{**}$	$1.52 \pm 0.17^*$	$0.89 \pm 0.06^{**\#}$
γ GT, $\text{mmol/h} \cdot \text{l}$	5.06 ± 0.17	$7.22 \pm 0.14^*$	$7.63 \pm 0.15^*$	$7.25 \pm 0.16^*$	$6.08 \pm 0.13^{**\#}$
Total lipids, mmol/l	5.87 ± 0.11	$8.85 \pm 0.43^*$	$7.43 \pm 0.25^{**}$	$8.86 \pm 0.22^*$	$6.35 \pm 0.14^{**\#}$
TC, mmol/l	4.38 ± 0.10	$7.26 \pm 0.21^*$	$6.50 \pm 0.10^{**}$	$7.28 \pm 0.16^*$	$5.27 \pm 0.13^{**\#}$
TG, mmol/l	1.47 ± 0.03	$2.75 \pm 0.07^*$	$2.44 \pm 0.05^{**}$	$2.73 \pm 0.06^*$	$1.54 \pm 0.03^{**\#}$
HDL, mmol/l	1.29 ± 0.04	$0.92 \pm 0.03^*$	$0.98 \pm 0.02^*$	$0.92 \pm 0.02^*$	$1.23 \pm 0.01^{**\#}$
LDL, mmol/l	2.43 ± 0.02	$4.42 \pm 0.33^*$	$3.53 \pm 0.21^{**}$	$4.41 \pm 0.34^*$	$2.59 \pm 0.19^{**\#}$

Notes (here and in Table 2): the difference is probable in comparison: * — with HI ($p < 0.05$); ** — with the indicator before treatment ($p < 0.05$); # — with control group after treatment ($p < 0.05$).

A combination therapy with the inclusion of quercetin contributed to a significant increase in the blood level of HDL (by 1.3 times; $p < 0.05$) with the normalization of the indicator after the treatment, while traditional therapy in this cohort did not result in any probable changes (Table 1). Quercetin in combination with rosuvastatin, metformin and EPL, each of which has hypolipidemic properties, potentiates their effect and, by the totality of the impact, maximally reduces serum content of total lipids, cholesterol, TG, LDL cholesterol, restores the HDL pool and exceeds intensity of influence of a traditional combination of hypolipidemic agents without quercetin.

To evaluate the degree of endothelium-protective effect of quercetin against the background of therapy recommended by the protocol, markers of endothelial dysfunction, fibrinolysis and indicators of platelet hemostasis were determined (Table 2). Thus, significantly reduced (by 1.7 times) NO content in patients of the first group before treatment increased not significantly, and in the second group — by 1.5 times ($p < 0.05$), which can be explained by the effect of quercetin as an endothelioprotector, as well as the use of metformin, which reduces the degree of insulin resistance.

EDDV BA significantly reduced in patients of both groups before treatment (by 1.7 times), after treatment increased by 1.8 times ($p < 0.05$) only in group 2 and reached normative values, which is evidence of restoration of vascular tone (Table 2). Before treatment, the number of circulating endothelial cells (CEC) in patients of both groups exceeded the standard indicators by 1.9 times ($p < 0.05$). At the same time, the amount of CEC decreased probably in response to the treatment: in group 1 — by 14.4 %, group 2 — by 38.2 % ($p < 0.05$), with the presence of a probable intergroup difference ($p < 0.05$) and actual normalization in patients of group 2 (Table 2). The obtained results indicate that both statins, EPL, and quercetin have a significant endothelium-protective effect, however, the effect of quercetin is decisive, and it is achieved during a relatively short period of use.

Discussion

Chronic kidney disease secondary to DM has become the main cause of end-stage renal disease in Ukraine [15]. It has been reported that 20–40 % of patients with DM will even-

tually develop kidney damage [16, 17]. NAFLD is a chronic metabolic disease closely related to insulin resistance and one of the causes of CKD [18]. Furthermore, NAFLD is associated with an increased risk of type 2 DM [19] and increased prevalence and morbidity of chronic kidney disease [20].

The relationship between NAFLD and CKD is bidirectional in patients with type 2 DM [21]. The same pathogenic mechanisms between chronic kidney disease and NAFLD were revealed, such as excessive oxidative stress, out-of-control renin-angiotensin-aldosterone system, and changes in intestinal flora [22].

The endothelium-protective mechanism of statins is a proven pleiotropic effect for representatives of the entire group, as well as the stimulating effect of statins on fibrinolysis. However, a comparative study on the impact of a combination therapy on fibrinolytic activity shows significant advantages of the addition of quercetin over traditional therapy as a whole (Table 2). TFA, which was significantly inhibited before treatment (by 1.2 times) in patients of the second group, increased by 1.2 times after treatment ($p < 0.05$), while in the control group has not changed. EFA decreased before treatment by 1.9 times, after treatment increased by 1.7 times ($p < 0.05$) against 1.2 times ($p < 0.05$) in the controls. NEFA compensatory activated before treatment (by 1.5 times), after treatment in the second group probably decreased by 1.3 times ($p < 0.05$), which had a positive overall effect regarding the optimization of blood flow in patients with NASH on the background of type 2 DM and DKD (Table 2).

We also found a positive pleiotropic effect of quercetin on indicators of platelet hemostasis, which is associated with the functional state of the endothelium. The degree of SPA, which was significantly increased (by 3.1 times) before treatment, decreased after treatment by 10.6 and 45.1 % ($p < 0.05$) in groups 1 and 2, respectively, which indicates a powerful anti-aggregation effect of quercetin. The degree of ADP-IPA in the examined patients was increased by 2.6 times ($p < 0.05$) before treatment. When platelet aggregation was induced after treatment in both groups, indicators decreased by 1.3 and 1.9 times ($p < 0.05$), respectively. Platelet aggregation rate decreased only in group 2 by 2.2 times ($p < 0.05$),

Table 2. Indicators of the functional state of the endothelium, fibrinolysis, and platelet hemostasis in patients with a combined course of non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus with DKD in the dynamics of treatment ($M \pm m$)

Indicators	HI, n = 30	Group 1, n = 28		Group 2, n = 32	
		Before	After	Before	After
Blood NO, $\mu\text{mol/l}$	21.29 ± 1.25	$12.63 \pm 1.45^*$	$13.47 \pm 1.21^*$	$12.62 \pm 1.64^*$	$18.38 \pm 1.13^{**\#}$
EDDV BA, %	14.15 ± 1.03	$8.34 \pm 1.32^*$	$10.12 \pm 1.15^*$	$8.36 \pm 1.31^*$	$15.08 \pm 0.74^{**\#}$
CEC, $\times 10^4/\text{l}$	3.03 ± 0.17	$5.71 \pm 0.14^*$	$4.89 \pm 0.12^{**\#}$	$5.70 \pm 0.13^*$	$3.52 \pm 0.10^{**\#}$
TFA, E440/ml/h	1.68 ± 0.03	$1.35 \pm 0.03^*$	$1.42 \pm 0.02^*$	$1.36 \pm 0.03^*$	$1.63 \pm 0.01^{**\#}$
NEFA, E440/ml/h	0.48 ± 0.02	$0.72 \pm 0.03^*$	$0.67 \pm 0.02^*$	$0.74 \pm 0.02^*$	$0.56 \pm 0.01^{**\#}$
EFA, E440/ml/h	1.20 ± 0.02	$0.63 \pm 0.02^*$	$0.75 \pm 0.02^{**\#}$	$0.62 \pm 0.02^*$	$1.07 \pm 0.01^{**\#}$
SPA, %	2.10 ± 0.13	$6.52 \pm 0.15^*$	$5.81 \pm 0.13^{**\#}$	$6.51 \pm 0.17^*$	$3.57 \pm 0.12^{**\#}$
IPA, %	21.32 ± 1.13	$54.51 \pm 2.72^*$	$43.27 \pm 2.41^{**\#}$	$54.57 \pm 2.75^*$	$29.18 \pm 2.15^{**\#}$
AR, %/min	25.47 ± 1.34	$61.27 \pm 2.23^*$	$56.53 \pm 2.15^*$	$61.28 \pm 2.21^*$	$28.39 \pm 2.11^{**\#}$
AT, s	135.00 ± 6.50	$58.63 \pm 5.84^*$	$71.92 \pm 4.83^{**\#}$	$58.30 \pm 5.88^*$	$119.67 \pm 3.37^{**\#}$

and aggregation time increased by 1.2 and 2.1 times, respectively ($p < 0.05$). The obtained data indicate that the effect of quercetin on the aggregation ability of platelets probably exceeds that of a combination therapy without direct antiplatelet agents, which ensures optimal blood flow and blood supply to both the liver and kidneys.

Conclusions

A combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis and type 2 DM with diabetic kidney disease using essential phospholipids, statins and metformin with the addition of quercetin is more effective than traditional treatment. It contributes to a significant reduction in markers of NASH exacerbation (cytolysis, cholestasis), optimization of blood lipids with a decrease in the content of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triacylglycerols, a probable increase in the level of high-density lipoproteins, restores the functional state of the endothelium (contributes to a decrease in the number of desquamated endothelial cells, an increase in the endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery, the content of nitrogen monoxide in the blood), eliminates the phenomena of hypercoagulation syndrome without additional prescription of antiaggregants as a result of stimulation of total and enzymatic fibrinolytic activity of the blood, inhibition of spontaneous and induced aggregation of platelets.

References

- Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021 Jun 5. 397(10290). 2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
- Byrne C.D., Targher G.J. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Hepatology*. 2020 Apr. 72(4). 785-801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
- Cojocariu C., Singeap A.M., Girleanu I., Chiriac S., Muzica C.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related chronic kidney disease. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Dec 29. 2020. 6630296. doi: 10.1155/2020/6630296.
- Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I. et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019 Jun. 69(6). 2672-2682. doi: 10.1002/hep.30251.
- Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J., Hameed B., Crawford P.A., Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24. 323(12). 1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
- Samuel V.T., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab.* 2018 Jan 9. 27(1). 22-41. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.002.
- Standl E., Khunti K., Hansen T.B., Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019 Dec. 26(2 suppl.). 7-14. doi: 10.1177/2047487319881021.
- Chen Y., Lee K., Ni Z., He J.C. Diabetic kidney disease: Challenges, advances, and opportunities. *Kidney Dis. (Basel)*. 2020 Jul. 6(4). 215-225. doi: 10.1159/000506634.
- Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabetes.2021.109119.
- Gupta S., Dominguez M., Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med. Clin. North Am.* 2023 Jul. 107(4). 689-705. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
- Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017 Dec 7. 12(12). 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
- Pugliese G., Penno G., Natali A., Barutta F., Di Paolo S. et al.; Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J. Nephrol.* 2020 Feb. 33(1). 9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x.
- Umanath K., Lewis J.B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis.* 2018 Jun. 71(6). 884-895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- Marshall C.B. Rethinking glomerular basement membrane thickening in diabetic nephropathy: adaptive or pathogenic? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2016 Nov 1. 311(5). F831-F843. doi: 10.1152/ajprenal.00313.2016.
- Kotsiubiichuk Z., Khukhlina O., Antoniv A., Mandryk O. Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(2). 100-105. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253.
- Soltanieh S., Salavatizadeh M., Poustchi H., Yari Z., Mansour A. et al. The association of dietary inflammatory index (DII) and central obesity with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in people with diabetes (T2DM). *Heliyon*. 2023 Feb 23. 9(3). e13983. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13983.
- Lin Y.C., Chang Y.H., Yang S.Y., Wu K.D., Chu T.S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2018 Aug. 117(8). 662-675. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.
- Fujii H., Kawada N., Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 May 29. 21(11). 3863. doi: 10.3390/ijms21113863.
- Armandi A., Rosso C., Caviglia G.P., Bugianesi E. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2021 Mar 8. 11(3). 155. doi: 10.3390/metabo11030155.
- Tanase D.M., Gosav E.M., Costea C.F., Ciocoiu M., Lacatusu C.M. et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J. Diabetes Res.* 2020 Jul 31. 2020. 3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
- Lonardo A., Mantovani A., Targher G., Baffy G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical and Research Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Nov 1. 23(21). 13320. doi: 10.3390/ijms232113320.
- Zhao P., Yan J., Pan B., Liu J., Fu S. et al. Association Between the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022 Apr 14. 15. 1141-1151. doi: 10.2147/DMSO.S356497.

Received 03.10.2023

Revised 29.12.2023

Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

Kotsiubiichuk Z.Ya., PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>

Antoniv A.A., MD, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

Kanovska L.V., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5495-7997>

Mandryk O.Ye., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2784-4348>

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. Kotsiubiichuk Z.Ya., Antoniv A.A. — concept and design of the study, examination of patients, text editing, statistical processing, writing the text of the article; Kanovska L.V., Mandryk O.Ye. — text editing, writing the text of the article.

Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Кановська Л.В., Мандрик О.Є.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Корекція ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, діабетичною хворобою нирок та неалкогольним стеатогепатитом

Резюме. *Актуальність.* Неалкогольна жирова хвороба печінки і хронічна хвороба нирок належать до поширених патологічних станів, мають несприятливий прогноз і створюють тягар для системи охорони здоров'я. *Мета дослідження:* визначити вплив комплексного лікування метформіном, розувастатином, есенціальними фосфоліпідами та кверцетину на стан ліпідного спектра крові, функцію ендотелію, систему фібринолізу та тромбоцитарний гемостаз, які є факторами прогресування неалкогольного стеатогепатиту і хронічної хвороби нирок. *Матеріали та методи.* Вивчено динаміку лікування в 60 осіб із неалкогольним стеатогепатитом, цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок І–ІІІ стадій. Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи. Перша група (n = 28) отримувала низькокалорійну дієту, есенціальні фосфоліпіди, метформіну гідрохлорид, розувастатин. Пацієнти другої групи (n = 32), окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, есенціальних фосфоліпідів, гіпоглікемічної та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували кверцетин. Середній вік хворих дорівнював $53,80 \pm 3,52$ року.

Групу порівняння становили 30 здорових осіб відповідного віку. *Результати.* Для перевірки ступеня ендотеліопротекторної дії кверцетину на тлі терапії визначали маркери ендотеліальної дисфункції, фібринолізу та тромбоцитарного гемостазу. У пацієнтів другої групи вірогідно, в 1,5 раза ($p < 0,05$), збільшився рівень оксиду азоту, що можна пояснити впливом кверцетину як ендотеліопротектора, а також застосуванням метформіну, що знижує інсулінорезистентність, сприяє зменшенню рівня гіперліпідемії та ймовірності відкладення проатерогенних фракцій субендотелію. *Висновки.* Ефективність комбінованої терапії неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету 2-го типу та діабетичного ураження нирок з використанням есенціальних фосфоліпідів, статинів та метформіну із додаванням кверцетину є вищою за таку традиційної терапії, оскільки значно зменшує рівень маркерів загострення, відновлює функціональний стан ендотелію, усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична хвороба нирок; неалкогольний стеатогепатит; кверцетин

UDC 616.441-089.87

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1351>

 S.M. Cherenko¹, A.Yu. Glagolieva¹, D.E. Makhmudov²
¹ International Medical Center "CitiDoctor", Kyiv, Ukraine

² National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Radioiodine ablation after thyroidectomy could be safely abandoned or postponed in selected stage I papillary thyroid carcinoma patients of low-risk group: an observational prospective study

Abstract. Background. The European Thyroid Association consensus for the management of differentiated thyroid cancer (2006) suggested to avoid radioactive iodine (RAI) after thyroidectomy in patients with unifocal microcarcinoma (≤ 1 cm) with no extension beyond the thyroid capsule and without lymph node metastases. As the new data was collected and the risk stratification was revised, in 2022 the same recommendation was expanded to the patients with microcarcinoma and central neck lymph node involvement. The American Thyroid Association guidelines (2015) advocated no RAI ablation after hemi- or total thyroidectomy for thyroid cancer less than 1 cm with 5 and less micrometastases up to 2 mm in central neck lymph nodes as this strategy has no negative impact on the disease prognosis. In low-risk patients, no sufficient evidence of the obligatory postsurgical radioiodine ablation has been yet demonstrated. The aim of our study was to reveal whether RAI after thyroidectomy can be abandoned or postponed until the disease progression is confirmed in low-risk patients. **Materials and methods.** Two groups of patients (30 per group, 60 in total) with papillary microcarcinoma T1N1a (5 and less level VI micrometastases up to 2 mm) were observed during a 5-year follow-up. In the first group, patients received 100 mCi (3.75 GBq) I^{131} shortly after total thyroidectomy while in the second group, postponed RAI was applied when progression signs were observed (elevated serum thyroglobulin level and US/CT suspected findings) after thyroid surgery. **Results.** After 5 years, no significant difference between groups was observed regarding post-RAI local recurrences (one in the first group and two in the second group) and/or distant metastases (*t*-test, $p = 0.58$). All cases of neck recurrences were treated with subsequent surgical excision, with no new data of progression within the specified follow-up. **Conclusions.** RAI adjuvant therapy for papillary thyroid carcinoma T1N1a may not be necessary for patients with small number of level VI micrometastases. Local and distant metastases revealed during the careful follow-up by thyroglobulin level elevation and when using visualization techniques can be effectively treated with postponed RAI therapy and/or surgery. **Keywords:** papillary thyroid carcinoma; low risk; thyroidectomy; postponed radioiodine ablation

Introduction

The European Thyroid Association (ETA) consensus for the management of differentiated thyroid cancer (2006) suggested to avoid radioactive iodine (RAI) after thyroidectomy in patients with unifocal microcarcinoma (≤ 1 cm) with no extension beyond the thyroid capsule and without lymph node metastases [1]. As the new data was collected and the risk stratification was revised, in 2022 the same recommendation was expanded to the patients with microcarcinoma

and central neck lymph node involvement. The American Thyroid Association (ATA) guidelines in 2015 advocated no RAI ablation after hemi- or total thyroidectomy for thyroid cancer less than 1 cm with 5 and less micrometastases up to 2 mm in central neck lymph nodes as this strategy has no negative impact on the disease prognosis [2, 3].

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is one of the most prognostically beneficial thyroid malignancies [4, 5]. It is known that low-risk stage I PTC carries minimal risks of either

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

 Для кореспонденції: Черенко Сергій Макарович, доктор медичних наук, професор, хірург вищої категорії, ендокринний хірург FEBS/DES, Міжнародний медичний центр «CitiDoctor», просп. Степана Бандери, 17/1, м. Київ, 04073, Україна; e-mail: Sergmakar5@gmail.com; тел.: +380(67)4492730

 For correspondence: Sergii Cherenko, MD, PhD, Professor, Professor of Surgery, FEBS/DES Endocrine Surgeon-Consultant, International Medical Center "CitiDoctor", Stepana Bandery Ave., 17/1, Kyiv, 04073, Ukraine; e-mail: Sergmakar5@gmail.com; phone: +380(67)4492730

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

local recurrence (2–3 %) or cancer-related death (less than 1 %). However, concurrent negative prognostic factors might have a significant influence on oncological outcomes [6].

Curative surgery remains standard of care, but adjuvant treatment approaches, such as RAI ablation, are controversial. In advanced or high-risk cases of PTC, RAI may improve the progression-free survival [7]. However, it is yet controversial if an adjuvant RAI can improve oncological outcomes for low-risk tumors [8]. Besides questionable survival benefits, RAI can cause short- or long-term adverse events, such as gonadal dysfunction and secondary malignancy development, though the evidence level of these effects is low [9]. It seems to us an important issue to define proper patient subgroups with low-risk PTC who could have no potential treatment benefit from RAI and for whom this method may not be applied or may be postponed.

According to the 2022 ETA guidelines, RAI treatment is not indicated in differentiated thyroid cancer < 1 cm (uni- or multifocal) [2]. ATA defines the low-risk category of patients wider and here the following tumor pathology features are regarded: intrathyroidal PTC without vascular invasion, with or without small volume lymph node metastases (clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1a, all < 0.2 cm in largest dimension); intrathyroidal encapsulated follicular variant of PTC or intrathyroidal well-differentiated follicular carcinoma with capsular or minor vascular invasion (< 4 vessels involved); intrathyroidal papillary microcarcinomas that are either BRAF WT or BRAF mutated [10]. Thus, the benefit of postoperative I¹³¹ therapy remains a matter of intensive scientific debate and no definitive consensus has been reached on this point.

The aim of our study was to reveal whether RAI after thyroidectomy can be abandoned or postponed until the disease progression is confirmed in low-risk patients.

Materials and methods

A prospective observational study on the safety of delayed post-thyroidectomy RAI was conducted. An informed consent form was signed by the patients.

From January 2018 to January 2023, 60 patients (18 males, 42 females; mean age 46.2 ± 10.2 years, range 20–78 years) were enrolled. All of them had PTC stage classified as T1N1a (5 and less central neck micrometastases up to 2 mm). The follow-up period was 5 years. In the first group (n = 30), all patients received 100 mCi (3.75 GBq) I¹³¹ shortly after total thyroidectomy (up to 4–5 weeks). Seven patients in the second group (n = 30) were treated with RAI in case of disease progression signs such as gradual thyroglobulin (TG) level elevation of more than 1 mg/ml and US/CT/scintigraphy evidence of a new lesion after thyroid surgery.

Continuous variables were reported as means ± SD, categorical variables were reported as frequencies or percentages.

The data were compared using the Fisher exact test and the Wilcoxon rank test. P < 0.05 was considered as a significant difference. The chi-square test was applied to compare the categorical, non-numerical parameters (gender, recurrence). The continuous numerical data (age, TG values) with normally distributed continuous parameters were compared with the paired t-test.

Results

With regard to the baseline characteristics of patients and tumor pathology features, no statistically significant difference was observed in the groups, as shown by the p-value (Table 1). None of the patients enrolled has developed any relevant surgical complications that could impinge the further treatment strategy. All patients in the RAI group received the above-mentioned adjuvant treatment within 4–5 weeks after thyroidectomy under hypothyroidism induced by thyroxine withdrawal.

The patients in the group I were substituted with levothyroxine in a dosage calculated according to a formula 1.7–1.8 × weight (kg) starting from the first postoperative day. RAI was administered to 7 patients of the group II when laboratory and radiological disease progression signs were diagnosed (gradually increased serum unstimulated TG during 6–12 months and rising above 1 ng/ml; appearance of new suspected neck lymph nodes with positive TG washout after fine-needle aspiration).

The treatment outcomes at the 5-year follow-up are presented in Table 2. No case of local recurrence in the thyroid bed (growth of residual or recurrent malignant tissue after surgery) was detected. As for the regional lymph node recurrence endpoint, no difference was found between the groups (2/30 patients in group I and 3/30 patients in group II had neck lymph node involvement within one year after surgery; p = 0.521). In all cases, the affected lymph nodes were subsequently successfully excised.

Neck lymph node recurrences correlated with growing serum TG level in all patients. In 3 cases of TG increase to 1.1–1.7 mg/ml among patients of group II, no abnormal RAI uptake has been detected after adjuvant I¹³¹ therapy. Among other 4 cases, neck lymph nodes metastases were detected in 3 participants and one patient had solitary pulmonary metastasis without neck lymph node involvement.

By comparing the distance metastases rate, no statistical difference was found between groups as well. In one patient (29-year-old man) in surgery-only group, a solitary lung metastasis was revealed in scintigraphy at 15 months follow-up

Table 1. Baseline characteristics of patients and tumor pathology features

Parameters	Primary postsurgery RAI group	RAI-postponed group	p
Tumor size, mm	9.4 ± 3.5	8.1 ± 4.2	0.2
Number of lymph node metastases	3.2 ± 1.2	3.8 ± 1.9	0.15
Age, years (range)	46.7 ± 11.4 (20–78)	43.2 ± 9.7 (22–71)	0.2
Female-to-male ratio	22 : 8	20 : 10	0.58
Pretreatment TG-Ab, iU/ml	13.6 ± 8.2	17.3 ± 9.2	0.105
Pretreatment TG, ng/ml	29.8 ± 12.2	22.6 ± 9.5	0.33

Note: p < 0.05 shows the absence of any statistical difference when the two groups' parameters are compared.

Table 2. The treatment outcomes at the 5-year follow-up

Outcomes	Primary postsurgery RAI group	RAI-postponed group	p
TG 1 month after surgery, ng/ml	0.62 ± 0.12	0.71 ± 0.53	0.37
TG 6 months after surgery, ng/ml	0.79 ± 0.24	0.84 ± 0.11	0.113
TG 5 years after surgery, ng/ml	0.64 ± 0.29	0.75 ± 0.23	0.109
Local recurrence	0/30	0/30	–
Regional metastases	2/30	3/30	0.65
Distant metastases	0/30	1/30 (lung)	0.32

(TG started to rise gradually from 0.32 to 3.4 mg/ml from month 6 to month 15). Therapeutic dose of I^{131} (3.75 GBq) was administered 4 weeks after thyroxine withdrawal. Excellent response to RAI treatment has been achieved: at the control scintigraphy and CT after 11 months, no RAI uptake and structural abnormality were detected. Serum unstimulated TG dropped down to 0.1 mg/ml six months after RAI adjuvant therapy. No significant negative impact on the quality of life or survival was detected in the patient diagnosed with metastatic disease.

Discussion

Despite the possible benefits of postoperative RAI, this treatment modality is associated with body radiation exposure; therefore, its administration should be justified in terms of oncological outcomes (overall survival or disease-free survival and quality of life). Accurate risk stratification for patients with differentiated thyroid cancer is pivotal while choosing the best treatment strategy [11].

RAI is widely administered as an adjuvant therapy for PTC recurrence [12, 13]. There is no conclusive data whether or not first RAI administration for PTC recurrence is less effective compared to those who already received adjuvant RAI treatment for primary tumor [14]. If second adjuvant RAI would be required after previous failure of adjuvant treatment, overall dosage escalation would be required. That might increase the risk of short- and long-term adverse events.

That is why routine adjuvant RAI might be considered as overtreatment regarding its miserable impact on long-term outcomes. On the other hand, overall dosage of adjuvant RAI shows no increased risk for radiation therapy adverse events or secondary malignancy development in elderly people. However, among people younger than 45 years, RAI administration was associated with 23% increased risk of solid cancer and 92% increased risk of leukemia relative to those who did not receive such a therapy [15].

J. Ahn et al. [16] has demonstrated that timing of the first RAI had no clinical impact in patients with low-risk PTC. The authors concluded that the clinical decision for RAI might be determined > 3 months after total thyroidectomy considering other prognostic factors.

Our study data show that the first RAI can be considered upon the diagnosis of disease progression. This approach might be safe for low-risk differentiated thyroid cancer patients in terms of oncological results. In one case in the group, where no scheduled RAI was administered after surgery, a distant metastasis in lung was detected after 24 months; however, it had no impact on patient's quality of life or further disease progression. Given that our study was observational, it has certain limitations and further ran-

domized studies could provide more evidence on the discussed topic. Moreover, the new evolving data demonstrate that susceptibility and related benefits of adjuvant RAI after thyroidectomy in thyroid cancer may be linked to certain genetic tumor profile (BRAF, RAS and TERT mutation status). Considering this fact, the histological features may no longer play the sole role in decision making regarding the mentioned treatment option [17, 18].

Conclusions

While RAI benefits in low-risk patients with differentiated thyroid cancer have not been indisputably demonstrated and potential long-term adverse effects cannot be excluded, it seems reasonable to avoid standard RAI administration after thyroidectomy and restrict its application to chosen cases, where the evidence of disease progression is defined.

References

- Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W., Wiersinga W.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur. J. Endocrinol.* 2006 Jun. 154(6). 787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
- Pacini F., Fuhrer D., Elisei R., Handkiewicz-Junak D., Le-boulleux S. et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur. Thyroid J.* 2022 Jan 1. 11(1). e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan. 26(1). 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Ulisse S., Baldini E., Lauro A., Pironi D., Tripodi D. et al. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 7. 13(21). 5567. doi: 10.3390/cancers13215567.
- Lam A.K. Papillary Thyroid Carcinoma: Current Position in Epidemiology, Genomics, and Classification. *Methods Mol. Biol.* 2022. 2534. 1-15. doi: 10.1007/978-1-0716-2505-7_1.
- Glikson E., Alon E., Bedrin L., Talmi Y.P. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. *Isr. Med. Assoc. J.* 2017 Feb. 19(2). 114-118.
- Watanabe K., Igarashi T., Uchiyama M., Ojiri H. Relapse-free survival after adjuvant radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma with a microscopically positive tumor margin. *Ann. Nucl. Med.* 2020 Dec. 34(12). 920-925. doi: 10.1007/s12149-020-01523-1.

8. Zhao H., Gong Y. Radioactive iodine in low- to intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Aug 11. 13. 960682. doi: 10.3389/fendo.2022.960682.
9. Clement S.C., Peeters R.P., Ronckers C.M., Links T.P., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma — a systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 2015 Dec. 41(10). 925–34. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.09.001.
10. Haugen B.R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017 Feb 1. 123(3). 372–381. doi: 10.1002/cncr.30360.
11. Stewart L.A., Kuo J.H. Advancements in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2021 Mar 17. 12. 20420188211000251. doi: 10.1177/20420188211000251.
12. Cadena-Piñeros E., Escobar J.V., Carreño J.A., Rojas J.G. Second Adjuvant Radioiodine Therapy after Reoperation for Locoregionally Persistent or Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. *World J. Nucl. Med.* 2022 Sep 2. 21(4). 290–295. doi: 10.1055/s-0042-1750404.
13. Kalaitzidou S., Papadakis G., Saper A., Tampouratzi D., Drosou A. et al. Outcomes of surgery and radioiodine treatment for neck recurrence in papillary thyroid cancer. *J. BUON*. 2020 Jan–Feb. 25(1). 383–388.
14. Hung M.L., Wu J.X., Li N., Livhits M.J., Yeh M.W. Association of Radioactive Iodine Administration After Reoperation with Outcomes Among Patients with Recurrent or Persistent Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Surg.* 2018 Dec 1. 153(12). 1098–1104. doi: 10.1001/jamasurg.2018.2659.
15. Radowsky J.S., Howard R.S., Burch H.B., Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid*. 2014 Feb. 24(2). 241–4. doi: 10.1089/thy.2012.0567.
16. Ahn J., Jin M., Song E., Jeon M.J., Kim T.Y. et al. Clinical Outcomes after Early and Delayed Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Propensity Score Matching Analysis. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2020 Dec. 35(4). 830–837. doi: 10.3803/EnM.2020.747.
17. Pasqual E., Schonfeld S., Morton L.M., Villoing D., Lee C. et al. Association Between Radioactive Iodine Treatment for Pediatric and Young Adulthood Differentiated Thyroid Cancer and Risk of Second Primary Malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2022 May 1. 40(13). 1439–1449. doi: 10.1200/JCO.21.01841.
18. Nilsson J.N., Siikanen J., Condello V., Jatta K., Saini R. et al. Iodine avidity in papillary and poorly differentiated thyroid cancer is predicted by immunohistochemical and molecular work-up. *Eur. Thyroid J.* 2023 Jul 28. 12(4). e230099. doi: 10.1530/ETJ-23-0099.

Received 06.11.2023

Revised 03.01.2024

Accepted 16.01.2024 ■

Information about authors

Sergii Cherenko, MD, PhD, Professor, Professor of Surgery, FEBS/DES Endocrine Surgeon-Consultant, International Medical Center "CitiDoctor", Kyiv, Ukraine; e-mail: Sergmakar5@gmail.com; phone: +380(67)4492730; <https://orcid.org/0000-0001-9762-2911>

Anastasiya Yu. Glagoleva, Surgeon, International Medical Center "CitiDoctor", Kyiv, Ukraine; e-mail: callcenter@citidoctor.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1256-7277>

Dmytro Makhmudov, Oncologist, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: info@uncl.org.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8405-9258>

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.

Черенько С.М.¹, Глаголева А.Ю.¹, Махмудов Д.Е.²

¹ Міжнародний медичний центр «CitiDoctor», м. Київ, Україна

² Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

Від радіоїодної абляції після тиреоїдектомії можна безпечно відмовитися або відкласти її в окремих пацієнтів групи низького ризику із папілярним раком щитоподібної залози I стадії: обсерваційне проспективне дослідження

Резюме. Актуальність. Згідно з консенсусом Європейської тиреоїдної асоціації щодо лікування диференційованої карциноми щитоподібної залози (ЩЗ) 2006 р., було запропоновано уникати застосування радіоактивного йоду (РАІ) після тиреоїдектомії в пацієнтів з уніфокальною мікрокарциномою (≤ 1 см) без поширення за межі капсули ЩЗ та без метастазів у лімфатичні вузли. Оскільки отримано нові дані та переглянуто стратегію ризику, у 2022 році ця рекомендація було розширено для пацієнтів із мікрокарциномою та ураженням центральних лімфовузлів ший. У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (2015) указано на можливість відсутності абляції РАІ після гемі- або тотальної тиреоїдектомії при раку ЩЗ розміром до 1 см із 5 і менше мікрометастазами (до 2 мм) у центральних лімфатичних вузлах ший, оскільки ця стратегія не має негативного впливу на прогноз захворювання. У пацієнтів із низьким ризиком ще не було продемонстровано достатніх доказів обов'язкової післяхірургічної абляції радіоїодом. **Мета дослідження:** виявити, чи можна припинити або відкласти терапію РАІ після тиреоїдектомії до підтвердження прогресування захворювання в пацієнтів із низьким ризиком. **Матеріали та методи.** Протягом п'яти років спостерігали дві групи хворих (по 30 у групі, всього 60) з папілярною мікрокар-

циномою ЩЗ T1N1a (5 і менше мікрометастазів VI рівня до 2 мм). У першій групі пацієнти отримували 100 мКі (3,75 Гбк) I¹³¹ незабаром після тотальної тиреоїдектомії, тоді як у другій групі РАІ застосовували відтерміновано, коли спостерігалися ознаки прогресування (підвищений рівень тиреоглобуліну в сироватці крові та підозрілі результати ультразвукового дослідження чи комп'ютерної томографії) після операції на ЩЗ. **Результати.** Через 5 років не було суттєвої різниці між групами щодо місцевих рецидивів після використання РАІ (один у першій групі й два в другій) та/або віддалених метастазів (t-критерій, $p = 0,58$). В усіх випадках рецидивів хворих лікували з подальшим хірургічним висіченням, без нових даних щодо прогресування протягом зазначеного часу спостереження. **Висновки.** Альтернативна терапія РАІ при папілярному раку щитоподібної залози T1N1a може бути необов'язковою в пацієнтів із невеликою кількістю мікрометастазів VI рівня. Місцеві та віддалені метастази, виявлені під час ретельного спостереження за підвищенням рівня тиреоглобуліну або при візуалізації, можна ефективно лікувати за допомогою відстроченої терапії РАІ та/або хірургічного втручання.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози; низький ризик; тиреоїдектомія; відстрочена радіоїодна абляція

UDC 616.127-005.8:616.379-008.79]-085.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1352>

M.I. Shved, I.O. Yastremska, V.Yu. Kuchmiy, R.M. Ovsyichuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

ST-elevation myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin

Abstract. Background. Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a 2-fold higher risk of developing coronary heart disease and mortality than those without carbohydrate metabolism disturbances. The reason for such negative trends is the occurrence of metabolic stress due to hyperglycemia and insulin resistance, which causes disturbance in energy metabolism and ischemic damage to cardiomyocytes. The purpose of the study is to improve the effectiveness of rehabilitation treatment and assess the dynamics of quality of life in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and T2DM who are at high risk of developing cardiac complications during the inpatient treatment by including the sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin in the comprehensive therapy. **Materials and methods.** The study group consisted of 38 patients with STEMI and T2DM who received dapagliflozin in addition to percutaneous coronary intervention (PCI). The control group included 37 patients with STEMI and T2DM who received only standard protocol treatment after PCI. In addition to general clinical examinations and assessment of quality of life using the EuroQol Group EQ-5D-5L questionnaire (1990), echocardiography was performed to determine general and local myocardial contractility by the Simpson method; plasma levels of glucose, insulin were evaluated, and insulin resistance was determined by the HOMA-IR. **Results.** Patients with STEMI and T2DM after PCI most often developed reperfusion syndrome with left ventricular failure and rhythm disturbances. Under the influence of standard medical treatment, a significant clinical and functional improvement was observed, but postinfarction remodeling progressed with impaired systolic and diastolic function and the development of heart failure syndrome, as well as treatment-resistant atrial and ventricular fibrillation paroxysms, supraventricular and ventricular extrasystoles, and bundle branch block. In patients of the study group with STEMI and T2DM on the comprehensive treatment with the SGLT2 inhibitor dapagliflozin, a significant decrease in the frequency of rhythm and conduction disturbances was noted on the second day of observation, as well as a decrease in postinfarction left ventricular remodeling, which ultimately manifested in a statistically significant improvement of myocardial contractility (ejection fraction increased by 6.7 %) and a decrease in diastolic dysfunction. There was also a significant decrease in the frequency and severity of reperfusion arrhythmias, which was achieved due to the cardiometabolic effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. **Conclusions.** The inclusion of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the comprehensive treatment led to a significant improvement in central cardiac hemodynamic parameters and a decrease in the frequency and severity of reperfusion arrhythmias and acute left ventricular failure, which contributed to the improvement in quality of life.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; ST-elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; dapagliflozin; quality of life

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Швед Микола Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги, медичний факультет, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: shvedmukola@ukr.net; тел.: +380(50)9783135

For correspondence: Mykola Shved, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: shvedmukola@ukr.net; phone: +380(50)9783135

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

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD), especially acute forms of coronary heart disease (CHD) such as acute coronary syndrome (ACS), are the main causes of morbidity, disability and mortality worldwide and in Ukraine [1, 2]. Thus, according to the Global Burden of Disease study, about 17.8 million people die from CVD annually, and more than 3.87 million in Europe. At the same time, the highest mortality rates are recorded in the Eastern European countries [3]. Particularly, in Ukraine in 2021 mortality due to CVD was 64.2 %, while in the economically developed countries this number is 40–45 % [4].

The risk of complications and death in CHD increases with the number of risk factors and comorbidities. Such significant risk factor for ACS with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is type 2 diabetes mellitus (T2DM), which has become a global health problem due to a significant increase in prevalence [5]. It has also been proven that T2DM has common risk factors and progression with STEMI, such as unhealthy diet, lipid metabolism disturbance, hyperglycemia and insulin resistance (IR), obesity, hypertension, and physical inactivity [6, 7]. According to the results of the international EpiDREAM randomized controlled trial, a 1 mmol/l increase in glucose levels is associated with a 17% increase in the risk of cardiovascular events or death [8]. It should be noted that patients with T2DM have a 2-fold increased risk of developing CHD, and the risk of mortality is 2–4 times higher compared to patients without carbohydrate metabolism disorders [9]. Diabetes is a risk factor for CVD, regardless of age, hypertension, body weight, and type of hyperlipidemia [10, 11], and in 2019, about 4.2 million deaths related to diabetes were reported worldwide [12, 13].

The main reason for such negative trends in T2DM is the development of metabolic stress due to hyperglycemia and IR, which causes disturbance in energy metabolism and ischemic damage to cardiomyocytes. This pathogenetic mechanism of STEMI suggests the possibility of a drug effect on these pathological processes. It is believed that glycemia control can affect the clinical and angiographic results of myocardial revascularization in patients with STEMI and T2DM. Thus, a number of clinical trials has shown the connection of perioperative hyperglycemia and elevated glycated hemoglobin (HbA1c) levels with an increased risk of cardiovascular complications of myocardial revascularization [14, 15]. Therefore, when choosing a hypoglycemic drug in patients with coronary artery disease, the requirements are met according to which it should not only normalize glycemia but also improve the prognosis for cardiovascular complications.

In recent years, studies have shown a fairly high clinical efficacy of the sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors in patients with T2DM. In the DAPA-HF randomized controlled trial, dapagliflozin administration in patients with CHD and reduced ejection fraction resulted in a 18% decrease in the risk of cardiovascular mortality and a 30% decrease in hospital admissions for CHD [16]. Nowadays, dapagliflozin is the only SGLT2 inhibitor recommended for use in patients with CHD with reduced ejection fraction even in the absence of DM [17].

The purpose of the study is to improve the effectiveness of treatment in recovery period and assess the dynamics of quality of life in patients with ACS (STEMI) and T2DM who are at high risk of developing cardiac complications during the inpatient care by including the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the comprehensive therapy.

Materials and methods

The open-label, controlled, comparative study was conducted in parallel groups. Seventy-five patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation and T2DM were examined and underwent urgent balloon angioplasty and stenting of the infarction-dependent coronary artery and were treated at the cardiology department of Ternopil University Hospital in 2021–2023. Participants aged 38 to 75 years, on average 56.38 ± 6.41 years, were selected; men predominated among the study population (82.7 %). The diagnosis of STEMI was verified according to the ESC (2018) guidelines, and T2DM — according to the ADA and IDF (2010). Depending on the treatment program used, patients were divided into two groups.

The study group (group 1) consisted of 38 individuals who received standard protocol treatment for STEMI according to the Unified Clinical Protocol and the Adapted Clinical Practice Guideline [18, 19] and were additionally prescribed the SGLT2 inhibitor dapagliflozin at a dose of 10 mg/day. The control group (group 2) included 37 patients with STEMI who also underwent urgent balloon angioplasty and stenting of the infarction-dependent coronary artery but received only standard protocol treatment.

In addition to general clinical, laboratory and instrumental methods (complete blood count, basic and comprehensive metabolic panel, lipid panel, coagulation panel, creatine phosphokinase-MB, troponin T, arterial blood oxygen saturation), all patients were tested for plasma level of glucose and HbA1c (by glucose oxidase method using a Bisensline analyzer (Germany)), insulin (by chemiluminescence with the help of Access analyzer (USA)) and IR by HOMA-IR index. The standard 12-lead electrocardiography with monitoring of rhythm and conduction disturbances was performed and intracardiac hemodynamics was assessed by transthoracic echocardiography (Canon Aplio 400 with sectoral transducer) in M-, B- and Doppler modes. Additionally, all patients were interviewed using the EQ-5D-5L questionnaire proposed by the international interdisciplinary team of scientists, EuroQol Group (1990) [20, 21]. The scale measures quality of life on a 5-component scale including mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Each level is rated on scale that describes the subjective severity of symptom in each area (i.e. I have no problems in walking about, slight, moderate or severe problems, unable to walk). This tool also has an overall health scale where the patient selects a number from 1 to 100 to describe the condition of their health, where 100 is the best imaginable state of health.

These examinations were performed upon admission and repeated immediately after the intervention and on day 10.

Statistical analysis of the indicators was carried out using the method of variation statistics. Samples were checked for normality of data distribution using the Shapiro-Wilk test,

and parametric (T-test, Student's test) or nonparametric (Mann-Whitney U-test) methods were applied. The correlation coefficient (r) and the Pearson's correlation test were used to assess the relationship between the features.

Results

Before the treatment, most patients in the study and the control group had a common painful course of ACS with typical changes in the electrocardiographic curve and the presence of necroresorptive syndrome. However, a significant part of patients with ACS and T2DM (21.3 %) was diagnosed with an atypical clinical onset of myocardial infarction, whereas in the control group, this type of myocardial infarction was diagnosed in only 10.7 % of cases ($p \leq 0.05$). Severe generalized weakness was present in 84.0 % of patients in the study group and in 32.1 % of controls, 35 % of participants in both groups reported chest discomfort, shortness of breath and a feeling of lack of air. Nausea, vomiting, and dizziness were observed in 32.0 and 10.7 % of patients in the respective groups. It should also be noted that throughout the comprehensive and standard therapy, the angina syndrome was eliminated within the first day of treatment in all patients of both groups. However, residual symptoms in the form of general weakness, chest discomfort, etc. were observed in 36.0 % of patients of the study group and 53.6 % of controls during the first day.

It is important to note that patients with comorbidities had significantly higher rates of IR, especially those who were overweight and obese. Thus, in patients with STEMI and T2DM with normal body weight, the HOMA-IR was 8.1 (6.8–12.5), and in overweight individuals, 14.1 (13.6–17.2). The obtained results substantiated the need to normalize hyperglycemia and IR in patients with comorbidities by additional administration of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin at a dose of 10 mg/day. After the treatment, HOMA-IR in the study group decreased by 1.62 times in patients with normal body weight, by 1.73 times in overweight ones and by 1.94 times in obese participants. The addition of dapagliflozin to the comprehensive treatment also had a statistically significant effect on blood insulin levels. Comparing to the standard therapy, insulin content in patients with STEMI and T2DM decreased by 38.25 % ($p < 0.05$).

In a more detailed analysis of cardiac rhythm and conduction disorders, which were diagnosed in 73 (97.3 %) of the examined patients with comorbidities, ventricular or supraventricular extrasystoles (92.0 %), atrial fibrillation paroxysms (16.0 %), ventricular tachycardia (10.7 %), and blocks of different degrees and localization (49.3 %) were most often recorded.

Under the influence of standard and comprehensive treatment, patients of both groups showed a positive trend in the frequency of rhythm and conduction disturbances but a significantly higher number of rhythm disturbances after 1–5 days of treatment continued to be observed in controls. It should be noted that patients of this group significantly more often developed reperfusion syndrome in the form of various rhythm disturbances and acute heart failure (31.6 vs. 14.3 % in the study group, $p < 0.05$). Thus, in the control group on standard treatment, the long/short QT syndrome

was diagnosed almost 3 times more often (25.0 % of cases vs 8.6 % in the comprehensive therapy group), which most researchers associate with a high incidence of life-threatening ventricular arrhythmias. With standard treatment, ventricular tachycardias developed 3 times more often, ventricular fibrillation and atrioventricular block were 2.5 times more frequent than in patients treated with the SGLT2 inhibitor. In general, the number of complications in the early reperfusion period was 2.9 times lower in patients of the study group on the comprehensive treatment than in the control group on standard therapy.

The electrocardiography findings (Table 1) before treatment in patients with STEMI from the study and control groups did not differ statistically but were significantly different from those in healthy people (reference values). It should be noted that before treatment, patients with STEMI were diagnosed with systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle (LV), as evidenced by an increase in left ventricular end-systolic pressure (LV ESP), left ventricular end-diastolic pressure (LV EDP), A-wave (A), isovolumic relaxation time (IVRT), deceleration time (DT), and a decrease in ejection fraction (EF), E-wave (E), E/A ratio. The left ventricular contractile function (as measured by ejection fraction) decreased by an average of 16 % due to STEMI.

Under the influence of standard therapy, for up to 10 days in patients with STEMI, the values of LV EDP, IVRT, DT, A decreased and such intracardiac hemodynamic parameters as E, E/A ratio, EF increased significantly. Thus, on day 10 in patients with STEMI of the control group, there was a cardiac remodeling with a gradual increase in chamber volumes and a decrease in contractility. At the same time, patients developed diastolic dysfunction mainly of the relaxation type. Therefore, after a course of standard treatment, patients in this group continued to experience postinfarction LV remodeling, which manifested in a significant increase in LV EDP, IVRT, DT and a decrease in E, E/A ratio. LV EF slightly increased (by 1.5–2.3 %) compared to the pretreatment value ($p > 0.05$). However, this indicator after treatment was significantly lower than in healthy individuals. The data obtained demonstrate insufficient hemodynamic efficacy of standard therapy in these participants.

In patients with STEMI of the study group who underwent comprehensive treatment with dapagliflozin, a significant increase in DT and EF and a decrease in LV EDP and E/A ratio were noted at the examination on day 10, the changes in other hemodynamic parameters were less significant compared to the pretreatment values but there was a clear downward trend in postinfarction cardiac remodeling. At the same time, the development of diastolic dysfunction of the relaxation type was noted. Thus, after the applied comprehensive therapy, IVRT and EF significantly increased and E, A, E/A ratio decreased compared to the pretreatment value. Thus, the addition of the SGLT2 inhibitor to the standard medical treatment in these patients contributed to a decrease in the size of the left heart chambers and manifestations of postinfarction LV remodeling. The latter one is confirmed by a statistically significant increase in EF (by an average of 6.7 %), myocardial contractility and a decrease in diastolic dysfunction.

In order to objectively assess the effectiveness of the proposed comprehensive treatment and its subjective perception by patients, we evaluated the dynamics of their quality of life using the standardized EQ-5D-5L questionnaire.

Before treatment, patients of both groups rated their quality of life with a relatively low score, on average 26.72 ± 10.41 and 27.18 ± 10.22 units (Table 2). Therefore, from the obtained results it can be concluded that participants have a relatively low quality of life, which indicates the homogeneity of the groups, and no statistically significant difference between them before treatment was observed ($p > 0.05$).

When assessing the dynamics of quality of life during the standard treatment in patients with STEMI and T2DM, a significant improvement in health was observed, quality of life index in general increased by 66.60 %. At the same time, in patients who received comprehensive treatment (with the additional SGLT2 inhibitor dapagliflozin), quality of life improved by an average of 230.5 %, which is significantly higher compared to the control group who received standard treatment ($p < 0.05$).

When analyzing the separate components of the EQ 5D-5L questionnaire, a special attention was paid to the assessment of patients' physical activity, pain/discomfort, and anxiety/depression. High quality of life (according to the criterion "I have no problems") in all three categories was mentioned only in patients with STEMI and T2DM who were additionally treated with dapagliflozin. The best results were obtained from patients' assessment of pain/discomfort (odds ratio (OR) = 0.43 [95% confidence interval (CI) 0.26–0.74; $p < 0.05$]) and anxiety/depression (OR = 0.54 [95% CI 0.32–0.84; $p < 0.05$]). Significantly lower rates of physical activity in patients of this group (OR = 0.76 [95% CI 0.62–1.06; $p < 0.05$]) can be explained by limitations of their physical rehabilitation protocol at this treatment stage.

At the same time, in patients with comorbidities who presented with STEMI and T2DM, the use of standard treatment was accompanied by a significant regression of pain (OR = 0.62 [95% CI 0.46–0.84; $p < 0.05$]) and some improvement in motor activity (OR = 0.78 [95% CI 0.58–

Table 1. Dynamics of echocardiographic parameters under the influence of the comprehensive therapy with dapagliflozin in patients with STEMI ($M \pm m$)

Parameters and their reference values	Groups	Day 1	Day 10	p1	p2
LV EDP, ml (147.9 ± 1.4)	1	161.5 ± 1.2	149.3 ± 1.4	< 0.05	< 0.05
	2	162.1 ± 1.4	154.8 ± 1.6	< 0.05	< 0.05
LV ESP, ml (81.3 ± 3.8)	1	98.6 ± 2.7	85.5 ± 3.2	< 0.05	< 0.05
	2	99.3 ± 2.3	92.4 ± 2.5	> 0.05	< 0.05
EF, % (61.8 ± 0.3)	1	46.7 ± 0.4	53.2 ± 0.2	< 0.05	< 0.05
	2	47.6 ± 0.4	48.7 ± 0.3	> 0.05	< 0.05
IVRT, ms (88.5 ± 2.1)	1	81.9 ± 1.3	71.3 ± 1.3	< 0.05	< 0.05
	2	80.8 ± 2.1	78.4 ± 1.5	> 0.05	< 0.05
DT, ms (196.4 ± 4.7)	1	169.9 ± 5.3	215.4 ± 5.2	< 0.05	< 0.05
	2	167.5 ± 4.4	176.6 ± 4.6	> 0.05	< 0.05
E, cm/s (45.67 ± 1.70)	1	51.5 ± 1.8	53.2 ± 1.8	< 0.05	< 0.05
	2	62.2 ± 1.3	66.4 ± 1.3	> 0.05	< 0.05
A, cm/s (36.8 ± 1.1)	1	44.3 ± 1.3	37.2 ± 1.2	< 0.05	> 0.05
	2	42.7 ± 1.1	48.5 ± 1.2	< 0.05	< 0.05
E/A ratio (1.23 ± 0.04)	1	1.39 ± 0.04	1.10 ± 0.04	< 0.05	< 0.05
	2	1.46 ± 0.05	1.37 ± 0.06	> 0.05	< 0.05

Notes: p1 — the statistical significance of the difference between patients with STEMI on days 1 and 10 of treatment; p2 — the statistical significance of the difference between the parameter on day 10 and the reference value; parameters given in bold are significantly different from those of controls.

Table 2. The effect of the comprehensive treatment on the dynamics of quality of life in patients with STEMI and T2DM ($M \pm m$)

Stage of treatment	Group 1 (n = 38)	Group 2 (n = 37)	p
Upon admission, units	26.72 ± 10.41	27.18 ± 10.22	> 0.05
Before discharge, units	88.32 ± 9.52	45.28 ± 9.26	< 0.05
Growth during treatment, %	+230.54	+66.60	< 0.05

Notes: parameter given in bold is significantly different from the pretreatment data; p — statistical significance of the difference before and after treatment.

0.92; $p < 0.05$), but their severe general clinical condition contributed to increased signs of anxiety and depressive behavior at the end of inpatient treatment (OR = 0.86 [95% CI 0.66–1.17; $p < 0.05$]).

Therefore, the analysis of the dynamics of quality of life under the influence of the comprehensive and standard treatment indicates their subjective effectiveness in both groups. However, the standard program was not effective enough in patients with comorbidities who presented with STEMI and T2DM, and only the additional use of dapagliflozin contributed to a statistically significant improvement in quality of life (by 3.3 times) in the study group.

Discussion

Summing up the results, it should be noted that the use of the comprehensive therapy with the inclusion of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with STEMI and T2DM contributed to a pronounced positive dynamic of clinical manifestations of not only the underlying disease but also metabolic disturbances. In addition, under the influence of the comprehensive treatment with the inclusion of the SGLT2, patients showed a significant decrease in the frequency of rhythm and conduction disturbances, by 65 % on the second day of observation, and by 8–10 days of treatment, a significant decrease in such rhythm disturbances as sinus tachycardia and supraventricular extrasystole was observed.

It should also be noted that hyperglycemia and IR, which are manifested in T2DM and leads to glycosylation of proteins and other substrates, are considered to be additional causes of metabolic disturbances in patients with comorbidities, accompanied by a 40% increase in the risk of CHD, a 16% in cardiovascular events, and a 26% in the risk of overall mortality, regardless of the presence of other risk factors [22, 23]. Taking into account current recommendations on the choice of a hypoglycemic drug that should not only normalize glycemia but also improve cardiovascular prognosis, we used the SGLT2 inhibitor dapagliflozin, which, according to the DAPA-HF randomized controlled trial, led to an 18% reduction in the risk of cardiovascular mortality and a 30% reduction in hospital admissions for heart failure [16, 24]. The results of our study demonstrated high clinical efficacy of dapagliflozin in patients with STEMI and T2DM in terms of glycemic control, reduction of insulin resistance and an increase in myocardial contractility (EF elevated by 6.7 ± 0.4 %).

In addition, the obtained results allow us to conclude that clinical manifestations, physical and functional changes in the body associated with health significantly affect quality of life, which is one of the most important criteria for assessing the severity of the condition, the need for revascularization interventions and the use of additional medical treatment in comorbid patients with myocardial infarction and T2DM [25, 26]. The potential ability to improve quality of life in such patients with clinical, laboratory and instrumental signs of treatment effectiveness, in particular the use of revascularization interventions and metabolic therapy, suggests the need of including dapagliflozin in a comprehensive treatment program for patients with acute clinical forms of coronary artery disease in combination with T2DM.

Conclusions

In patients with STEMI on the background of T2DM, a significantly frequent atypical course of myocardial infarction was observed before treatment. It was accompanied by high levels of glycated hemoglobin and insulin resistance, severe disorders of morphological and functional parameters of the heart, and postinfarction remodeling with impaired systolic and diastolic function. After percutaneous coronary intervention with the standard medical therapy, reperfusion syndrome in the form of rhythm and conduction disturbances and acute forms of heart failure was diagnosed more often.

The use of the comprehensive treatment with the additional SGLT2 inhibitor dapagliflozin led to a significant reduction in the HOMA-IR and a significant improvement in central cardiovascular hemodynamics, which was accompanied by a significant ($p < 0.05$) decrease in the incidence and severity of ACS complications such as reperfusion arrhythmias and an increase in myocardial contractility (EF elevated by 6.7 ± 0.4 %).

In patients with STEMI and T2DM who received additional dapagliflozin, the best results obtained in terms of self-assessment of their quality of life were the reduction of pain/discomfort (OR = 0.43 [95% CI 0.26–0.74; $p < 0.05$]), anxiety/depression (OR = 0.54 [95% CI 0.32–0.84; $p < 0.05$]) and slightly lower — for physical activity (OR = 0.76 [95% CI 0.62–1.06; $p < 0.05$]). The use of standard treatment in this category of patients with comorbidities was accompanied by a significant regression of quality of life parameters, but their severe general clinical condition contributed to increased signs of anxiety and depressive behavior (OR = 0.86 [95% CI 0.66–1.17; $p < 0.05$]).

References

- Oksak G.A., Golovanova I.A. Contribution of mortality from cardiovascular disease to overall mortality. *Wiad. Lek.* 2017. 70(3, pt 1). 449-455.
- Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021 Jun. 11(2). 169-177. doi: 10.2991/jegh.k.201217.001.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10. 392(10159). 1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Pandey A., Wells C.R., Stadnytskyi V., Moghadas S.M., Marathe M.V. et al. Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2023 Feb 21. 120(8). e2215424120. doi: 10.1073/pnas.2215424120.
- Megaly M., Schmidt C.W., Dworak M.W., Garberich R., Stanberry L. et al. Diabetic Patients Who Present with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2022 May. 38. 89-93. doi: 10.1016/j.carrev.2021.08.003.
- Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020 Mar. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.

7. Daryabor G., Atashzar M.R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front. Immunol.* 2020 Jul 22. 11. 1582. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.
8. Galicia-García U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 30. 21(17). 6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
9. Anand S.S., Dagenais G.R., Mohan V., Diaz R., Probstfield J. et al.; EpiDREAM Investigators. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012 Aug. 19(4). 755-64. doi: 10.1177/1741826711409327.
10. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018 Jun 8. 17(1). 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
11. Damaskos C., Garpis N., Kollia P., Mitsopoulos G., Barlampana D. et al. Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update. *Curr. Cardiol. Rev.* 2020. 16(4). 266-274. doi: 10.2174/1573403X15666191111123622.
12. Ismail L., Materwala H., Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021 Mar 10. 19. 1759-1785. doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.003.
13. Saeedi P., Salpea P., Karuranga S., Petersohn I., Malanda B. et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 year old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 Apr. 162. 108086. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
14. Linkeviciute-Ulinskiene D., Kaceniene A., Dulskas A., Patasius A., Zabuliene L., Smailyte G. Increased Mortality Risk in People with Type 2 Diabetes Mellitus in Lithuania. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020 Sep 20. 17(18). 6870. doi: 10.3390/ijerph17186870.
15. Chen Z., Ding S., Yuan Y., Du J., Zhang L. Relationship between Perioperative Cardiovascular Events and Glycated Hemoglobin in Diabetic Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Biomed. Res. Int.* 2020 Dec 17. 2020. 3645374. doi: 10.1155/2020/3645374.
16. Zheng J., Cheng J., Wang T., Zhang Q., Xiao X. Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 2017. 1537213. doi: 10.1155/2017/1537213.
17. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019 Nov 21. 381(21). 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
18. Nessler J. Dapagliflozin in the treatment of patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction — a practical approach. *Postepy Kardiol. Interwencyjne.* 2021 Jun. 17(2). 135-140. doi: 10.5114/aic.2021.107491.
19. Bhatt D.L., Lopes R.D., Harrington R.A. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA.* 2022 Feb 15. 327(7). 662-675. doi: 10.1001/jama.2022.0358.
20. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucchiarelli-Ducci C. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018 Jan 7. 39(2). 119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
21. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann. Med.* 2001 Jul. 33(5). 337-43. doi: 10.3109/07853890109002087.
22. Gyldenkerne C., Mortensen M.B., Kahlert J., Thrane P.G., Warnakula Olesen K.K. et al. 10-Year Cardiovascular Risk in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023 Oct 17. 82(16). 1583-1594. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.015.
23. Kosmas C.E., Bousvarou M.D., Kostara C.E., Papakonstantinou E.J., Salamou E., Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Int. Med. Res.* 2023 Mar. 51(3). 3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548.
24. Martín-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Do all risk factors have the same strength? *World J. Diabetes.* 2014 Aug 15. 5(4). 444-70. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444.
25. Pankiv V., Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(6). 424-427. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.
26. Mao L., Cai D., Chi B., Xiao T., Zou A. et al. Dapagliflozin reduces the risk of heart failure rehospitalisation in diabetic acute myocardial infarction patients: a propensity score-matched analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023 Jul. 79(7). 915-926. doi: 10.1007/s00228-023-03495-3.

Received 31.10.2023

Revised 05.01.2024

Accepted 15.01.2024 ■

Information about authors

Mykola Shved, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: shvedmukola@ukr.net; phone: +380(50)9783135; <https://orcid.org/0000-0001-5331-5602>

Iryna Yastremska, PhD, Assistant at the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: yastremskaio@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6884-6705>

Victoria Kuchmij, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology 1, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kuchmii@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8631-4438>

Roman Ovsyichuk, PhD student, Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: ovsyichuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4570-3618>

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

Information about funding. The authors guarantee that they have not received any remuneration in any form that could influence the results of the work.

Authors' contribution. Shved M.I. — general management of the work, development of the research concept, formulation of the aim of work, editing the article text, final approval of the article; Yastremska I.O. — the idea of the work, collection of research material, statistical processing of the obtained results, analysis and summarization of data, writing the text of the article; Kuchmij V.Yu. — editing the article text, final approval of the article, data analysis, critical review; Ovsyichuk R.M. — statistical analysis.

Швед М.І., Ястремська І.О., Кучмії В.Ю., Овсійчук Р.М.

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

Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Вплив інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину

Резюме. Актуальність. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу вдвічі вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця та смертності від неї, ніж в осіб без порушень вуглеводного обміну. Причиною таких негативних тенденцій вважають розвиток метаболічного стресу в умовах гіперглікемії та інсулінорезистентності, які лежать в основі порушення енергетичного метаболізму й ішемічного пошкодження кардіоміоцитів.

Мета роботи: підвищити ефективність відновного лікування та оцінити динаміку показників якості життя у хворих із гострим коронарним синдромом (інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI)) на тлі ЦД 2-го типу та високим ризиком розвитку кардіальних ускладнень на стаціонарному етапі лікування шляхом включення в комплексну терапію інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) дапагліфлозину. **Матеріали та методи.** Дослідну групу становили 38 хворих зі STEMI та ЦД 2-го типу, яким після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) додатково призначали інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин. У контрольну групу увійшли 37 пацієнтів зі STEMI й ЦД 2-го типу, які після ЧКВ отримували лише стандартне протокольне лікування. Окрім загальноклінічних обстежень та оцінки якості життя за опитувальником EQ-5D-5L EuroQol Group (1990), проводили ехокардіографію з визначенням глобальної та локальної скорочувальної активності міокарда за методом Simpson, вивчали плазмові рівні глюкози, інсуліну, інсулінорезистентність — за індексом НОМА-IR. **Результати.** У хворих зі STEMI на тлі ЦД 2-го типу після коронарного втручання найчастіше розвивався реперфузійний синдром з проявами

лівошлуночкової недостатності та порушень ритму. Під впливом стандартного медикаментозного лікування відзначалося суттєве клініко-функціональне покращення, але прогресувало післяінфарктне ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функції і розвитком синдрому серцевої недостатності, також зберігалися резистентні до лікування пароксизми фібриляції передсердь, шлуночків, суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли і блокади ніжок пучка Гіса. У хворих дослідної групи зі STEMI й ЦД 2-го типу на тлі комплексного медикаментозного лікування з включенням інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину відзначалося вірогідне зниження частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, а також зменшення ознак післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка, що в результаті проявлялося вірогідним покращенням скоротливості міокарда (фракція викиду зросла на 6,7 %) та зниженням діастолічної дисфункції. Також зареєстровано вірогідне зменшення частоти і вираженості реперфузійних аритмій, що досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу дапагліфлозину. **Висновки.** Включення в комплексне медикаментозне лікування інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину приводило до вірогідного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки та зниження частоти розвитку і вираженості реперфузійних аритмій та гострої лівошлуночкової недостатності, що сприяло покращенню показників якості життя.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST; черезшкірне коронарне втручання; дапагліфлозин; якість життя

УДК 616.36-002:612.354-007.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353>

Ткач С.М., Паньків В.І., Крушинська З.Г.

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

Особливості перебігу цукрового діабету 2-го типу в поєднанні з метаболічно-асоційованою стеатозною хворобою печінки за умов хронічного стресу

Резюме. Актуальність. Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки (МАСХП) є найбільш поширеним хронічним захворюванням печінки, при якому основні патогенні процеси беруть початок від метаболічної дисфункції. Останніми роками МАСХП набула характеру епідемії, що тісно пов'язана з пандемією ожиріння, цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та суттєвим підвищенням ризику серцево-судинної патології. Разом з відомими патогенетичними чинниками, що викладені у гіпотезі «паралельних множинних ударів», в умовах пандемії COVID-19 та російської військової агресії в Україні додатковим потужним патогенетичним чинником, що може впливати на перебіг багатьох захворювань, включно з МАСХП, є хронічний стрес. **Мета дослідження:** встановлення клініко-біохімічних особливостей перебігу МАСХП на тлі ЦД2 за умов воєнного стресу в Україні. **Матеріали та методи.** Нами проведено порівняльне дослідження особливостей перебігу МАСХП у 64 хворих на ЦД2 (перша група — 44 пацієнти, які постійно перебували за умов воєнного стану в Україні, та 20 пацієнтів контрольної групи, що повернулись в Україну після тривалого (понад 12 місяців) перебування за кордоном). **Результати.** У проведеному дослідженні показано, що у хворих на МАСХП, які зазнали впливу негативних наслідків воєнних дій, виявляються статистично значуще підвищення рівня глюкози натще та маркерів інсуліно-резистентності, підвищення активності печінкових трансаміназ і рівня маркерів системного запалення порівняно з довоєнним періодом. Негативний вплив стресових чинників воєнного часу зумовлює діабетичний дистрес та тяжкий перебіг МАСХП, що в подальшому може призвести до швидкого прогресування захворювання. У більшості хворих першої групи відзначали суттєві зміни психоемоційного стану. Найчастіше фіксували зниження настрою (81,8 %), почуття тривоги/страху (79,5 %), порушення сну (81,8 %), загальну слабкість та швидку стомлюваність (63,3 %), що зустрічались набагато частіше та були більш вираженими, ніж у контрольній групі. **Висновки.** Під час активних воєнних дій великого значення набувають такі епігенетичні чинники, як зміни в режимі та якості харчування, психоемоційні порушення у вигляді астеноневротичних і тривожно-депресивних розладів, посттравматичні стресові розлади, пов'язані з війною безробіття та інші негативні чинники. Тому у таких хворих велике значення мають контроль за оптимальними рівнями глікемії, показниками печінкових проб та ліпідного спектра, а також за станом психічного здоров'я.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки; хронічний воєнний стрес

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

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.: +380 (67) 792-62-47

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47

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

Вступ

Неалкогольна жирова (стеатозна) хвороба печінки (НАЖХП) визначається як накопичення надлишкового жиру в печінці за відсутності вторинних причин або захворювань печінки іншої етіології. Тому діагностика НАЖХП потребує виключення інших причин захворювання печінки, хоча пацієнти можуть мати більше ніж один етіологічний чинник, що вражає печінку, одночасно. При цьому синергічний ефект множинного впливу на виникнення та прогресування НАЖХП не враховується, велика кількість пацієнтів з клінічних досліджень у цій галузі виключається, а метаболічний ризик пацієнтів залишається до кінця нерозпізнаним [1, 2].

Визнаючи тісний зв'язок із метаболічним ризиком, у 2020 році міжнародний консенсус замість НАЖХП запропонував новий термін — «стеатозна хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією», або «метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки» (МАСХП), що ґрунтується на наявності стеатозу печінки та принаймні одного з таких станів, як надмірна маса/ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) або метаболічні порушення, без додаткових критеріїв виключення [3, 4].

Метаболічні порушення, що входять до складу МАСХП, охоплюють як мінімум дві ознаки з таких: збільшення окружності талії, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), предіабет, інсулінорезистентність (ІР) та субклінічне запалення. Цей термін також передбачає, що наявна метаболічна дисфункція може погіршити перебіг печінкової патології за наявності інших етіологічних чинників ризику, наприклад, зловживання алкоголем або вірус гепатиту С. Тобто дефініція МАСХП потребує обов'язкової наявності метаболічних чинників ризику, допускає включення пацієнтів із супутньою печінковою патологією (алкогольна хвороба печінки та хронічний вірусний гепатит С), проте потребує виключення пацієнтів зі стеатозом печінки, які не відповідають метаболічним критеріям [3, 4]. Нове визначення було запропоновано групою міжнародних експертів з 22 країн та нещодавно (21–24 червня 2023 року) затверджено на Конгресі EASL 2023 (Європейська асоціація з вивчення печінки). Нове визначення відображає реальну поширеність хвороби у світі, а також ідентифікує пацієнтів з метаболічними чинниками ризику прогресування захворювання печінки.

МАСХП має значну поширеність у загальній популяції, перебуваючи в межах від 13,5 % в Африці до 31,8 % на Близькому Сході. Згідно з останнім метааналізом, поширеність МАСХП у західному світі оцінюють приблизно на рівні 25 % усієї дорослої популяції [5]. Вона діагностується у 47,3–63,7 % хворих на ЦД2 та приблизно у 80 % людей з ожирінням [6]. Значна поширеність цієї патології зумовлена головним чином нездоровим способом життя, включно зі шкідливими харчовими чинниками, як-от високий рівень насичених жирів, холестерину або фруктози [6, 7]. Хоча існує думка, що МАСХП є доброякісним захворюванням печінки, воно є другою найпоширенішою причиною термі-

нальної стадії захворювання печінки і другою причиною первинного раку печінки у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США та Європі [8, 9]. Але найважливіше, що основна причина смерті пацієнтів з МАСХП пов'язана не з самою печінкою, а з серцево-судинними захворюваннями [7, 10].

ІР тісно пов'язана з ЦД2, але не завжди наявна при ЦД 1-го типу, чим пояснюється різна поширеність МАСХП у цих двох субпопуляціях пацієнтів [11]. За епідеміологічними даними, загальна поширеність МАСХП серед хворих на ЦД2 становить 55,5 %, а при метаболічно-асоційованому стеатогепатиті (МАСГ) — 37,3 %; також у 17 % хворих на ЦД2 при біопсії печінки виявляли прогресуючий фіброз [12, 13]. Поточні рекомендації підкреслюють роль скринінгу на діабет у пацієнтів з діагнозом МАСХП і навпаки [14, 15]. Не менше ніж 25 % пацієнтів з МАСХП також мають ЦД2 [12, 13]. Сама МАСХП збільшує ризик захворюваності на ЦД2, а ризик виникнення ЦД2 у пацієнтів з МАСХП подвоюється [16–18].

Хронічний стрес, якого зазнала більшість населення України під час пандемії COVID-19 та зазнає зараз під час російської військової агресії, є додатковим потужним патогенетичним чинником, що може впливати на перебіг багатьох функціональних та органічних захворювань. Дослідження впливу військових дій на формування депресії та дистресу у військових та цивільного населення широковідомі [19, 20].

Метааналіз 33 досліджень показав, що депресія і посттравматичний стресовий розлад, як окремо, так і поєднано, дуже поширені серед тих, хто пережив війну або залишався в зоні конфлікту. Цим розладам сприяють пов'язані з війною безробіття та інші негативні чинники [21]. Поєднання таких чинників, як наявність ЦД, перенесене захворювання на COVID-19, а також страждань, викликаних війною, може сприяти розвитку діабетичного дистресу [22]. На тлі стресу змінюється звичний спосіб життя, починається нерегулярне та нераціональне харчування, неможливість дотримання умов фізіологічного сну, виникає необхідність термінового пересування в укриття або місце безпечного перебування. Тривале перебування в укриттях в умовах недостатньої вентиляції повітря, підвищеної вологості, низьких температур, відсутності належних санітарно-гігієнічних умов, браку їжі й питної води разом з їхньою неналежною якістю стає додатковим чинником розвитку або загострення багатьох захворювань, зокрема метаболічних. Порушення метаболічних процесів у печінці призводить до дисбалансу у психоемоційній сфері, сам стрес індукує як поведінкові, так і біологічні реакції, які активують вісь гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози, що призводить до підвищення рівня кортизолу та прозапальних біомаркерів, які можуть бути залучені в розвиток МАСХП [23]. Все це зумовлює необхідність вивчення додаткових чинників розвитку та прогресування метаболічно-асоційованих розладів, як-от ЦД2, ожиріння та МАСХП.

Мета дослідження: встановлення клініко-біохімічних особливостей перебігу МАСХП на тлі ЦД2 за умов воєнного стресу в Україні.

Матеріали та методи

Нами проведено порівняльне дослідження особливостей перебігу МАСХП у 64 хворих на ЦД2 (перша група — 44 пацієнти, які постійно перебували за умов воєнного стану в Україні, та 20 пацієнтів контрольної групи, що повернулись в Україну після тривалого (понад 12 місяців) перебування за кордоном).

Діагноз МАСХП у всіх хворих на ЦД2 встановлювали на основі ультразвукового підтвердження стеатозу печінки, надмірної маси/ожиріння, гіпертригліцеридемії, низького рівня ХС ЛПВЩ, високого рівня холестерину низької щільності (ХС ЛПНЩ) та гіпертрансаміназемії (для хворих з МАСГ).

Середній вік хворих становив $56,4 \pm 8,2$ року, в обох групах переважали чоловіки (64,5 %). Усім учасникам дослідження проведено ретельне обстеження (збір скарг, вивчення анамнезу шляхом опитування для з'ясування значущих для розвитку МАСХП чинників). Вплив різних чинників МАСХП вивчали за допомогою опитувальника, який містив запитання щодо місця й умов перебування хворого під час воєнного стану, режиму та якості харчового раціону, наявності супутньої патології, прийому медикаментозних препаратів, загального психоемоційного статусу.

Результати

Характеристика обстежених хворих та основні побутові стресові чинники надані в табл. 1, 2.

Як видно з даних табл. 1, 2, базові характеристики хворих в обох групах були схожими. Хоча в першій групі рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та індекс НОМА-IR були вищими, ніж у контрольній групі, різниця не досягала статистичних значень ($P < 0,05$). Більша частина хворих першої групи (68,2 %) періодично вимушено перебувала в підземних укриттях та мала обмеженість у комфортних і звичних умовах життя (81,8 %), відсутність нормальних умов для повноцінного сну та негативні зміни в режимі та якості харчування (90,9 %), обмежену фізичну активність (79,5 %) і доступ до якісної питної води (54,5 %) та необхідних медикаментів (50 %). У 90,9 % різко зменшилися кратність і тривалість прийому їжі, значна частина пацієнтів не мала можливості постійно вживати гарячу їжу та перші страви. У раціоні переважали фастфуд, консервовані продукти, снеки, їжа швидкого приготування, а вживання свіжих овочів і фруктів, молочних та м'ясних продуктів було різко обмежене.

У більшості хворих першої групи відзначали суттєві зміни психоемоційного стану (табл. 3). Найчастіше фіксували зниження настрою (81,8 %), почуття тривоги/страху (79,5 %), порушення сну (81,8 %), загальну слабкість та швидку стомлюваність (63,3 %), що зустрічались набагато частіше та були більш вираженими, ніж у контрольній групі.

Проведені дослідження також показали, що у більшості хворих з МАСХП спостерігалися захворювання

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на МАСХП на тлі ЦД2

Базові характеристики	Перша група, n = 44	Контрольна група, n = 20
Стать (чоловіки/жінки)	28/16	12/8
Вік, роки	$56,4 \pm 8,2$	$53,2 \pm 15,2$
Тривалість хвороби, роки	$6,8 \pm 2,5$	$6,0 \pm 3,8$
Рівень HbA _{1c} , %	$7,1 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,8$
Паління, n (%)	22 (50)	12 (60)
Індекс маси тіла, кг/м ²	$30,5 \pm 2,7$	$29,1 \pm 2,0$
Індекс НОМА-IR	$3,9 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$
Супутня кардіоваскулярна патологія, n (%)	40 (90,9)	12 (60)
Супутні шлунково-кишкові розлади, n (%)	26 (59,1)	22 (50)

Таблиця 2. Основні побутові стресові чинники у хворих на МАСХП на тлі ЦД2, n (%)

Стресові чинники	Перша група, n = 44	Контрольна група, n = 20
Періодичне перебування в підземних укриттях	30 (68,2)	–
Обмеженість освітлення та зв'язку	28 (63,3)	2 (10)
Обмеженість або відсутність комфортних і звичних умов життя	36 (81,8)	6 (30)
Низька температура в приміщенні	26 (59,1)	2 (10)
Періодична відсутність належних санітарно-гігієнічних умов	15 (34,1)	2 (10)
Відсутність нормальних умов для повноцінного сну	40 (90,9)	3 (15)
Обмежена фізична активність	35 (79,5)	6 (30)
Відсутність або обмежений доступ до необхідних медикаментозних засобів	22 (50)	4 (20)
Негативні зміни в режимі та якості харчування	40 (90,9)	2 (10)
Обмежений доступ до якісної питної води	24 (54,5)	–

серцево-судинної системи (90,5 %), ЦД2 (76,2 %) або захворювання шлунково-кишкового тракту (57,1 %). Майже дві третини (73,8 %) анкетованих пацієнтів відзначили загострення хронічних захворювань, але хворі не мали можливості продовжувати лікування хронічного захворювання в повному обсязі через відсутність доступу до медикаментозних засобів, неможливість пройти обстеження і відсутність контакту з лікарем для контролю якості лікування.

Нами також встановлено, що середній рівень глікемії, а також величина індексу НОМА у пацієнтів з МАСХП перевищували показники контрольної групи, що підтверджує роль інсулінорезистентності в розвитку МАСХП та її погіршення в умовах хронічного стресу. У таких хворих рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів статистично значущо ($p < 0,05$) перевищував показники контрольної групи (табл. 4). В обстежених хворих також виявлено статистично значуще підвищення активності печінкових трансаміназ та рівня С-реактивного протеїну порівняно з контрольною групою. Ці зміни свідчать про тяжчий перебіг МАСХП в умовах воєнного часу та в подальшому можуть впливати на швидкість прогресування захворювання. Тому у таких хворих велике значення мають контроль за оптимальними рівнями глікемії, показниками печінкових проб та ліпідного спектра.

Обговорення

МАСХП та ІР взаємопов'язані, а отже, і розвиток предіабету і ЦД2 на позапечінковому рівні є найбільш прямим їх наслідком [24, 25]. Зокрема, співіснування МАСХП і ЦД2 погіршує перебіг обох захворювань,

оскільки цей зв'язок двонаправлений [26]. В одному метааналізі показано, що ризик ЦД2 більший у пацієнтів із прогресуючою МАСХП із фіброзом [12], а у другому — що МАСХП передбачає ризик ЦД2 незалежно від віку та ожиріння, а також від методу діагностики МАСХП (УЗД або підвищення рівня печінкових ферментів) [13]. Крім того, це спостереження також було застосовано до пацієнтів із предіабетом та МАСХП, у яких захворюваність на ЦД2 була вищою, ніж у пацієнтів із предіабетом без МАСХП [27]. Поширеність МАСХП була низькою у пацієнтів з ЦД 1-го типу, але високою у пацієнтів із ЦД2, у яких вона була асоційована з підвищенням індексу маси тіла, рівня тригліцеридів, концентрації трансаміназ у сироватці крові та зниженням концентрації адипонектину. Окрім того, МАСХП частіше траплялася в пацієнтів з ЦД2, які не отримували інсулін, ніж у пацієнтів, яким проводилась інсулінотерапія [11].

Отримані нами результати збігаються з даними дослідження Г.Д. Фадеєнко та співавт. [20], у якому встановлено, що перше місце серед психоемоційних порушень посідали скарги на відчуття загальної слабкості, зниження настрою, почуття тривоги чи страху, неспокійний або уривчастий сон, який у частини хворих супроводжувався жахливими сновидіннями, пробудженням серед ночі чи вранці внаслідок вибухів чи сигналів повітряної тривоги. Практично у половини пацієнтів мали місце депресивні прояви у вигляді втрати інтересу до життя, страху смерті та безнадійності щодо майбутнього, відсутність здатності радіти життю, відчуття самотності та безвиході. За оцінками хворих, найвираженішими були зниження настрою, почуття тривоги,

Таблиця 3. Порушення психоемоційного стану у хворих на МАСХП на тлі ЦД2, n (%)

Симптом	Перша група, n = 44	Контрольна група, n = 20
Зниження настрою	36 (81,8)	12 (60)
Страх смерті	22 (50)	1 (5)
Безнадійність щодо майбутнього	23 (52,3)	8 (40)
Почуття тривоги/страху	35 (79,5)	4 (20)
Порушення сну	36 (81,8)	3 (15)
Надмірне занепокоєння з різних приводів	28 (63,3)	4 (20)
Знижена увага та здатність зосередитися	22 (50)	3 (15)
Загальна слабкість та швидка стомлюваність	28 (63,3)	4 (20)

Таблиця 4. Біохімічні показники у хворих на МАСХП на тлі ЦД2

Показники	Перша група, n = 44	Контрольна група, n = 20
Рівень HbA _{1c} , %	7,1 ± 0,7	6,2 ± 0,8
Загальний холестерин, ммоль/л	7,20 ± 0,78*	5,56 ± 0,42
Тригліцериди, ммоль/л	2,64 ± 0,18*	2,0 ± 0,2
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,0 ± 0,6*	2,4 ± 0,6
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 ± 0,09	1,1 ± 0,1
АлАт, мкмоль/л	0,56 ± 0,06*	0,38 ± 0,04
АсАт, мкмоль/л	0,52 ± 0,05*	0,36 ± 0,04
С-реактивний протеїн, мг/л	6,20 ± 0,56*	3,20 ± 0,42

Примітка: різниця вірогідна ($p < 0,05$).

страху, втоми. У більшості хворих спостерігались ознаки синдрому хронічної втоми, що проявлялись загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, почуттям млявості й апатії, а нічний відпочинок не відновлював сили [20]. За даними того ж дослідження, більшість хворих (88,1 %) під час військового часу в Україні відзначали зміни в режимі та якості харчування, а значна частина хворих для зменшення стресового впливу та тривоги вдавалася до регулярного прийому алкогольних напоїв, що додатково порушувало функцію печінки.

У великому когортному дослідженні за участю 10 141 особи майбутній ризик розвитку ЦД2 змінювався з часом при змінах у статусі МАСХП, при цьому ефективне лікування останньої знижувало ризик розвитку діабету. З іншого боку, розвиток МАСХП підвищував ризик розвитку діабету [28]. Сучасні дані свідчать про те, що величина ризику виникнення ЦД2 відображає тяжкість МАСХП та корелює з тяжкістю ураження печінки фіброзом [29]. Важливо розрізнити простий стеатоз, який не прогресує, та прогресуючий фіброз і МАСГ, що характеризується накопиченням жиру, запаленням і некрозом, роздуттям (балонуванням) клітин і різними стадіями фіброзу печінки, аж до цирозу, що з часом може призвести до гепатоцелюлярної карциноми.

Єдиним надійним методом диференціації простого стеатозу від МАСГ є біопсія печінки. М. Masarone і співавт. провели цю інвазивну процедуру у 215 пацієнтів з підвищеним рівнем трансаміназ і метаболічним синдромом або ЦД2. У цьому дослідженні поширеність МАСХП у пацієнтів з метаболічним синдромом становила 94,82 % і вона була наявна у всіх пацієнтів із ЦД2. МАСГ було виявлено в 58,52 % учасників із метаболічним синдромом і 96,82 % пацієнтів із ЦД2 [23]. Тобто можна припустити, що більшість пацієнтів з ЦД2 мають МАСГ. Резистентність до інсуліну має вирішальне значення в патофізіології як ЦД2, так і МАСГ, останній може також бути одним з ранніх ускладнень ЦД2 [30].

Висновки

МАСХП — це нове клінічне визначення неалкогольної жирової хвороби печінки, при якій основні патогенні процеси беруть початок від метаболічної дисфункції, у першу чергу асоційованої з надмірною масою/ожирінням та ЦД2. Разом з відомими патогенетичними чинниками, що викладені у гіпотезі «паралельних множинних ударів», в умовах пандемії COVID-19 та російської військової агресії в Україні додатковим потужним патогенетичним чинником, що може впливати на перебіг багатьох захворювань, включно з МАСХП, є хронічний стрес. Зокрема, під час активних воєнних дій великого значення набувають такі епігенетичні чинники, як зміни в режимі та якості харчування, психоемоційні порушення у вигляді астеноневротичних і тривожно-депресивних розладів, посттравматичні стресові розлади, пов'язані з війною безробіття та інші негативні чинники, що потенційно можуть впливати на перебіг МАСХП. У хворих на МАСХП, які зазнали впливу негативних наслідків воєнних дій, виявляються статистично значуще підвищення рівня глюкози натще та маркерів інсулінорезистентності, підвищення

активності печінкових трансаміназ і рівня маркерів системного запалення порівняно з довоєнним періодом. Це, ймовірно, пов'язано з негативною дією стресових чинників воєнного часу, зумовлює тяжчий перебіг МАСХП і в подальшому може призвести до швидкого прогресування захворювання. Тому у таких хворих велике значення мають контроль за оптимальними рівнями глікемії, показниками печінкових проб та ліпідного спектра, а також за станом психічного здоров'я.

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

Внесок авторів. *Ткач С.М.* — концепція і написання тексту, збір та аналіз клінічного матеріалу; *Паньків В.І.* — концепція і редагування тексту, збір та аналіз клінічного матеріалу; *Крушинська З.Г.* — збір та аналіз клінічного матеріалу, редагування списку літератури.

Інформація про фінансування. Дослідницька робота Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, Київ, із фінансуванням МОЗ України «Менеджмент цукрового діабету за умов хронічного стресу». Державний реєстраційний номер 0123U100395.

Список літератури

1. *Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018 Jan. 67(1). 328–357. doi: 10.1002/hep.29367. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28714183.*
2. *European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2016 Jun. 64(6). 1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.*
3. *Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J. Hepatol. 2020 Jul. 73(1). 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.*
4. *Fouad Y., Waked I., Bollipo S., Goma A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. Liver Int. 2020 Jun. 40(6). 1254–1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32301554.*
5. *Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J. Hepatol. 2019 Oct. 71(4). 793–801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.*
6. *Rinaldi L., Pafundi P.C., Galiero R., Caturano A., Morone M.V., Silvestri C. et al. Mechanisms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review. Antioxidants (Basel). 2021 Feb 10. 10(2). 270. doi: 10.3390/antiox10020270. PMID: 33578702; PMCID: PMC7916383.*
7. *Drożdż K., Nabrdalik K., Hajzler W., Kwiendacz H., Gumprecht J., Lip G.Y.H. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with*

- Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Dec 27. 14(1). 103. doi: 10.3390/nu14010103. PMID: 35010976; PMCID: PMC8746577.
8. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar. 148(3). 547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25461851.
9. Noureddin M., Vipani A., Bresee C., Todo T., Kim I.K., Alkhoury N. et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am. J. Gastroenterol.* 2018 Nov. 113(11). 1649-1659. doi: 10.1038/s41395-018-0088-6. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29880964; PMCID: PMC9083888.
10. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep. 69(9). 1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.
11. Cusi K., Sanyal A.J., Zhang S., Hartman M.L., Bue-Valleskey J.M., Hoogwerf B.J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017 Nov. 19(11). 1630-1634. doi: 10.1111/dom.12973. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28417532.
12. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018 Feb. 41(2). 372-382. doi: 10.2337/dc17-1902. PMID: 29358469.
13. Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., Baldelli E., Nascimbeni F., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 May. 31(5). 936-44. doi: 10.1111/jgh.13264. PMID: 26667191.
14. Bril F., Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017 Mar. 40(3). 419-430. doi: 10.2337/dc16-1787. PMID: 28223446.
15. Blond E., Disse E., Cuercq C., Draï J., Valette P.J., Laville M. et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia*. 2017 Jul. 60(7). 1218-1222. doi: 10.1007/s00125-017-4264-9. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28352941.
16. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Maurantonio M. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol.* 2019 Apr. 6(4). 385-396. doi: 10.1007/s00592-018-1266-0. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519965.
17. Valenti L., Bugianesi E., Pajvani U., Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int.* 2016 Nov. 36(11). 1563-1579. doi: 10.1111/liv.13185. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27276701.
18. Cho H.J., Hwang S., Park J.I., Yang M.J., Hwang J.C., Yoo B.M. et al. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reduces the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Gut Liver*. 2019 Apr 17. 13(4). 440-449. doi: 10.5009/gnl18382. PMID: 30970431; PMCID: PMC6622569.
19. Pankiv V., Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(6). 424-427. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>.
20. Fadiieenko G.D., Kushnir I.E., Solomentseva T.A. The effects of wartime stress factors on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2023. 4. 5-12. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-5>. Ukrainian.
21. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., Tilg H., Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021 May. 70(5). 962-969. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32938692.
22. Hoppen T.H., Priebe S., Vetter I., Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health*. 2021 Jul. 6(7). e006303. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006303.
23. Masarone M., Rosato V., Aglitti A., Bucci T., Caruso R., Salvatore T. et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS One*. 2017 Jun 1. 12(6). e0178473. doi: 10.1371/journal.pone.0178473. PMID: 28570615; PMCID: PMC5453539.
24. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzjis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug. 65(8). 1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26823198.
25. Tilg H., Adolph T.E., Moschen A.R. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology*. 2021 Feb. 73(2). 833-842. doi: 10.1002/hep.31518. Epub 2021 Feb 6. PMID: 32780879; PMCID: PMC7898624.
26. Aron-Wisnewsky J., Vigiotti C., Witjes J., Le P., Holleboom A.G., Verheij J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 May. 17(5). 279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152478.
27. Morina N., Stam K., Pollet T.V., Priebe S. Prevalence of depression and posttraumatic stress disorder in adult civilian survivors of war who stay in war-afflicted regions. A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J. Affect. Disord.* 2018 Oct 15. 239. 328-38. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.027.
28. Man S., Lv J., Yu C., Deng Y., Yin J., Wang B. et al. Association between metabolically healthy obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Int.* 2022 Dec. 16(6). 1412-1423. doi: 10.1007/s12072-022-10395-8. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35987840.
29. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D. et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023. 77. 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
30. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J. Hepatol.* 2021. 75. 659-689.

Отримано/Received 02.11.2023

Рецензовано/Revised 08.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.01.2024 ■

Information about authors

Sergii Tkach, MD, PhD, Professor, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific 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; phone: +380 (67) 792-62-47; Scopus: 6603629203; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Zoya Krushinska, MD, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: center@endocenter.com.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1888-7685>

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. S. Tkach — concept and writing of the text, collection and analysis of clinical material; V. Pankiv — concept and editing of the text, collection and analysis of clinical material; Z. Krushinska — collection and analysis of clinical material, editing of the bibliography.

Information about funding. This work was supported by Health Ministry of Ukraine (Management of diabetes under conditions of chronic stress. State registration number: 0123U100395).

S.M. Tkach, V.I. Pankiv, Z.H. Krushinska

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

Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress

Abstract. Background. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is the most common chronic liver disease in which the main pathogenic processes originate from metabolic dysfunction. In recent years, MAFLD has acquired the nature of an epidemic, which is closely related to the epidemic of obesity, type diabetes mellitus (T2DM) and a significant increase in the risk of cardiovascular diseases. Along with the known pathogenetic factors outlined in the “multiple parallel hits” hypothesis, in the context of the COVID-19 pandemic and the Russian military aggression in Ukraine, an additional powerful pathogenetic factor that can affect the course of many diseases, including MAFLD, is chronic stress. The aim of the study is to identify the clinical and biochemical features of MAFLD against the background of T2DM under the conditions of military stress in Ukraine. **Materials and methods.** We conducted a comparative study on the features of the course of MAFLD in 64 participants with T2DM: the first group — 44 individuals who were constantly under martial law in Ukraine, and controls — 20 patients who returned to Ukraine after a long (over 12 months) stay abroad. **Results.** The research shows that patients with MAFLD, who were affected by the negative consequences of military actions, had a statistically significant increase in the

level of fasting glucose and markers of insulin resistance, an increase in the activity of liver transaminases and the level of markers of systemic inflammation compared to the pre-war period. The negative impact of wartime stress factors causes diabetic distress and a more severe course of MAFLD, which can subsequently lead to rapid progression of the disease. Most patients of the first group reported significant changes in the psycho-emotional state. The most common were low mood (81.8 %), feeling of anxiety/fear (79.5 %), sleep disturbances (81.8 %), general weakness and quick fatigue (63.3 %), which occurred much more often and were more pronounced than in the control group. **Conclusions.** During active military operations, epigenetic factors such as changes in the regime and quality of nutrition, psycho-emotional disorders in the form of astheno-neurotic and anxiety-depressive disorders, post-traumatic stress disorders, war-related unemployment and other negative factors become of great importance. Therefore, in these patients, control of optimal levels of glycemia, indicators of liver tests and lipid spectrum, as well as the state of mental health, are very significant.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; metabolic-associated fatty liver disease; chronic military stress

РИПРОНАТ

Meldonium

Захворювання та функціональні порушення діяльності серця та судинної системи, кардіоміопатія, гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту

від 18 років

ЦИТОПРОТЕКТОР¹

АНТИ ГІПОКСАНТ²
ОКСИДАНТ¹

Індукція біосинтезу оксиду азоту²

оптимізація енергопродукції

ЦИТОпротекторна дія¹:

- Підвищує ефективність енергопродукції
- Зменшує утворення вільних радикалів на фоні блокади окиснення ВЖК
- Активує біосинтез оксиду азоту (NO)

Індукція біосинтезу NO¹:

- Зменшує периферичний опір судин
- Гальмує агрегацію тромбоцитів
- Запобігає прогресуванню атеросклерозу

¹ Сяксте Н.И. и др. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора ольвазола – оригинального регулятора эндотелиальной функции // Медицинские перспективы. 2012. Том XVII. № 2.

² ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Рипронат.

РИПРОНАТ. Склад: діюча речовина: мельдоній; 1 мл розчину містить мельдонію дигідрату 100 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Прозорий безбарвний розчин. **Фармакологічна група.** Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. **Показання.** У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію або до інших компонентів лікарського засобу. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах). Тяжка печінкова та/або ниркова недостатність. Вагітність та/або період годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: часто – алергічні реакції. З боку нервової системи: часто – головний біль. З боку серця: рідко – зміна ритму серця, відчуття серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/біль у грудях. З боку судин: рідко – підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкіри. З боку органів дихання, зручної клітки та середостіння: часто – інфекції дихальних шляхів. З боку травного тракту: часто – диспепсія. **Дослідження:** часто – дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка, рідко – відчуження в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорене серцебиття, еозінофілія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **Заявник.** ТОВ «ЮРПД МЕДИЦИН», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ № 1037 від 08.06.2023 р. РП № UA/16424/01/01. **Виробник.** Мефар Ілчак Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** ТОВ «ЮРПД МЕДИЦИН», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ № 1562 від 08.07.2020 р. РП № UA/18186/01/01 зі змінами.

РИПРОНАТ. Склад: діюча речовина: мельдоній; 1 капсула тверда містить мельдонію дигідрату 500 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакологічна група.** Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. **Показання.** У комплексній терапії наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; підвищення внутрішньочерепного тиску; тяжка печінкова та/або ниркова недостатність. Вагітність та/або період годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: часто – алергічні реакції. З боку нервової системи: часто – головний біль. З боку серця: рідко – зміна ритму серця, відчуття серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях/біль у грудях. З боку судин: рідко – підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкіри. З боку органів дихання, зручної клітки та середостіння: часто – інфекції дихальних шляхів. З боку травного тракту: часто – диспепсія. **Дослідження:** часто – дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **Заявник.** ТОВ «ЮРПД МЕДИЦИН», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ № 273 від 10.02.2023 р. РП № UA/16424/02/02. **Виробник.** УОРПД МЕДИЦИН ІЛЧАК САН. ВЕ ПДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** ТОВ «ЮРПД МЕДИЦИН», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ № 2032 від 04.09.2020 р. РП № UA/18295/01/01 зі змінами.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармакогляду за тел.: +38 098 909 56 22 / farmaco@worldmedicine.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

УДК 616.98:578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1354>Курята О.В., Митрохіна О.С., Кушнір Ю.С., Стаднік О.І.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Постковідний синдром: стан вуглеводного обміну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і стабільною ішемічною хворобою серця

Резюме. Актуальність. Постковідний синдром пов'язаний із широким спектром хронічних симптомів або станів. COVID-19 викликає метаболічні порушення, як-от гіперглікемія, інсулінорезистентність. Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) пов'язаний з порушенням толерантності до глюкози та вищим ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу. На сьогодні актуальним є вивчення молекул регуляції вуглеводного обміну як потенційних біомаркерів постковідного синдрому та мішеней для терапевтичного впливу. **Мета дослідження:** вивчення рівня ІФР-1 та його зв'язку із регуляцією вуглеводного обміну, а також динаміки оцінюваних показників під впливом медикаментозного лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та стабільною ішемічною хворобою серця, які перенесли COVID-19. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 55 хворих, середній вік — 55,87 [40; 75] року, які перенесли COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості. Реєстрували та аналізували результати рутинних лабораторних досліджень. Імуноферментним аналізом визначали вміст інсуліну та ІФР-1. Розраховували індекс НОМА. **Результати.** У пацієнтів із середнім ступенем COVID-19 порівняно з легким виявлено вірогідне зниження рівня ІФР-1 ($p = 0,008$) на тлі перевищення референтних значень показників глюкози, інсуліну та НОМА ($p < 0,01$). Виявлено вплив ступеня АГ на рівень ІФР-1 ($p = 0,004$). Виявлено зворотний зв'язок між показником ІФР-1 та рівнем глюкози ($r = -0,28$, $p = 0,034$). Використання мільдонію сприяло вірогідному зменшенню рівнів глюкози та інсуліну ($p < 0,001$), збільшенню показника ІФР-1. На фоні прийому мільдонію була більш суттєвою динаміка зсуву в бік зменшення індексу НОМА. **Висновки.** Виявлено зворотний взаємозв'язок ІФР-1 з глюкозою крові незалежно від рівня інсуліну та НОМА у хворих з АГ та стабільною ІХС у постковідному періоді. Мільдоній продемонстрував поліпшення вуглеводного обміну шляхом нормалізації рівня інсуліну та зменшення явищ інсулінорезистентності як потенційної мішені медикаментозного впливу. Препарат сприяв поліпшенню клінічного перебігу ІХС у пацієнтів та продемонстрував добру переносимість і безпеку.

Ключові слова: постковідний синдром; артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця; мільдоній; вуглеводний обмін; інсуліноподібний фактор росту-1

Вступ

Постковідний синдром отримав широке визнання як серед груп соціальної підтримки, так і в науковій та медичній спільноті [1]. Цей стан погано вивчений, однак вражає багато пацієнтів, які вижили після COVID-19, незалежно від тяжкості захворювання [2]. Постковідний синдром визначається проявом клінічних ознак та симптомів, які виникають під час або після COVID-19, зберігаються більше ніж три місяці і не по-

яснюються альтернативним діагнозом [2, 3]. До найчастіших симптомів належать втомлюваність, задишка, порушення уваги, концентрації, пам'яті та сну, тривога і депресія [4]. Біологічні механізми, що лежать в основі постковідного синдрому, залишаються невідомими.

Інфекція викликає пошкодження клітин та тканин в людському організмі, а в деяких випадках — метаболічні порушення, як-от резистентність до інсуліну, гіперглікемія та розвиток нових випадків цукрового діабету.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Курята О.В., д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології; Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49000, Україна; e-mail: 404@dsm.dp.ua

For correspondence: Kuryata O.V., MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Phthisiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskoho st., 9, Dnipro, 49000, Ukraine; e-mail: 404@dsm.dp.ua

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

бету (ЦД) [5]. Підтверджено, що гіперглікемія погіршує прогноз у пацієнтів з COVID-19 і може бути наслідком прогресування раніше існуючого ЦД, проявів нових його випадків, а також стресіндукованих або ятрогенних причин, зокрема внаслідок використання кортикостероїдів при тяжкому клінічному варіанті перебігу COVID-19.

Деякі автори також припускають, що стресіндукована гіперглікемія свідчить про відносну недостатність інсуліну [6]. З іншого боку, було продемонстровано, що SARS-CoV-2 викликає пошкодження β -клітин підшлункової залози *ex vivo* та *in vivo*, що призводить до зменшення кількості інсулінсекреторних гранул у β -клітинах та порушення стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Більше того, зміни секреції зберігаються навіть після одужання від COVID-19 та відзначається формування резистентності до інсуліну у постковідному періоді [7].

Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) — це анаболічний гормон, який відповідає за ріст, диференціювання, проліферацію та виживання клітин [8].

ІФР-1 має майже 50% гомологію амінокислотної послідовності з інсуліном і викликає практично таку ж гіпоглікемічну реакцію [9].

ІФР-1 справляє численні фізіологічні ефекти на судинну систему, включно з проліферацією, гіпертрофією та вазомоторними і метаболічними реакціями [10]. Деякі дослідження підтвердили роль ІФР-1 у розвитку фіброзу легеневої тканини [11]. Слід зауважити, що якість та кількість маси скелетних м'язів впливають на імунну відповідь і метаболічний стрес, що виникає при гострій інфекції [12]. З іншого боку, взаємозв'язок ІФР-1 із серцево-судинними захворюваннями, зокрема з артеріальною гіпертензією (АГ), за даними літератури, залишається маловивченим та неоднозначним [13].

Запалення при вірусній інфекції індукує розвиток оксидативного стресу, вторинної мітохондріальної дисфункції та лактатацидозу у клітині [14]. Все це теоретично доводить перспективність застосування в комплексній терапії постковідного синдрому мельдонію. Мельдоній належить до групи так званих цитопротекторів — молекул з антиішемічними, антигі-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів з АГ і ІХС, які перенесли COVID-19

Показник	Загальна група (n = 55)	Група 1 (n = 31)	Група 2 (n = 24)	P між групами 1 та 2
Чоловіки, n (%)	26 (42,27)	17 (54,84)	9 (37,5)	> 0,05
Жінки, n (%)	29 (57,73)	14 (45,16)	15 (62,5)	> 0,05
Вік, роки	55,87 [40; 75]	50 [33; 56]	49 [37; 57,5]	0,929
ІМТ, кг/м ²	27,34 [17,97; 38,57]	26,3 [22,3; 30,2]	28,3 [23,7; 32,2]	0,374
САТ, мм рт.ст.	150,45 [130; 170]	150,97 [130; 170]	149,79 [130; 170]	0,439
ДАТ, мм рт.ст.	92,27 [80; 100]	92,58 [80; 100]	91,88 [80; 100]	0,712
ЧСС, уд/хв	72,51 [50; 90]	71 [68; 76]	72 [72; 78]	0,262
COVID-19 легкого ступеня, %	65,45	64,5	66,7	> 0,05
COVID-19 середнього ступеня, %	34,55	35,5	33,3	> 0,05
Артеріальна гіпертензія, ступінь %				
I	41,8	54,8	25	> 0,05
II	58,2	45,2	75	> 0,05
Функціональний клас стабільної стенокардії, %				
II	69,1	67,7	70,8	> 0,05
III	30,9	32,2	29,1	> 0,05
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	10,9	12,9	8,3	> 0,05
Лікування, %				
Інгібітори РААС (блокатори рецепторів ангіотензину II/інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту)	74,5	70,9	79,1	> 0,05
Антагоністи кальцію	56,4	61,3	22	> 0,05
Тіазидні діуретики	18,2	19,3	16,7	> 0,05
Бета-блокатори	41,8	38,7	45,8	> 0,05
Антагоністи альдостерону	27,7	25,8	29,2	> 0,05
Ацетилсаліцилова кислота	63,6	64,5	62,5	> 0,05
Статини	72,7	70,9	75	> 0,05

поксичними, мембраностабілізуючими властивостями з метаболічною нейтральністю, зокрема, вони забезпечують захист та енергопостачання різних клітин організму за умов ішемії та підвищеного навантаження [15]. Так, у дослідженні MILSS II було доведено антиішемічний ефект мельдонію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), стенокардією напруження, препарат сприяв підвищенню толерантності до фізичного навантаження та поліпшенню якості життя у цієї категорії хворих [16]. За даними літератури, мельдоній позитивно впливає на стан вуглеводного обміну: стимулює споживання глюкози тканинами і підвищує їх чутливість до інсуліну внаслідок різних механізмів, зокрема за допомогою посилення експресії генів транспортера глюкози, інсулінового рецептора, а також низки генів [17].

Таким чином, на нашу думку, є актуальним вивчення молекул регуляції вуглеводного обміну як потенційних біомаркерів постковідного синдрому та мішеней для терапевтичного впливу.

Мета: вивчити рівень інсуліноподібного фактора росту-1 та його зв'язок із регуляцією вуглеводного обміну, а також динаміку оцінюваних показників під впливом медикаментозного лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та стабільною ішемічною хворобою серця, які перенесли COVID-19.

Матеріали та методи

У дослідження включено 55 хворих віком від 40 до 75 років (середній вік — 55,87 [40; 75] року) з АГ та стабільною ІХС, які перенесли COVID-19 легкого ($n = 36$) та середнього ($n = 19$) ступенів тяжкості. Чоловіків було 26 осіб (42,3 %), жінок — 29 осіб (57,7 %) (табл. 1).

Перенесений COVID-19 підтверджувався даними медичної документації.

Критерії включення у дослідження: АГ та стабільна ІХС (задокументовані до COVID-19), проведення антигіпертензивної терапії сімейним лікарем, постковідний синдром (наявність клінічних ознак та симптомів через 3–12 місяців після перенесеного COVID-19), вік пацієнтів 40–75 років, інформована згода пацієнта.

Критерії виключення: тяжка форма COVID-19 (пацієнти, госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, що потребують тривалої оксигенації та підтримуючої терапії, використання у лікуванні дексаметазону в умовах стаціонару), АГ третього ступеня, ЦД 1-го і 2-го типів (встановлений до COVID-19), зміни на ЕКГ сегмента ST і зубця T у вихідному стані у спокої, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі менше шести місяців, наявність гемодинамічно значущих вад серця, швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв, дихальна недостатність III стадії, печінкова недостатність, захворювання крові, онкологічні захворювання, хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, підвищена чутливість до мельдонію.

Дослідження було схвалено етичною комісією Дніпровського державного медичного університету (протокол № 14 від 06.12.2023 р.) відповідно до прин-

ципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини».

Усім пацієнтам вимірювали офісний артеріальний тиск (АТ), рекомендували вести щоденник самоконтролю АТ.

Вміст інсуліну та ІФР-1 визначали у венозній крові за допомогою імуноферментного аналізу на апараті Stat Fax 2100 (США) із застосуванням тест-систем DRG Diagnostics (Німеччина, США). Референтні значення: імунореактивний інсулін — 2,6–24,9 мкМО/мл; ІФР-1 — 40–45 років: 101,0–267,0 нг/мл; 45–50 років: 94,0–252,0 нг/мл; 50–55 років: 87,0–238,0 нг/мл; 55–60 років: 81,0–225,0 нг/мл; 60–65 років: 75,0–212,0 нг/мл; 65–70 років: 69,0–200,0 нг/мл; 70–75 років: 64,0–188,0 нг/мл.

Для оцінки стану чутливості тканин до інсуліну розраховували індекс НОМА (у нормі показник не перевищує 3,0).

Дослідження мало одноцентровий, проспективний характер. Пацієнти були розподілені на дві групи сліпим способом. Першу групу становила 31 (56,4 %) особа, серед них 17 (54,8 %) чоловіків та 14 (45,2 %) жінок, у яких, додатково до стандартної терапії [15, 24, 25], використовували мельдоній у дозі 1000 мг внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 10 діб, а потім перорально у капсулах по 500 мг двічі на добу до чотирьох тижнів. Другу групу відповідно становили 24 (43,7 %) особи (9 (37,5 %) чоловіків та 15 (62,5 %) жінок), які отримували лише терапію, призначену сімейним лікарем, згідно з чинними клінічними рекомендаціями. Тривалість активного спостереження становила 1 місяць.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (trial). При непараметричному розподілі ознак розраховували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25–75 %). Для порівняння результатів двох залежних груп використовували критерій Вілкоксона. Якісні ознаки описані абсолютними та відносними (відсотками) частотами. Сила кореляційного зв'язку оцінювалася за допомогою критерію Пірсона. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Серед усіх обстежених пацієнтів незалежно від тяжкості перенесеного COVID-19 зареєстровано рівень ІФР-1 нижчий за референтні значення (середній рівень — $86,96 \pm 6,59$ нг/мл), а показники рівня інсуліну та НОМА перебували в межах норми (середній рівень — $4,46 \pm 0,89$ мкМО/мл та $1,28 \pm 0,59$ відповідно). Водночас у 40 (72,7 %) осіб відзначалася гіперглікемія (середній рівень глюкози — $6,84 \pm 1,05$ ммоль/л).

При аналізі впливу тяжкості перенесеного COVID-19 у пацієнтів з АГ та ІХС виявлено вірогідне зниження рівня ІФР-1 у пацієнтів із середнім ступенем порівняно з легким ($p = 0,008$) на тлі перевищення референтних значень показників глюкози, інсуліну та НОМА у цієї категорії хворих ($p < 0,01$) (рис. 1).

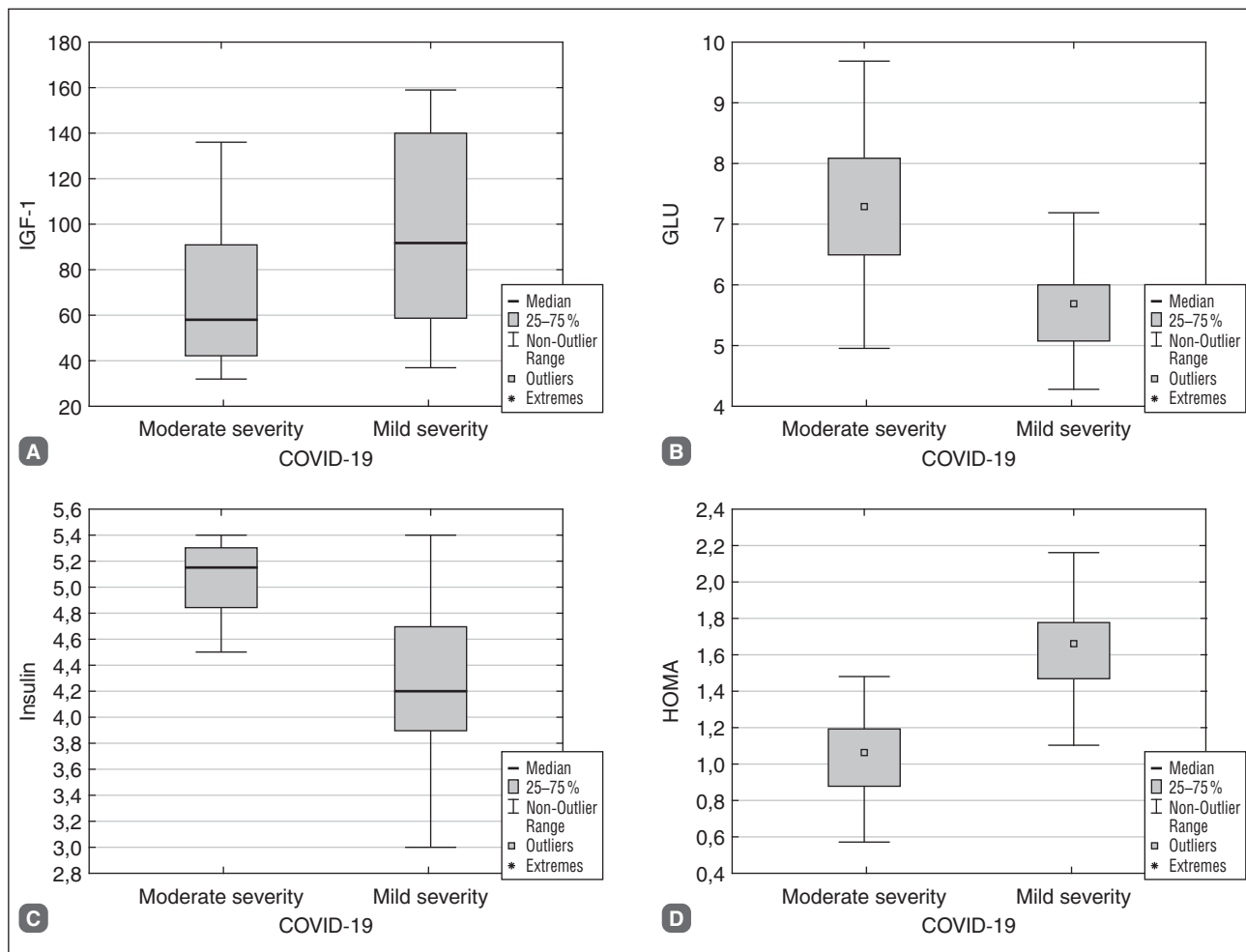


Рисунок 1. Рівень ІФР-1 (А), глюкози (В), інсуліну (С) та індексу НОМА (D) залежно від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19 у пацієнтів із АГ та стабільною ІХС

У межах досліджуваної вибірки виявлено вплив ступеня АГ на рівень ІФР-1 ($p = 0,004$) (рис. 2)

За результатами кореляційного аналізу виявлено зворотний зв'язок між показником ІФР-1 та рівнем глюкози ($r = -0,28$, $p = 0,034$). Слід зазначити також, що рівень глюкози корелював з показниками інсуліну ($r = 0,78$, $p < 0,01$) та НОМА ($r = 0,96$, $p < 0,01$).

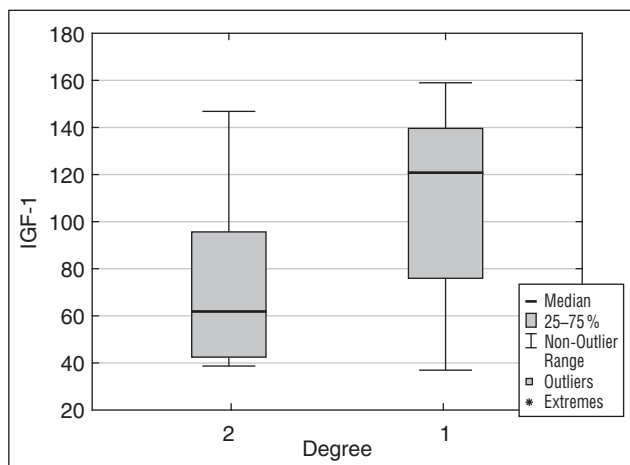


Рисунок 2. Рівень ІФР-1 залежно від ступеня АГ у пацієнтів, які перенесли COVID-19

Показник глюкози на тлі лікування вірогідно знизився в обох групах дослідження: з 6,08 [3,4; 8,9] до 5,06 [4,32; 6,98] ммоль/л (на 14 %) у першій групі ($p < 0,001$), з 6,55 [4,6; 9,7] до 5,79 [4,7; 7,89] ммоль/л (на 12 %) — у другій ($p = 0,004$) (рис. 3).

Рівень інсуліну вірогідно зменшився лише у першій групі дослідження при використанні мельдонію з 4,39 [3,0; 5,4] до 3,31 [2,5; 4,2] мкМО/мл (на 30 %) ($p < 0,001$), у другій групі зареєстровано тенденцію до зниження цього показника від 4,55 [3,4; 5,4] до 4,3 [3,1; 5,2] мкМО/мл (на 5 %) ($p = 0,059$). Зменшення індексу НОМА визначено в обох групах дослідження, але динаміка зсуву показника була більш суттєвою в першій, а саме показник знизився з 1,22 [0,45; 2,06] до 0,78 [0,53; 1,21] (на 36 %) ($p < 0,001$) порівняно з другою: з 1,35 [0,73; 2,28] до 1,12 [0,68; 1,77] (на 17 %) ($p = 0,0003$). У першій та другій групах виявлено вірогідне збільшення рівня ІФР-1: з 87,61 [37; 159] до 98,68 [41; 173] нг/мл (на 13 %) ($p < 0,001$) та з 86,13 [32; 156] до 95,17 [35; 163] нг/мл (на 10 %) ($p < 0,001$) відповідно (рис. 3).

Терапія мельдонієм характеризувалася доброю переносимістю. У жодного з учасників дослідження не відзначено побічних реакцій та необхідності зміни дозування або відміни терапії (табл. 2).

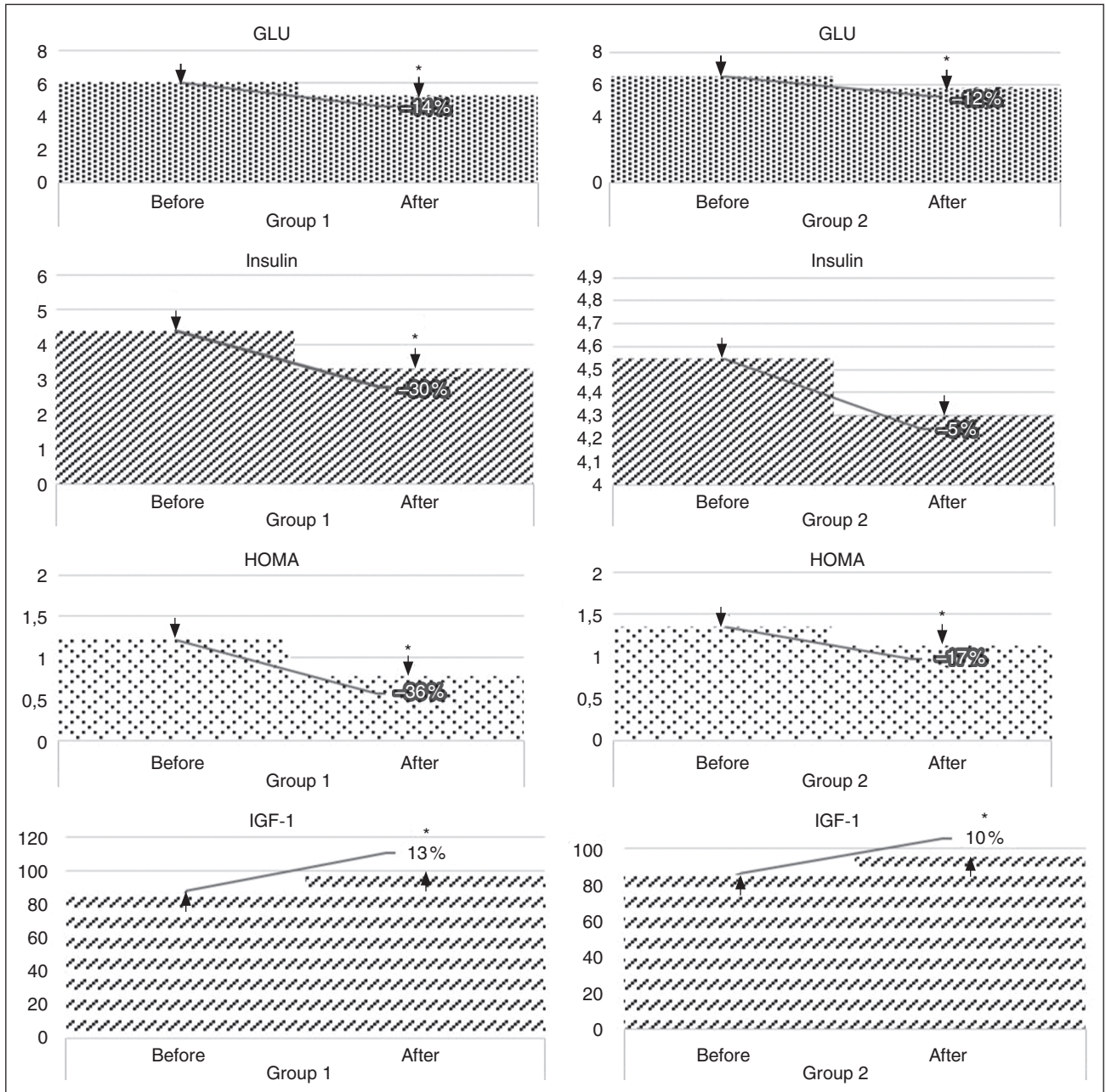


Рисунок 3. Динаміка показників глюкози, інсуліну, індексу НОМА та ІФР-1 на тлі лікування
 Примітка: * — вірогідність різниць між показниками до та після лікування, $p < 0,01$.

Таблиця 2. Динаміка основних показників на тлі лікування

Показники, Me [25 %; 75 %]	Перша група (n = 31)			Друга група (n = 24)		
	На початку дослідження	Наприкінці дослідження	P між візитами	На початку дослідження	Наприкінці дослідження	P між візитами
САТ, мм рт.ст.	150,97 [130; 170]	138,95 [130; 154]	< 0,05	149,79 [130; 170]	145,74 [130; 165]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	92,58 [80; 100]	85,64 [72; 94]	< 0,05	91,88 [80; 100]	88,64 [80; 92]	> 0,05
ЧСС, уд/хв	71 [68; 76]	64 [60; 72]	> 0,05	72 [72; 78]	68 [68; 72]	> 0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	7,2 [5,2; 7,5]	8,4 [6,3; 10,6]	0,096	7,1 [4,1; 8,1]	8,1 [5,1; 11,6]	0,074
АЛТ, Од/л	19,0 [14,0; 25,6]	19,1 [10,9; 22,4]	0,145	21,6 [12,7; 28,9]	20,1 [11,9; 28,1]	0,580
АСТ, Од/л	19,1 [10,9; 22,4]	19,6 [18,4; 22,4]	0,287	17,3 [12,6; 28,0]	20,2 [13,1; 24,4]	0,673
Креатинін, мкмоль/л	80,97 [58; 98]	79,65 [55; 97]	0,183	80,79 [58; 98]	77,75 [51; 98]	0,065

Більшість пацієнтів відзначили поліпшення загального самопочуття, зменшення загального дискомфорту, слабкості та стомлюваності. Використання мельдонію супроводжувалось вірогідним зниженням систолічного і діастолічного АТ, що цілком узгоджується з механізмом дії препарату (через активацію ацетилхолінових рецепторів). У першій групі з ІІ ФК у ІІ перейшло 20 % хворих, а з ІІ ФК у І — 9,5 %, що відповідно на 10,7 та 5,3 % більше, ніж у другій групі. У хворих першої групи виявили збільшення показників тесту з шестихвилинною ходьбою на 19,2 %, тоді як у другій групі — лише на 4,8 %.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про зворотний взаємозв'язок ІФР-1 з рівнем глюкози крові незалежно від вмісту інсуліну та НОМА у хворих у постковідному періоді, що більшою мірою може відображати його взаємозв'язок з тяжкістю перенесеної інфекції, ефективністю контролю АТ. Тому цей показник, на нашу думку, може становити інтерес для подальшого вивчення як потенційного біомаркера для пацієнтів з постковідним синдромом. Використання мельдонію у пацієнтів з постковідним синдромом позитивно впливає на показники вуглеводного обміну переважно завдяки зниженню інсуліну в крові на тлі підвищення рівня ІФР-1, відображаючи певним чином позитивні метаболічні ефекти з боку поперечно-смугастої мускулатури, зменшення ступеня інсулінорезистентності, що важливо у постковідному періоді.

Обговорення

Більшість людей, що захворіли на COVID-19, повністю одужують, але наявні дані свідчать про те, що приблизно 10–20 % людей зазнають різних довгострокових наслідків від початкового захворювання [18, 19].

На сьогодні проведено обмежену кількість досліджень зі спостереження хворих на постковідний синдром. Результати виявили відхилення багатьох показників метаболізму у пацієнтів, які одужали від COVID-19, особливо його тяжкої форми [20].

Дані обстежень свідчать про те, що порушення регуляції рівня глюкози само по собі несе додаткові ризики для людей з COVID-19 і може погіршувати перебіг захворювання [21]. При цьому рівень глюкози є динамічним показником та змінюється в часі, що свідчить про необхідність пошуку більш стабільних факторів порушення вуглеводного обміну, наприклад, як-от відомий рівень глікованого гемоглобіну при ЦД [22].

За результатами нашого дослідження встановлено зворотний взаємозв'язок між рівнем глюкози та ІФР-1, останній, у свою чергу, не залежав від рівня інсуліну та показника інсулінорезистентності, що дає можливість припускати вплив інших механізмів розвитку гіперглікемії у пацієнтів у постковідному періоді.

Таким чином, можливо, мають рацію ті, хто стверджував, що гіперглікемія у хворих на COVID-19 відображає тривалість подальшого одужання. Однак, з урахуванням лабільності рівня глюкози та більшої стабільності ІФР-1 у крові, цей показник може бути цікавим як біомаркер постковідного синдрому.

За даними літератури, у постковідному періоді основним симптомом є підвищена стомлюваність, яка визначається як почуття фізичної та психічної втоми або виснаження у вигляді м'язової слабкості, уповільнення реакцій, сонливості, зниження концентрації уваги і може зберігатися тривалий період часу [23]. З іншого боку, багато госпіталізованих внаслідок COVID-19 страждали від втрати м'язової маси (саркопенії), м'язової слабкості і потребували реабілітації, щоб відновити втрачені м'язову масу та функцію [24]. Слід зазначити, що зменшення м'язової маси може зумовлювати дисбаланс з рівнем інсуліну та знижувати чутливість до нього, а рівень ІФР-1 у м'язовій тканині асоціюється з ризиком прогресування АГ [25].

У нашому дослідженні на тлі прийому мельдонію визначалися вірогідне зниження рівня глюкози, нормалізація вмісту інсуліну в крові та показника індексу НОМА на тлі підвищення ІФР-1. Отримані дані можуть свідчити про додатковий позитивний вплив препарату на вуглеводний обмін через механізм інсулінорезистентності та нормалізації секреції інсуліну, що обумовлює позитивні метаболічні ефекти в скелетних м'язах та серці у постковідному періоді.

Висновки

У пацієнтів з АГ та стабільною ІХС у постковідному періоді відзначається зниження ІФР-1 при зворотному взаємозв'язку з гіперглікемією та відсутність вірогідності з індексом НОМА та рівнем інсуліну в крові.

Використання мельдонію продемонструвало поліпшення вуглеводного обміну завдяки нормалізації рівня інсуліну та зменшенню явищ інсулінорезистентності як потенційної мішені медикаментозного впливу. Використання препарату сприяло поліпшенню клінічного перебігу ІХС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час підготовки даної статті.

Список літератури

1. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res.* 2022 Mar-Apr 01. 71(2). 164–174. doi: 10.1097/NNR.0000000000000565. PMID: 34653099.
2. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021 Oct. 53(10). 737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
3. Hallek M., Adorjan K., Behrends U., Ertl G., Suttorp N., Lehmann C. Post-COVID Syndrome. *Dtsch Arztebl. Int.* 2023 Jan 27. 120(4). 48–55. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0409. PMID: 36633452; PMCID: PMC10060997.
4. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev. Neurol.* 2021 Jun 1. 72(11). 384–396. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
5. Shin J., Toyoda S., Nishitani S., Onodera T., Fukuda S., Kita S. et al. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in

the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism*. 2022 Aug. 133. 155236. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155236. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35688210; PMCID: PMC9173833.

6. Gerganova A., Assyov Y., Kamenov Z. Stress Hyperglycemia, Diabetes Mellitus and COVID-19 Infection: Risk Factors, Clinical Outcomes and Post-Discharge Implications. *Front. Clin. Diabetes Healthc.* 2022 Apr 7. 3. 826006 doi: 10.3389/fcdhc.2022.826006. PMID: 36992767; PMCID: PMC10012081.

7. Pal R., Joshi A., Bhadada S.K., Banerjee M., Vaikkakara S., Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr. Pract.* 2022 Apr. 28(4). 425-432. doi: 10.1016/j.eprac.2022.02.003. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35158058; PMCID: PMC8832848.

8. Obradovic M., Zafirovic S., Soskic S., Stanimirovic J., Trpkovic A., Jevremovic D. et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System. *Curr. Pharm. Des.* 2019. 25(35). 3715-3725. doi: 10.2174/1381612825666191106091507. PMID: 31692426.

9. Friedrich N., Thuesen B., Jørgensen T., Juul A., Spielhagen C., Wallaschofski H. et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care.* 2012 Apr. 35(4). 768-73. doi: 10.2337/dc11-1833. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22374641; PMCID: PMC3308317.

10. Al-Sammeria S., Radovick S. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. *Cells.* 2021 Oct 5. 10(10). 2664. doi: 10.3390/cells10102664. PMID: 34685644; PMCID: PMC8534318.

11. Hazrati E., Gholami M., Farahani R.H., Ghorban K., Gha-yomzadeh M., Rouzbahani N.H. The effect of IGF-1 plasma concentration on COVID-19 severity. *Microb. Pathog.* 2022 Mar. 164. 105416. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105416. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35092836; PMCID: PMC8789556.

12. Nelke C., Dzewas R., Minnerup J., Meuth S.G., Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine.* 2019 Nov. 49. 381-388. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.034. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31662290; PMCID: PMC6945275.

13. Aslanbeigi F., Rahimi H., Malekipour A., Pahlevani H., Najafzadeh M., Ehteram H. et al. Association between hypertension and clinical outcomes in COVID-19 patients: a case-controlled study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2023 Jun 17. 85(7). 3258-3263. doi: 10.1097/MS9.000000000000391. PMID: 37427160; PMCID: PMC10328661.

14. Suhail S., Zajac J., Fossum C., Lowater H., McCracken C., Severson N. et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J.* 2020 Dec. 39(6). 644-656. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33106987; PMCID: PMC7587547.

15. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol. Res.* 2016 Nov. 113(Pt B). 771-780. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850121.

16. Görgens C., Guddat S., Dib J., Geyer H., Schänzer W., Thevis M. Mildronate (Meldonium) in professional sports — monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography — high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2015 Nov-Dec. 7(11-12). 973-9. doi: 10.1002/dta.1788. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25847280; PMCID: PMC5066279.

17. Đurašević S., Ružičić A., Lakić I., Tosti T., Đurović S., Glumac S. et al. The Effects of a Meldonium Pre-Treatment on the Course of the LPS-Induced Sepsis in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Feb 21. 23(4). 2395. doi: 10.3390/ijms23042395. PMID: 35216510; PMCID: PMC8924897.

18. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M. et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023 Feb. 64(1). 66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33609255; PMCID: PMC7896544.

19. Pashkovska N., Pankiv V., Pashkovska O. COVID-19 and diabetes mellitus: management of patients during the pandemic. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(3). 180-184. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205264>.

20. Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022 Mar 23. 11. e78200. doi: 10.7554/eLife.78200. PMID: 35318939; PMCID: PMC8942467.

21. Ghini V., Vieri W., Celli T., Pecchioli V., Boccia N., Alonso-Vásquez T. et al. COVID-19: A complex disease with a unique metabolic signature. *PLoS Pathog.* 2023 Nov 9. 19(11). e1011787. doi: 10.1371/journal.ppat.1011787. PMID: 37943960; PMCID: PMC10662774.

22. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 Jun. 164. 108214. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108214. Epub 2020 May 18. PMID: 32416121; PMCID: PMC7233217.

23. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16. 397(10270). 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.

24. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P., Barker P., Cranley M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020 Aug. 54(16). 949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31. PMID: 32475821; PMCID: PMC7418628.

25. Kovalchuk A., Zynych O., Kushnarova N., Prybyla O., Shyshkan-Shyshova K. Pathophysiological basis of sarcopenia — a chronic complication of diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(6). 343-350. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1205>.

Отримано/Received 17.11.2023

Рецензовано/Revised 07.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 09.02.2024 ■

Information about authors

Kuryata O.V., MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 404@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7642-0077>

Mytrokhina O.S., MD, PhD, assistant professor, Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6485-4329>

Kushnir Yu.S., MD, PhD, associate professor, Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5038-0812>

Stadnyk O.I., Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8253-5524>

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.

O.V. Kuryata, O.S. Mytrokhina, Yu.S. Kushnir, O.I. Stadnyk
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Post-COVID syndrome:
status of carbohydrate metabolism in patients
with hypertension and stable ischemic heart disease**

Abstract. Background. Post-COVID syndrome is associated with a wide range of chronic symptoms or conditions. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) causes metabolic disorders such as hyperglycemia, insulin resistance. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is associated with an impaired glucose tolerance and a higher risk of developing type 2 diabetes. Currently, the study of molecules regulating carbohydrate metabolism as potential biomarkers of post-COVID syndrome and targets for therapeutic influence is relevant. The purpose of the study was to assess the level of IGF-1 and its relationship with regulation of carbohydrate metabolism, as well as the dynamics of the evaluated indicators under the influence of drug treatment in patients with hypertension and stable coronary heart disease who suffered from COVID-19. **Materials and methods.** Fifty-five patients who had a mild and moderate COVID-19 were included in the study; their average age was 55.87 [40; 75] years. The results of routine laboratory tests were registered and analyzed. The content of insulin and IGF-1 was assessed by enzyme immunoassay. The HOMA-IR was calculated. **Results.** In patients with a moderate COVID-19 compared to those with a mild one, a significant decrease in the level of IGF-1 ($p = 0.008$)

was found against the background of increased reference values of glucose, insulin, and HOMA-IR ($p < 0.01$). The influence of the degree of hypertension on the IGF-1 level was revealed ($p = 0.004$). An inverse relationship between IGF-1 and glucose level was noted ($r = -0.28$, $p = 0.034$). The use of meldonium contributed to a significant decrease in glucose and insulin content ($p < 0.001$), and an increase in IGF-1. Against the background of taking meldonium, the dynamics of the shift towards a decrease in the HOMA-IR was more significant. **Conclusions.** An inverse relationship was found between IGF-1 and blood glucose, regardless of the level of insulin and HOMA-IR, in patients with hypertension and stable ischemic heart disease in the post-COVID period. Meldonium has been shown to improve carbohydrate metabolism by normalizing insulin levels and reducing the phenomena of insulin resistance as a potential drug target. Meldonium improved the clinical course of ischemic heart disease and demonstrated good tolerability and safety.

Keywords: post-COVID syndrome; hypertension; ischemic heart disease; meldonium; carbohydrate metabolism; insulin-like growth factor 1

УДК 61.616.1.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1355>

Прибила О.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Кардіометаболічні особливості пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипів ожиріння

Резюме. Актуальність. Проблема дослідження причин і механізмів порушення метаболічних процесів при метаболічному синдромі й цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу є однією з найбільш актуальних у сучасній медицині у зв'язку зі зростаючою поширеністю дисметаболических станів і їх тяжкими наслідками для здоров'я населення в сучасному світі. Початкова гіпотеза полягала в тому, що відмінності гормонально-метаболічних станів у пацієнтів із ЦД 2-го типу можуть пояснюватись особливостями анаболічно-катаболічного балансу при різних метаболічних фенотипах. **Метою** роботи було вивчення особливостей антропометричних і композиційних показників, показників вуглеводного, ліпідного й пуринового обміну, анаболічно-катаболічного балансу як предикторів кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від фенотипу.

Матеріали та методи. До дослідження включено 165 хворих на ЦД 2-го типу, з них 71 жінка і 94 чоловіки, віком від 32 до 82 років ($59,0 \pm 8,3$ року), які мали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) вище за 6,7 % ($8,3 \pm 1,8$ %) на тлі прийому пероральних цукрознижуючих засобів. **Результати.** У процесі обстеження 165 пацієнтів виявлено, що метаболізм групи без загального ожиріння має переважно катаболічну спрямованість, що проявляється порівняно з групою з загальним ожирінням у меншому абсолютному накопиченні загального й вісцерального жиру, нижчому рівні урикемії (за рахунок меншої реабсорбції уратів у ниркових канальцях, більш низької активності анаболічного шляху реутилізації), що супроводжується нижчим рівнем анаболічних гормонів — інсуліну і ДГЕА-С і вищим — катаболічного стресового гормону кортизолу. Загальне ожиріння в групі з ІМТ ≥ 30 кг/м² зумовлене переважним впливом анаболічних гормонів (інсуліну, ДГЕА-С), що сприяють синтезу de novo жирних кислот і пуринових основ, реутилізації пуринів і реабсорбції сечової кислоти, що веде до накопичення жиру в підшкірній і вісцеральній жировій тканині й підвищення рівня урикемії, за умов нижчого вмісту катаболічного гормону кортизолу. **Висновки.** Застосування комплексу антропометричних, композиційних біохімічних і гормональних показників дозволяє проводити диференціальну діагностику аліментарно-гіпокінетичного (анаболічного) і стресового (катаболічного) фенотипів у хворих на ЦД 2-го типу. Додатковою характеристикою метаболічного статусу при ЦД 2-го типу може бути визначення показників продукції та екскреції сечової кислоти в пацієнтів з різним ступенем ожиріння. Перелічені ознаки вказують на анаболічний тип метаболізму при ожирінні.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; жирова тканина; фенотип; серцево-судинні захворювання

Вступ

Доведено, що наявність загального ожиріння в більшості випадків є незалежним чинником ризику дисметаболических станів, однак клінічні спостереження виявили низку додаткових фенотипів метаболічного синдрому (МС), які відрізняються за ступенем обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної

жирових тканин (ПЖТ і ВЖТ). На сьогодні все ширше використовують патофізіологічну класифікацію фенотипів МС та ожиріння, яка об'єднує внутрішні й зовнішні ознаки: з одного боку, враховується комплекс біохімічних показників (характеристики вуглеводного і ліпідного обмінів, чутливість до інсуліну), з іншого — співвідношення підшкірного і черевного жиру [1].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Прибила Ольга Володимирівна, молодший науковий співробітник, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; тел.: +380(44)2541284, +380(66)3553612

For correspondence: OIha Prybyla, Junior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; phone: +380(44)2541284, +380(66)3553612

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

Основні фенотипи, які відображають можливі поєднання метаболічного профілю і ступеня ожиріння: метаболічно здоровий з нормальною масою тіла; метаболічно здорове ожиріння (МЗО); метаболічно нездорове ожиріння (МНЗО); метаболічно нездоровий з нормальною масою тіла [2]. Фенотип МЗО визначають як наявність ожиріння за відсутності ознак МС. МЗО може становити до 20–30 % від загальної популяції людей з ожирінням, при цьому вони мають високі рівні чутливості до інсуліну, сприятливий ліпідний профіль, без ознак артеріальної гіпертензії. Цей фенотип асоціювався зі зниженням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних захворювань (ССЗ) порівняно з метаболічно здоровими людьми без ожиріння [3].

Проте численні клінічні дані свідчать, що фенотип МЗО не є стабільним, нейтральним, нешкідливим фізіологічним станом, тому потребує пильного спостереження і спеціальної корекції за рахунок дотримання здорового способу життя для запобігання переходу МЗО до наступної «нездорової» фази. Конверсії фенотипу МЗО до метаболічно нездорового стану (МНЗО) сприяють дієта з високим вмістом жиру, відсутність фізичної активності, що призводить до накопичення недоокиснених жирних кислот і їх токсичних ацильованих форм, утворення активних форм кисню. Оксидативний стрес викликає пошкодження β -клітин, порушення секреції інсуліну й утилізації глюкози і жирів, що провокує розвиток інсулінорезистентності (ІР) [4].

Особи з МНЗО мають більшу кількість вісцерального й абдомінального жиру, вищі рівні біомаркерів системного запалення (С-реактивного білка, прозапальних цитокінів), нижчі рівні адипонектину. Під час оцінки результатів Фремінгемського дослідження (2902 особи) була виділена когорта пацієнтів з нормальною масою тіла ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$), які мали ознаки високого кардіометаболічного ризику. Такий фенотип отримав назву «метаболічно нездоровий з нормальною масою тіла» [5]. Ця група, на відміну від здорових худорлявих людей, мала типові для ожиріння порушення: гіперінсулінемію, первинну ІР, гіпертригліцеридемію, збільшення частки жиру в тілі, вищі рівні лептину, фактора некрозу пухлини α і нижчі рівні адипонектину. Ризик ЦД був практично однаковим у групі учасників з нормальною масою тіла і в групах із надмірною масою тіла й ожирінням [6]. Відомо, що при ожирінні й ЦД 2-го типу спостерігається дерегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) системи, що призводить до посилення секреції глюкокортикоїдів, зокрема катаболічного гормону кори надниркових залоз кортизолу [7].

Метою роботи було вивчення особливостей антропометричних і композиційних показників, показників вуглеводного, ліпідного й пуринового обміну, анаболічно-катаболічного балансу (за рівнями інсуліну і глюкокортикоїдів (ГКК) (кортизолу, ДГЕА-С)) як предикторів кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипу.

Матеріали та методи

До дослідження включено 165 хворих на ЦД 2-го типу, з них 71 жінка і 94 чоловіки, віком від 32 до 82 років ($59,0 \pm 8,3$ року), які страждали від ЦД 2-го типу від

одного до 32 років ($11,50 \pm 6,26$ року), мали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 6,7 % ($8,3 \pm 1,8$ %) на тлі прийому пероральних цукрознижуючих засобів.

Усі пацієнти приймали антигіпертензивну, гіполіпідемічну, пероральну цукрознижувальну терапію стабільно впродовж не менше ніж 6 місяців, не мали суттєвих ССЗ або ниркової дисфункції. Хворі проходили клінічне обстеження у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України.

Усі пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування і на проведення операції та знеболення» відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого й доповненого варіанта 2000 року.

Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатор Tanita BC-545N, Японія). Оцінювали рівень вісцерального жиру (ВЖ) в інтервалі від 1 до 59 од.; кожна одиниця відповідає 10 см^2 на поверхні внутрішніх органів; нормальний рівень становить від 1 до 12 од. ВЖ.

У всіх пацієнтів вимірювали: масу тіла, зріст, окружність талії (ОТ). Розраховували індекс маси тіла ($IMT, \text{кг/м}^2$), скелетно-вісцеральний індекс (СВІ; skeletal-to-visceral ratio) ($СВІ = \text{м'язова маса (кг) / рівень ВЖ (см}^2\text{)}$), індекс вісцерального ожиріння (ІВО) за формулами для чоловіків і жінок. Визначали концентрацію глюкози натще, рівень HbA1c, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності, високої щільності (ХС ЛПВЩ), індекс атерогенності ($IA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$). Визначали концентрацію сечової кислоти (СК) і креатиніну в сироватці крові й добовій сечі, розраховували кліренс СК і креатиніну, фракційну екскрецію уратів ($ФЕУ = \text{кліренс СК / кліренс креатиніну} \times 100 \%$), активність ферменту реутилізації пуринів гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ = концентрація СК у сечі / концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л). Аналізи виконувались у сертифікованих лабораторіях м. Києва. Концентрацію кортизолу в сироватці крові, взятої вранці після пробудження, визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА), заснованим на принципі конкурентного зв'язування. Нормальні величини концентрації кортизолу в плазмі венозної крові, отриманій у ранковий час (з 08:00 до 10:00), у здорових людей становлять від 5 мкг/дл до 23 мкг/дл ($138\text{--}635 \text{ нмоль/л}$). Концентрацію ДГЕА-С визначали методом твердофазного конкурентного ІФА. Нормальні величини концентрації ДГЕА-С у плазмі крові у здорових чоловіків становлять 39–463 мкг/дл; у жінок репродуктивного віку — 46–275 мкг/дл; у жінок у постменопаузі — 48–208 мкг/дл. Розраховували відношення кортизол/ДГЕА-С, при цьому концентрації обох стероїдних гормонів виражали в мкг/дл. Співвідношення рівнів ДГЕА-С і кортизолу розглядають як показник адренкортикальної активності й сумарних ефектів кортизолу, а також як ключовий маркер стійкості організму

до стресу. Це відношення широко використовується в клінічних і експериментальних дослідженнях як чутливий індикатор активності ГГА-осі й балансу катаболічних/анаболічних процесів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакета аналізу Statistica 10.0. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції r Пірсона — Спірмена. Різницю показників до і після лікування та вірогідність кореляцій оцінювали з використанням критерію Стьюдента. Результати вважали вірогідними при $P < 0,05$. Для всіх включених до аналізу кількісних параметрів проведена перевірка гіпотези на предмет відповідності фактичного розподілу кожного з досліджуваних показників параметрам нормального розподілу (за критерієм Шапіро — Уїлка). У випадку, коли показники розподілу в малій вибірці ($n = 6$) не були нормальними, для статистичної обробки результатів були використані непараметричні методи варіаційної статистики, а також критерій Манна — Уїтні для незалежних вибірок.

Результати

Усіх пацієнтів, включених до дослідження ($n = 165$), було розділено на дві групи залежно від наявності загального ожиріння, що визначалось за ІМТ. Група 1 — без ожиріння: з нормальною або помірно збільшеною масою тіла, без встановленого діагнозу ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²; $n = 72$, ж/ч = 33/39); група 2 — з ожирінням різного ступеня (ІМТ ≥ 30 кг/м²; $n = 93$, ж/ч = 38/55). У кожній із цих груп було виділено підгрупи за рівнями вісцерального жиру:

- підгрупа 1.1 — з нормальним рівнем ВЖ (ВЖ < 12 од.; $n = 44$, ж/ч = 27/17);
- підгрупа 1.2 — з підвищеним рівнем ВЖ (ВЖ ≥ 12 од.; $n = 28$, ж/ч = 6/22);
- підгрупа 2.1 — з нормальним рівнем ВЖ (ВЖ < 12 од.; $n = 26$, ж/ч = 19/7);
- підгрупа 2.2 — з підвищеним рівнем ВЖ (ВЖ ≥ 12 од.; $n = 67$, ж/ч = 19/48).

У підгрупах пацієнтів з високим ВЖ спостерігалось вірогідне збільшення показників м'язової маси, мінеральної маси кісток, підвищення рівня базального метаболізму і метаболічного віку порівняно з підгрупами з нормальним ВЖ. Ці ж закономірності зберігались при визначенні сегментарного розподілу жирової та м'язової маси в названих підгрупах ($P < 0,05$) (табл. 1).

Виявлено вірогідно нижчий скелетно-вісцеральний індекс у пацієнтів обох підгруп з вісцеральним ожирінням (2.1 і 2.2) порівняно з особами без вісцерального ожиріння (1.1 і 1.2) ($P < 0,05$), що свідчить про підвищений ризик розвитку і прогресування ССЗ і саркопенії.

Між досліджуваними групами не було суттєвих відмінностей у рівнях HbA1c, глікемії натще ($P > 0,05$). В обох підгрупах з ожирінням середні значення інсулінемії наближались до верхньої межі норми ($< 22,5$ мкОд/мл) і були вищими за такі в групі без загального ожиріння. Ступінь ІР (НОМА-ІР) перевищував норму ($< 2,7$) у всіх розглянутих підгрупах і був значно вищим у пацієнтів з ожирінням ($8,96 \pm 3,92$ і $9,68 \pm 5,75$), ніж у відповідних підгрупах без ожиріння ($6,11 \pm 2,77$

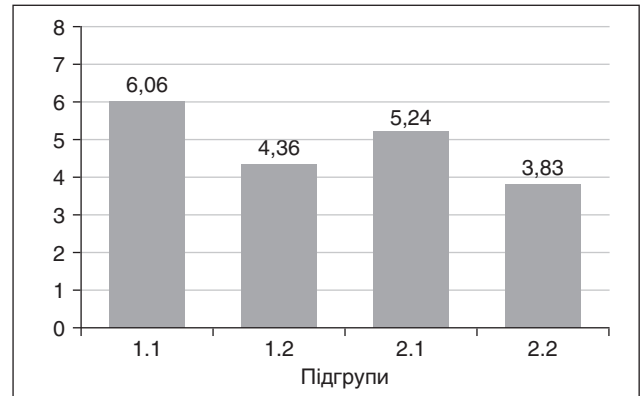


Рисунок 1. Відношення показників м'язової маси до площі вісцерального жиру (скелетно-вісцеральний індекс) у групах хворих на ЦД 2-го типу з фенотипами без ожиріння (підгрупи 1.1, 1.2) і з ожирінням (підгрупи 2.1, 2.2)

і $7,88 \pm 4,65$), $P < 0,05$. Показники ІР і секреції інсуліну (С-пептид і НОМА- β) вірогідно не відрізнялись в межах кожної групи між підгрупами з різним рівнем ВЖ ($P > 0,05$). Зафіксовано підвищення рівня тригліцеридів у пацієнтів лише з вісцеральним ожирінням ($P < 0,05$).

Отримані результати дозволили виявити певні особливості показників пуринового обміну в розглянутих групах пацієнтів (табл. 2). Більшість обстежених пацієнтів (91,5 %) знаходились у стані нормоурикемії; гіперурикемію, діагностовану згідно зі статевою нормою, виявлено в 7 % пацієнтів групи 1 і 14 % пацієнтів групи 2. Добова екскреція СК, що залежить від добової продукції СК, перевищувала верхню межу норми (5900 мкмоль/добу) у 38,8 % усіх обстежених пацієнтів, незважаючи на переважну нормоурикемію, що вказує на гіперпродукцію СК впродовж доби. Слід зазначити відсутність різниці рівнів ШКФ і кліренсу креатиніну між усіма підгрупами. Високий рівень ВЖ супроводжувався вірогідним зростанням рівня урикемії, що може бути пов'язано з надлишком ВЖ — продуцента СК. Показники кліренсу і фракційної екскреції СК не мали вірогідної різниці між підгрупами групи без ожиріння. Вищий середній рівень СК у крові осіб із загальним і/або вісцеральним ожирінням зумовлювався, з одного боку, більшою продукцією СК у підшкірній та абдомінальній жировій тканині, з другого — вищою реабсорбцією уратів у ниркових канальцях, про що свідчить також знижений відносно норми (яка становить 8,3 %) середній рівень індексу елімінації уратів (фракційної екскреції) в обох підгрупах з ожирінням, незалежно від рівня ВЖ.

У пацієнтів без ожиріння в обох підгрупах виявлено вищі значення розрахункового показника ГГФРТ, ніж у підгрупах з ожирінням, що відповідає нижчій активності анаболічного шляху реутилізації пуринів. В осіб даної групи відносний дефіцит активності цього ферменту може робити внесок у підвищену елімінацію пуринів порівняно з хворими з ожирінням.

Показники анаболічно-катаболічного балансу оцінювали за рівнями інсуліну та співвідношенням ГКК кортизол/ДГЕА-С (показник балансу стресових і антистресових ГКК і стресостійкості).

Таблиця 1. Композиційні показники у хворих на ЦД 2-го типу залежно від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру (M ± SD)

Підгрупи за рівнем ВЖ	Групові ознаки		Жир, %	Вода, %	М'язова маса, кг	Оцінка тілобудови	Кісткова маса, кг	Базальний метаболізм, ккал	Метаболічний вік, роки	Біологічний вік, роки
	ІМТ, кг/м ²	Рівень ВЖ, од.								
Група 1 — без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²), n = 72										
Підгрупа 1.1 (ВЖ < 12 од.), n = 44	27,20 ± 1,77	8,44 ± 1,63	30,15 ± 6,25	50,90 ± 5,72	51,23 ± 11,79	3,86 ± 1,80	2,72 ± 0,58	1611,00 ± 348,4	50,64 ± 9,14	58,50 ± 7,60
Підгрупа 1.2 (ВЖ > 12 од.), n = 28	28,28 ± 1,44*	13,97 ± 1,83*	28,90 ± 5,23*	51,53 ± 3,52	60,91 ± 9,56*	2,86 ± 1,11*	3,21 ± 0,41*	1868,00 ± 270,00*	59,07 ± 8,90*	63,36 ± 8,64*
Група 2 — з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²), n = 93										
Підгрупа 2.1 (ВЖ < 12 од.), n = 26	33,64 ± 2,30**	10,34 ± 1,38**	36,38 ± 6,10**	47,06 ± 3,55**	54,23 ± 6,74**	3,31 ± 1,12	2,92 ± 0,39**	1758,0 ± 259,8**	59,85 ± 8,58**	54,69 ± 9,41**
Підгрупа 2.2 (ВЖ > 12 од.), n = 67	36,86 ± 4,67***	17,16 ± 4,40***	36,88 ± 7,97**	46,36 ± 4,89**	66,11 ± 11,38***	2,88 ± 0,45	3,44 ± 0,52***	2021,00 ± 264,1***	67,21 ± 8,26**	56,92 ± 9,03

Примітка: * — вірогідна різниця показників між підгрупами в межах однієї групи (P < 0,05); ** — вірогідна різниця показників між аналогічними підгрупами в різних групах (P < 0,05).

Таблиця 2. Показники обміну сечової кислоти у хворих на ЦД 2-го типу залежно від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру (M ± SD)

Підгрупи за рівнем ВЖ	СК сироватки, мкмоль/л	Добова екскреція СК, мкмоль/л	Кліренс СК, мл/хв	Кліренс креатиніну, мл/хв	Фракційна екскреція уратів, %	ГПФРТ
Підгрупа 1.1 (ВЖ < 12 од.), n = 44	295,20 ± 67,41*,**	7961 ± 2449*	9,47 ± 2,81**	126,50 ± 42,38	8,12 ± 3,17**	0,33 ± 0,10**
Підгрупа 1.2 (ВЖ > 12 од.), n = 28	327,8 ± 58,8	8386 ± 1776	8,89 ± 1,80	113,8 ± 5,9**	8,12 ± 2,15**	0,33 ± 0,07**
Група 2 — з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²), n = 93						
Підгрупа 2.1 (ВЖ < 12 од.), n = 26	324,00 ± 54,99	6669 ± 2579*	7,70 ± 2,31	131,30 ± 37,97	6,25 ± 2,28	0,28 ± 0,09
Підгрупа 2.2 (ВЖ > 12 од.), n = 67	346,20 ± 80,70***	8156 ± 3608	8,46 ± 3,17	147,80 ± 47,46	6,12 ± 2,43	0,27 ± 0,09

Примітки: * — вірогідна різниця показників між підгрупами в межах однієї групи (P < 0,05); ** — вірогідна різниця показників між аналогічними підгрупами в різних групах (P < 0,05).

У підгрупах пацієнтів без ожиріння (1.1 і 1.2) підвищений рівень кортизолу (понад 23 мкг/дл) визначено в 31,8 і 35,7 % випадків відповідно, тоді як у підгрупах осіб з ожирінням (2.1 і 2.2) гіперкортизолемію зафіксовано лише в 3,7 і 11,9 % випадків відповідно (табл. 3). Середні рівні кортизолемії в пацієнтів без ожиріння ($20,49 \pm 0,76$ мкг/дл і $22,84 \pm 1,86$ мкг/дл) були вірогідно вищими, ніж у групі з ожирінням ($15,44 \pm 0,67$ мкг/дл і $16,56 \pm 0,68$ мкг/дл) ($P < 0,05$), тобто можна припустити стан функціонального гіперкортицизму (ФГК), який пов'язаний з активацією симпатоадреналової системи і відомий низкою ознак МС (дисглікемією, дисліпідемією), що підвищують кардіометаболічний ризик. Варто зазначити, що аналогічні тенденції спостерігалися у відповідних підгрупах жінок у менопаузі. Враховуючи різницю в статевих і вікових нормах ДГЕА-С, для подальшого вивчення була обрана жіноча когорта пацієнтів. Концентрація ДГЕА-С була значно нижчою в пацієнтів підгруп без ожиріння ($87,87 \pm 55,72$ мкг/мл і $104,00 \pm 63,70$ мкг/мл) порівняно з відповідними підгрупами з ожирінням ($138,00 \pm 51,03$ мкг/мл і $118,00 \pm 51,03$ мкг/мл відповідно) ($P < 0,05$). Отже, фенотип без ожиріння характеризувався вищим рівнем стресових ГКК і нижчим — антистресових, про що свідчить зниження відношення

кортизол/ДГЕА-С у підгрупах з ожирінням ($0,11 \pm 0,07$ і $0,15 \pm 0,08$) порівняно з підгрупами без ожиріння ($0,29 \pm 0,16$ і $0,30 \pm 0,22$), відображаючи більшу чутливість даного показника до змін балансу стресових і антистресових ГКК ($P < 0,05$). Не виявлено вірогідної різниці рівнів кортизолу в межах груп 1 і 2 залежно від рівня ВЖ ($P > 0,05$), тоді як концентрація ДГЕА-С була знижена в підгрупі 1.1 порівняно з підгрупою 1.2.

Посилену периферичну продукцію кортизолу у вісцеральній жировій тканині пов'язують зі збільшенням експресії та активності ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД1), який здійснює локальну внутрішньоклітинну конверсію неактивного кортизолу в активний кортизол. Відомо, що активність 11 β -ГСД1 і відношення кортизол/ДГЕА-С підвищені при МС, ожирінні, ІР, ЦД 2-го типу. Нами виконано визначення активності 11 β -ГСД1 у сироватці крові частини пацієнтів, які належали до кожної з досліджуваних груп і підгруп (сумарно в 75 осіб). У даній вибірці пацієнтів середні показники кортизолу, ДГЕА-С, відношення кортизол/ДГЕА-С були близькими до таких в аналогічних групах пацієнтів загальної когорти. На тлі нижчого рівня анаболічних гормонів (інсуліну і ДГЕА-С) в обох підгрупах групи 1 визначено підвищену активність 11 β -ГСД1 ($3,80 \pm 1,01$ нг/мл і $3,72 \pm 1,36$ нг/мл)

Таблиця 3. Діагностичні критерії різних фенотипів у хворих на ЦД 2-го типу

Показники	Морфометаболічний фенотип			
	Без ожиріння: катаболічний, гормонально-метаболічний		Ожиріння: анаболічний, аліментарно-гіпокінетичний	
	Субфенотип без вісцерального ожиріння	Субфенотип з вісцеральним ожирінням	Субфенотип без вісцерального ожиріння	Субфенотип з вісцеральним ожирінням
Антропометричні й композиційні показники				
Вісцеральний жир	N	↑	N	↑↑
ОТ/ОС	N	N↑	↑	↑
ІМТ	N	N↑	↑	↑↑
ІВО	N, N↑	N↑, ↑	↑↑	↑↑
Загальний жир, %	N	N	↑↑	↑↑
Скелетно-вісцеральний індекс	N	N↓	↓	↓
Вуглеводний і ліпідний обмін				
Інсулін	N	N	N↑	N↑
НОМА-IR	N	N↑	↑↑	↑↑
Тригліцериди	N	N↑, ↑	N↑	N↑, ↑, ↑↑
Обмін сечової кислоти				
СК сироватки	N	N↑	N↑	N↑, ↑
Добова екскреція СК	↑	↑↑	↑	↑↑
Кліренс СК	N↑	N↑	N	N↑
Реутилізація СК (за рівнем ГГФРТ)	N↑	N↑	N	N
Гормони кори надниркових залоз				
Кортизол	N↑	N↑	N	N
Кортизол/ДГЕА-С	↑	↑	↓	↓

Примітки: N — норма; ↑ — підвищений рівень показника; ↓ — знижений рівень показника; ↑↑ — значно підвищений рівень показника; N↑ — підвищений рівень показника в межах норми порівняно з іншими групами; N↓ — знижений рівень показника в межах норми порівняно з іншими групами.

порівняно з відповідними підгрупами з ожирінням ($4,26 \pm 0,16$ нг/мл і $4,12 \pm 0,21$ нг/мл, $P < 0,05$). У результаті рівні кортизолу і величини відношення кортизол/ДГЕА-С значно нижчі в обох підгрупах з ожирінням порівняно з відповідними підгрупами осіб без ожиріння ($P < 0,05$).

Виявлені нами в групі з фенотипом без ожиріння вищі рівні кортизолу і відношення кортизол/ДГЕА-С, поряд з відносно низькою концентрацією інсуліну, дають підстави припустити, що в цій групі переважають катаболічні процеси, що може пояснювати відсутність загального ожиріння, меншу м'язову і кісткову масу, відсоток жиру, рівень СК у пацієнтів без ожиріння. На противагу цьому в пацієнтів з фенотипом ожиріння спостерігались відносно низький рівень кортизолу і вищі рівні анаболічного гормону — інсуліну, що може сприяти накопиченню підшкірного й абдомінального жиру внаслідок переважного впливу анаболічних гормонів, які сприяють ліпогенезу й утворенню пуринів *de novo*.

Отже, пацієнти обох підгруп без загального ожиріння відрізнялись від відповідних підгруп осіб з ожирінням нижчим рівнем ВЖ, м'язової маси (загальної та сегментарної), мінеральної маси кісток, базального метаболізму і метаболічного віку, рівнями скелетно-вісцерального індексу ($P < 0,05$). Крім того, досліджувані пацієнти без абдомінального й вісцерального ожиріння відрізнялися від інших обстежуваних осіб нижчими рівнями урикемії, високими показниками елімінації уратів (кліренсу, фракційної екскреції СК) і розрахункового показника ГГФРТ на тлі нижчого рівня інсуліну ($P < 0,05$), що може відповідати частковому дефіциту анаболічного шляху реутилізації пуринів. У хворих із загальним ожирінням незалежно від вмісту вісцерального жиру зафіксовано нижчі показники кортизолу і відношення кортизол/ДГЕА-С на тлі вищих рівнів інсулінемії порівняно з групою без ожиріння ($P < 0,05$) (табл. 3).

Обговорення

Кортизол має сильний вплив на метаболізм, викликаючи центральне ожиріння, резистентність до інсуліну, непереносимість глюкози і дисліпідемію — найважливіші чинники ризику ССЗ [8]. Через вплив на печінку, скелетні м'язи й жирову тканину, а також на альфа-і бета-клітини підшлункової залози хронічне підвищення рівнів циркулюючого кортизолу може сприяти розвитку МС через інший механізм, ніж модулювання запалення, створюючи передумови для розвитку ЦД 2-го типу й порушення серцево-судинної системи [9]. Для ЦД патогномонічним є дисбаланс стероїдних гормонів, тобто спостерігаються зміни в анаболічному й катаболічному шляхах метаболізму [10]. Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу в умовах хронічного стресу виникає низка клініко-метаболічних змін, подібних до синдромів ендогенного й екзогенного функціонального гіперкортицизму, зокрема, спостерігається дерегуляція ГГА-осі та збільшення катаболічної дії кортизолу, що проявляється каскадом біохімічних порушень і змін композиції тіла [11]. Інший ГКК, дегідроепіандростерон, є природним функціональним антагоністом корти-

золу й «антистресовим» гормоном, який має анаболічні ефекти, активуючи антиглюкокортикоїдну активність у жировій тканині й мозку, зменшення вироблення прозапальних цитокінів [12].

Посилена периферичну продукцію кортизолу у вісцеральній жировій тканині пов'язують зі збільшенням експресії та активності ферменту 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1, який здійснює локальну внутрішньоклітинну конверсію неактивного кортизолу в активний кортизол [13]. Виявлено, що МС і ЦД 2-го типу супроводжуються змінами активності 11β -ГСД1 [14, 15].

До цього часу роль дисфункції ГГА-системи у формуванні метаболічних фенотипів і серцево-судинних порушень залишається малодослідженою. Тому є актуальним дослідження особливостей анаболічно-катаболічного балансу в плані співвідношення ГКК, зокрема в осіб з фенотипом без ожиріння (катаболічним, стресовим), на відміну від фенотипу з ожирінням (анаболічним, аліментарно-гіпокінетичним) [16].

Слід підкреслити важливість визначення скелетно-вісцерального індексу, тобто відношення маси скелетних м'язів до площі ВЖ (рис. 1). Цей показник було запропоновано як індекс, асоційований з метаболічним синдромом і ЦД 2-го типу, або індекс саркопенічного ожиріння [5]. У популяційних поперечних дослідженнях і метааналізах було показано, що індекс СВІ корелює з такими ознаками кардіометаболічного ризику, як дисліпідемія, дисглікемія, артеріальна гіпертензія, підвищена жорсткість артерій, отже, може застосовуватись як діагностичний індикатор ризику ЦД 2-го типу, МС і серцево-судинних ускладнень [17, 18]. Знижене співвідношення м'язів і вісцерального жиру характерне для популяції хворих на ЦД 2-го типу поряд із традиційними факторами ризику ССЗ (низькі рівні ХС ЛПВЩ, високі рівні ХС ЛПНЩ, куріння, артеріальна гіпертензія), які не можуть повністю пояснити підвищений серцево-судинний ризик у цих хворих. Було описано феномен саркопенічного ожиріння, який підкреслює можливість співіснування вісцерального ожиріння із саркопенією [19]. Попередні дослідження показали, що саркопенічне ожиріння є подвійним метаболічним тягарем і стає серйозною проблемою для громадського здоров'я [20]. На сьогодні отримано дані про синергічний вплив саркопенії та вісцерального ожиріння на серцево-судинні захворювання в пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Висновок

Отже, застосовування комплексу антропометричних, композиційних біохімічних і гормональних показників дозволяє проводити диференціальну діагностику аліментарно-гіпокінетичного (анаболічного) і стресового (катаболічного) фенотипів у хворих на ЦД 2-го типу, тобто встановити переважно анаболічну або катаболічну спрямованість обміну речовин на основі оцінки кількості й характеру розподілу жирової тканини (ІМТ і рівня ВЖ), співвідношення анаболічних і катаболічних гормонів (інсуліну, ДГЕА-С і кортизолу), а також показників продукції та екскреції сечової кислоти.

Виявлення підвищеного рівня кортизолу вранці після пробудження (наближеного до верхньої межі

норми), відносно низького рівня ДГЕА-С, зниження відношення кортизол/ДГЕА-С у пацієнтів з фенотипом без ожиріння може слугувати ознакою можливого функціонального (субклінічного) гіперкортицизму, що асоціюється з гіперактивацією симпатоадреналової системи, посиленням катаболічних процесів, ризиком ліпо- і міодистрофії. Додатково важливо визначити скелетно-вісцеральний індекс, особливо в пацієнтів без ожиріння, для виокремлення групи з підвищеним ризиком ССЗ і саркопенії.

Додатковою характеристикою метаболічного статусу при ЦД 2-го типу може бути визначення показників продукції та екскреції сечової кислоти в пацієнтів з різним ступенем ожиріння, що дозволяє детальніше охарактеризувати підгрупи з різним гормонально-метаболічним профілем з точки зору ризику серцево-судинних ускладнень.

Перелічені ознаки вказують на анаболічний тип метаболізму при ожирінні, який характеризується посиленням синтезу жирних кислот, включенням останніх до складу ТГ і накопиченням ліпідів у жировій тканині. Дані процеси підлягають нейрогормональній регуляції за участі анаболічних (інсулінових) і катаболічних (контрінсулінових) гормонів, які визначають баланс ліполізу й ліпогенезу, депонування і мобілізації ліпідів і впливають на пов'язані з ними процеси пуринового обміну. На користь цього припущення свідчать результати визначення балансу глюкокортикоїдів, що показало підвищення рівня катаболічного гормону кортизолу і зниження його функціонального антагоніста ДГЕА-С у групі 1 на відміну від групи 2, у якій відношення кортизол/ДГЕА-С було значно нижчим на тлі вищого рівня інсулінемії. З огляду на отримані результати виявлено, що як загальне, так і вісцеральне ожиріння корелює з такими ознаками кардіометаболічного ризику, як дисліпідемія, дисглікемія, порушення обміну сечової кислоти, інсулінорезистентність, порушення гормонів кори надниркових залоз.

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 Національної академії медичних наук України (наукова тема № 538).

Внесок авторів. Прибила О.В. — підготовка статті, набір пацієнтів і аналіз даних; Зінич О.В. — аналіз проблеми і розробка концепції статті; Кушнар'ова Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О. — набір пацієнтів і аналіз даних.

Список літератури

1. Piché M.E., Tchernof A., Després J.P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ. Res.* 2020 May 22. 126(11). 1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jul 17. 127(3).e107. PMID: 32437302.
2. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wylie-Rosett J., Sowers M.R. The obese without cardiome-

tabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008 Aug 11. 168(15). 1617-24. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617. PMID: 18695075.

3. Worm D., Madsbad S., Hansen D.L. Metabolic Health in Severely Obese Subjects: A Descriptive Study. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019 Mar. 17(2). 115-119. doi: 10.1089/met.2018.0083. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30649996.

4. Tang A., Coster A.C.F., Tonks K.T., Heilbronn L.K., Pocock N., Purtell L., Govendir M. et al. Longitudinal Changes in Insulin Resistance in Normal Weight, Overweight and Obese Individuals. *J. Clin. Med.* 2019 May 8. 8(5). 623. doi: 10.3390/jcm8050623. PMID: 31071971; PMCID: PMC6572215.

5. Tian S., Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2016 Feb. 16(2). 155-66. doi: 10.1111/ggi.12579. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26271226.

6. Voloshyna L., Smiyan S. Pathomorphosis of the metabolic phenotype osteoarthritis: the role of obesity, diabetes and hypothyroidism (age and gender features). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 13(5). 303-310. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.5.2017.110018>

7. Wang Q., Zheng D., Liu J., Fang L., Li Q. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant associated with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019 Aug 14. 12. 1399-1407. doi: 10.2147/DMSO.S211529. PMID: 31616170; PMCID: PMC6698596.

8. Joseph J.J., Wang X., Diez Roux A.V., Sanchez B.N., Seeman T.E., Needham B.L., Golden S.H. Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism.* 2017 Mar. 68. 95-107. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.001. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28183457; PMCID: PMC5312946.

9. de Oliveira L.F.G., Souza-Junior T.P., Fecchio J.J., Gomes-Santos J.A.F., Sampaio R.C., Vardaris C.V., Lambertucci R.H., de Barros M.P. Uric Acid and Cortisol Levels in Plasma Correlate with Pre-Competition Anxiety in Novice Athletes of Combat Sports. *Brain Sci.* 2022 May 31. 12(6). 712. doi: 10.3390/brainsci12060712. PMID: 35741598; PMCID: PMC9221204.

10. Pujia R., Tarsitano M.G., Arturi F., De Lorenzo A., Lenzi A., Pujia A., Montalcini T. Advances in Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review. *Front. Nutr.* 2022 Feb 15. 9. 804719. doi: 10.3389/fnut.2022.804719. PMID: 35242796; PMCID: PMC8885626.

11. Pankiv V., Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(6). 424-427. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>.

12. Lee B.J., Nam J., Kim J.Y. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016 Feb 10. 16. 59. doi: 10.1186/s12906-016-1024-1. PMID: 26861162; PMCID: PMC4748450.

13. Favero V., Cremaschi A., Parazzoli C., Falchetti A., Gaudio A., Gennari L. et al. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jan 8. 23(2). 673. doi: 10.3390/ijms23020673. PMID: 35054858; PMCID: PMC8775422.

14. Yildiz M., Isik E., Abali Z.Y., Keskin M., Ozbek M.N., Bas F. et al. *Clinical and Hormonal Profiles Correlate With Molecular Characteristics in Patients With 11 β -Hydroxylase Deficiency*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Aug 18. 106(9). e3714–e3724. doi: 10.1210/clinem/dgab225. PMID: 33830237.

15. Marciniak M., Sato M., Rutkowski R., Zawada A., Juchacz A., Mahadea D. et al. *Effect of the one-day fasting on cortisol and DHEA daily rhythm regarding sex, chronotype, and age among obese adults*. *Front. Nutr.* 2023 Feb 6. 10. 1078508. doi: 10.3389/fnut.2023.1078508. PMID: 36814510; PMCID: PMC9940638.

16. Dube S., Norby B.J., Pattan V., Carter R.E., Basu A., Basu R. *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jan. 100(1). E70–6. doi: 10.1210/jc.2014-3017. PMID: 25303491; PMCID: PMC4283013.

17. Chiodini I. *Clinical review: Diagnosis and treatment of sub-clinical hypercortisolism*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 May. 96(5). 1223–36. doi: 10.1210/jc.2010-2722. Epub 2011 Mar 2.

18. Kovalchuk A., Zynych O., Kushnarova N., Prybyla O., Shyshkan-Shyshova K. *Pathophysiological basis of sarcopenia — a chronic complication of diabetes*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(6). 343–350. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1205>.

19. Janssen J.A.M.J.L. *New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome*. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jul 25. 23(15). 8178. doi: 10.3390/ijms23158178. PMID: 35897752; PMCID: PMC9331414.

20. Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A., Bautista A.I., Roueifar M., Hale T.M., Handa R.J. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions*. *Front. Behav. Neurosci.* 2021 Jan 13. 14. 601939. doi: 10.3389/fnbeh.2020.601939. PMID: 33519393; PMCID: PMC7838595.

Отримано/Received 23.10.2023

Рецензовано/Revised 03.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

Oliha Prybyla, Junior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; phone: +380(44)2541284, +380(66)3553612; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Olesia Zynych, MD, PhD, Leading Research Fellow, Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Nataliia Kushnarova, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: natalijakush@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Alla Kovalchuk, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; fax: +380(44)4301036; phone: +380(67)2323818; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Kateryna Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; phone: +380(44)2541284; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

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 (scientific topic No. 538).

Authors' contribution. O. Prybyla — article preparation, patient recruitment and data analysis; O. Zynych — analysis of the problem and development of the concept of the article; N. Kushnarova, A. Kovalchuk, K. Shyshkan-Shyshova — patient recruitment and data analysis.

O.V. Prybyla, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Cardiometabolic characteristics of type 2 diabetes patients depending on obesity phenotypes

Abstract. Background. The problem of studying the causes and mechanisms of metabolic disorders in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most important questions in modern medicine. It is due to the growing prevalence of dysmetabolic conditions and their serious consequences for the population health in the modern world. The initial hypothesis was that the differences in hormonal and metabolic conditions in patients with T2DM can be explained by the peculiarities of the anabolic-catabolic balance in different metabolic phenotypes. The aim of the work was to study the features of anthropometric and compositional parameters, indicators of carbohydrate, lipid and purine metabolism, anabolic-catabolic balance as predictors of cardiovascular diseases in patients with T2DM, depending on the phenotype. **Materials and methods.** One hundred and sixty-five patients with T2DM were included in the study, 71 women and 94 men aged from 32 to 82 years (59.0 ± 8.3 years). They had a level of glycated hemoglobin higher than 6.7 % (8.3 ± 1.8 %) against the background of taking oral hypoglycemic agents. **Results.** During the examination, it was found that the metabolism of patients without general obesity has a predominantly catabolic orientation, which, compared to those with general obesity, is manifested in a lower absolute accumulation of total and

visceral fat, a reduced level of uricemia (due to a lower reabsorption of urate in the renal tubules, a lower activity of the anabolic pathway of reutilization), which is accompanied by a lower level of anabolic hormones, insulin and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and a higher level of the catabolic stress hormone cortisol. General obesity in patients with body mass index ≥ 30 kg/m² is caused by the predominant influence of anabolic hormones (insulin, DHEA-S), which contribute to the *de novo* synthesis of fatty acids and purine bases, the reutilization of purines and the reabsorption of uric acid. This leads to the accumulation of fat in the subcutaneous and visceral adipose tissue and an increase in the level of uricemia under the conditions of a lower content of the catabolic hormone cortisol. **Conclusions.** The application of a set of anthropometric, composition biochemical and hormonal indicators allows for a differential diagnosis of alimentary hypokinetic (anabolic) and stress (catabolic) phenotypes in patients with T2DM. An additional characteristic of the metabolic status in T2DM may be the assessment of uric acid production and excretion in patients with varying degrees of obesity. The listed signs indicate an anabolic type of metabolism in obesity. **Keywords:** type 2 diabetes; obesity; adipose tissue; phenotype; cardiovascular diseases

Нові можливості корекції гормональних порушень і оксидативного стресу в жінок з генітальним ендометріозом

Резюме. Актуальність. Генітальний ендометріоз є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. Розглядаючи оксидативний стрес як патогенетичну ланку ендометріозу, ми вважаємо обґрунтованим застосування в лікуванні комбінованого препарату, який містить супероксиддисмутазу, ресвератрол і цинк. **Мета роботи:** оцінити ефективність лікування генітального ендометріозу, доповненого застосуванням супероксиддисмутази, ресвератролу і цинку з урахуванням провідних патофізіологічних ланок патології. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 37 жінок репродуктивного віку з генітальним ендометріозом. Лікування жінок першої групи проводилося відповідно до настанови Guideline Development Group, GDG. 39 жінок другої групи додатково отримували препарат із вмістом супероксиддисмутази, ресвератролу і цинку. До групи контролю увійшли 30 здорових жінок. Проводили визначення показників стану процесів перекисного окиснення ліпідів за вмістом у сироватці крові пацієнток дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та антиоксидантної системи захисту за вмістом супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази. Для моніторингу якості життя пацієнток проводили оцінку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою. Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм StatSoft Statistica for Windows 13.0. **Результати.** Оцінка больового синдрому в пацієнток другої групи показала, що больовий синдром у жінок з першою стадією захворювання повністю зник, серед хворих з другою стадією у 8 жінок відзначалося зникнення болю, у 3 — зменшення із сильного до слабкого болю, при третій стадії у 5 жінок біль зник зовсім, у 4 — зменшився із сильного до слабкого, в одній жінки зменшився з нестерпного болю до слабкого. Усі пацієнтки другої групи відзначали зменшення болю при статевому житті, а при першій стадії — його відсутність, підвищення працездатності ($r = 0,64$; $p < 0,01$), зниження дратівливості й нервозності в перименструальний період ($r = -0,59$; $p < 0,05$) і в цілому задоволення результатом лікування. Побічних ефектів не відзначалося в жодній пацієнтки. **Висновки.** Удосконалення лікувальної тактики генітального ендометріозу шляхом доповнення терапії супероксиддисмутазою, ресвератролом і цинком є патогенетично обґрунтованим, оскільки чинить значний позитивний вплив на систему «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантна система захисту» порівняно з традиційною схемою лікування. **Ключові слова:** ендометріоз; гормональні порушення; перекисне окиснення ліпідів; оксидативний стрес; супероксиддисмутаза; лікування

Вступ

Генітальний ендометріоз (ГЕ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології [1, 2]. Це хронічне захворювання з прогресуючим і рецидивуючим перебігом, яке супроводжується синдромом тазового болю, порушенням репродуктивної функції і, як наслідок, порушенням соціальної та психологічної адаптації жінок [3–5].

При ГЕ головним є синдром болю, патофізіологію якого пов'язують з накопиченням великої кількості молочної кислоти, що утворюється в тканинах унаслідок анаеробного метаболізму [6]. Імовірно, й інші хімічні агенти, наприклад брадикінін і протеолітичні ферменти, формуються в тканинах при пошкодженні клітин і разом з молочною кислотою стимулюють больові нервові закінчення [7]. Пошкодження клітини може бути інду-

коване вільними радикалами [8]. Вільні радикали мають один неспарений електрон на зовнішній орбіті. Енергія, створена цією нестабільною конфігурацією, вивільняється через реакцію із сусідніми молекулами білків, ліпідів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, багато з яких є ключовими компонентами мембран клітин і ядер. Більше того, вільні радикали запускають автокаталітичні реакції. Молекули, з якими вони реагують, самоконвертуються у вільні радикали, продовжуючи процес пошкодження.

Сучасні уявлення про етіологію ГЕ неоднозначні, інколи суперечливі настільки, що ендометріоз трактується як «хвороба теорій», «нова хвороба цивілізації» [9]. Істинні механізми, які регулюють процеси імплантації і розвитку ендометріюїдних гетеротопій, складні, маловідомі й потребують подальших досліджень [10]. Існуючі уявлення про захворювання все ще не є достатньою підставою для обґрунтування терапевтичної тактики. Слід зауважити, що уточнення, поглиблення і конкретизація механізмів розвитку ГЕ і шляхів корекції ускладнень є вкрай необхідними, і будь-які спроби вирішення проблеми є вкрай цінними.

У терапії ГЕ досягнуті значні успіхи, особливо у зв'язку із застосуванням сучасних гормональних препаратів для профілактики рецидивів і при неможливості під час операції виконати радикальне видалення вогнищ при поширеному ендометріозі [11, 12]. Комбінована терапія з використанням гормональних препаратів є виправданою також при лікуванні безпліддя і больового синдрому при ГЕ [13]. Проте питання лікування хворих на ендометріоз залежно від віку, індивідуальних особливостей, локалізації вогнищ, клініки захворювання, оцінки хворими якості життя ще далекі від вирішення [14].

З огляду на відомі на сьогодні ланки патогенезу ГЕ ми вважаємо обґрунтованим застосування в лікуванні патології комбінованого препарату, який містить ресвератрол, цинк і фермент супероксиддисмутази (СОД) [15, 16]. Ресвератрол має значну протизапальну, антиоксидантну, антиапопичну, антиангіогенну дію, а також має імуномодулюючі властивості [17], чинить антипроліферативну дію [18], що зменшує ріст ендометріюїдних розростань. Цинк бере участь у синтезі прогестерону, різних анаболічних гормонів в організмі, у тому числі інсуліну, тестостерону і гормону росту, сприяє нормалізації роботи імунної системи [19], що вкрай необхідно при ендометріозі всіх локалізацій.

Мета роботи: оцінити ефективність лікування генітального ендометріозу, доповненого застосуванням супероксиддисмутази, ресвератролу і цинку з урахуванням провідних патофізіологічних ланок патології.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 76 жінок репродуктивного віку з діагнозом ГЕ, лікування яких здійснювалось відповідно до міжнародних настанов Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022) [20].

Шляхом рандомізації пацієнтки поділялись на групи: I (традиційне лікування) — 37 жінок і II — 39 жінок, лікування яких доповнене препаратом з вмістом супероксиддисмутази 200 мг/6000 МО, ресвератролу 250 мг і цинку 20 мг. До групи контролю увійшли 30 здорових жінок.

Для досягнення мети проводили визначення показників стану процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи захисту (АОСЗ). Стан процесів ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові дієнових кон'югатів (ДК) (гідроперекисів) за методом В.Б. Гаврилова, М.Й. Мишкорудної, а малонового діальдегіду (МДА), одного з кінцевих метаболітів — за методом Р.А. Тімірбулатова, Е.І. Селезньова. Характеристику АОСЗ проводили за визначенням активності її ферментів. Активність супероксиддисмутази визначали за методом В.А. Костюк, А.І. Потаповича, Х.В. Ковальової. Активність глутатіонпероксидази (ГП) визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 412 нм за методом В.М. Моїна.

Для моніторингу якості життя пацієнток проводили оцінку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (Visual Analogue Scale, VAS) [21]. Біль від 0 до 2 балів оцінювали як слабкий, від 2 до 4 — помірний, від 6 до 8 — сильний, від 8 до 10 балів — нестерпний.

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм StatSoft Statistica for Windows 13.0.

Робота виконана в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення моніторингу акушерської допомоги при ідіопатичному невиношуванні вагітності», номер держреєстрації 0117U001080.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток з отриманням інформованої згоди й дотриманням конфіденційності особистих і медичних даних.

Результати

Для з'ясування ролі мембранодеструктивних процесів у патогенезі ГЕ вивчали стан процесів ПОЛ і АОСЗ у жінок із цією патологією.

Первинними продуктами ПОЛ є ДК, що свідчить про інтенсифікацію всіх його ланок (табл. 1). Порівняно зі здоровими жінками вміст ДК збільшується з наростанням стадії ГЕ: при I — у 1,6 раза ($p < 0,05$), при II — у 1,9 раза ($p < 0,05$) і при III — у 2,4 раза ($p < 0,05$). Встановлено наявність високого кореляційного зв'язку між тяжкістю ГЕ і вмістом ДК ($r = 0,73$; $p < 0,01$). При дослідженні ДК через 30 днів після проведеного лікування ГЕ ми виявили незначне зменшення первинних продуктів ПОЛ, а саме: при I стадії показники становлять $3,584 \pm 0,168$ мкмоль/л ($p > 0,05$), що порівняно зі здоровими жінками збільшено в 1,4 раза ($p < 0,01$), при II — $3,851 \pm 0,205$ мкмоль/л ($p < 0,05$), залишаючись збільшеними у 1,5 раза ($p < 0,001$) і при III — $4,738 \pm 0,466$ мкмоль/л ($p < 0,05$), будучи збільшеними у 1,9 раза ($p < 0,001$).

Подібна закономірність спостерігається при визначенні вмісту МДА. Визначивши вміст МДА в жінок з ГЕ при надходженні в стаціонар, виявили, що при I стадії захворювання його рівень зростає в 1,3 раза ($p > 0,05$), при II — в 1,7 раза ($p < 0,001$), при III — майже вдвічі ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими жінками. Знайдено кореляцію між вмістом вторинних продуктів ПОЛ і стадією ГЕ ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

Жінки I групи на лікування GE відреагували незначним зменшенням МДА: при I стадії показники становили $127,88 \pm 6,46$ мкмоль/л, при II — $145,74 \pm 4,65$ мкмоль/л, при III — $151,50 \pm 12,68$ мкмоль/л, вірогідно зменшившись в 1,3; 1,4 і 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$). Дані про вміст продуктів ПОЛ наведені в табл. 1.

Аналізуючи проведені дослідження, слід відзначити значну інтенсифікацію процесів ПОЛ при GE, яка корелює зі стадією захворювання, і в процесі проведеного традиційного лікування спостерігалось лише незначне зменшення продуктів вільнорадикального окиснення.

Регуляція вільнорадикального окиснення в клітині забезпечується системою антиоксидантного захисту, яка включає декілька ферментів, що пригнічують утворення вільних радикалів чи інактивацію продуктів ПОЛ. Перш за все це фермент СОД, яка є каталізатором реакції диспропорціонування вільних радикалів. Проведені дослідження показали, що цей фермент реагує двояко за наявності GE: при I та II стадіях активність його дещо зростає ($r = 0,53$; $p < 0,05$), а при III — різко зменшується ($r = -0,58$; $p < 0,001$) (табл. 2). А саме: при I стадії активність СОД зростає в 1,2 рази ($p < 0,05$)

і становить $279,85 \pm 15,77$ од.акт/(мл • хв) ($p < 0,05$), при II — теж в 1,2 рази ($288,38 \pm 17,00$ од.акт/(мл • хв); $p < 0,05$), а при III — зменшується в 1,4 рази, що становить $162,43 \pm 22,64$ од.акт/(мл • хв) ($p < 0,05$) проти $231,7 \pm 15,06$ од.акт/(мл • хв) за відсутності патології.

Роблячи аналіз після лікування GE впродовж 30 днів, у жінок I групи виявили зміни активності СОД у бік наближення до фізіологічного рівня при I стадії, що становить $225,11 \pm 18,56$ од.акт/(мл • хв) ($p > 0,05$; $p < 0,05$), при II стадії дещо зростає — $230,54 \pm 11,12$ од.акт/(мл • хв); ($p > 0,05$; $p < 0,05$), при III залишається менше за норму в 1,1 рази ($p > 0,05$) і становить $211,33 \pm 9,36$ од.акт/(мл • хв) ($p < 0,05$).

Прослідковуючи далі біохімію антиоксидантного захисту, слід відзначити фермент ГП, яка розкладає перекис водню за рахунок одночасного окиснення відновленого глутатіону. При дослідженні ГП нами виявлена одностороння залежність: зі збільшенням стадії GE активність глутатіонової протиперекисної системи вірогідно зменшується. Становлячи в здорових жінок $4,87 \pm 0,854$ од.акт/(мл • хв), при I стадії активність ГП — $3,50 \pm 0,183$ од.акт/(мл • хв) ($r = -0,35$; $p < 0,05$), при II — $2,56 \pm 0,57$ од.акт/(мл • хв) ($r = -0,48$; $p < 0,05$),

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ у крові жінок контрольної та I груп, мкмоль/л ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	ДК	МДА	ДК	МДА
Контрольна група (n = 30)	$2,517 \pm 0,363$	$101,70 \pm 12,23$	—	—
I стадія GE (n = 17)	$4,106 \pm 0,246$	$131,01 \pm 12,87$	$3,587 \pm 0,168$	$127,88 \pm 6,46$
	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^{**}$	$p < 0,01^*$ $p > 0,05^{**}$	$p > 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$
II стадія GE (n = 10)	$4,750 \pm 0,310$	$175,43 \pm 14,18$	$3,851 \pm 0,205$	$145,74 \pm 4,65$
	$p < 0,001^*$ $p < 0,1^{***}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{***}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p < 0,05^{***}$
III стадія GE (n = 10)	$6,116 \pm 0,500$	$199,18 \pm 18,12$	$4,738 \pm 0,466$	$151,50 \pm 12,68$
	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{****}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,1^{****}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$ $p < 0,05^{****}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{****}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими жінками; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування; *** — вірогідність різниці показників порівняно з I стадією GE; **** — вірогідність різниці показників порівняно з II стадією GE.

Таблиця 2. Активність ферментів АОСЗ в організмі жінок контрольної та I груп, од.акт/(мл•хв) ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	СОД	ГП	СОД	ГП
Контрольна група (n = 30)	$231,70 \pm 15,06$	$4,870 \pm 0,854$	—	—
I стадія GE (n = 17)	$279,85 \pm 15,77$	$3,500 \pm 0,183$	$225,11 \pm 18,56$	$3,990 \pm 0,173$
	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$
II стадія GE (n = 10)	$288,38 \pm 17,00$	$2,56 \pm 0,57$	$239,54 \pm 11,12$	$3,220 \pm 0,107$
	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$ $p < 0,0001^{***}$
III стадія GE (n = 10)	$162,43 \pm 22,64$	$1,66 \pm 0,270$	$211,33 \pm 9,36$	$2,85 \pm 0,56$
	$p < 0,05^*$ $p < 0,0001^{****}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{****}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{****}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими жінками; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування; *** — вірогідність різниці показників порівняно з I стадією GE; **** — вірогідність різниці показників порівняно з II стадією GE.

при III — $1,66 \pm 0,27$ од.акт/(мл • хв) ($r = -0,45$; $p < 0,05$), що відповідно в 1,4; 1,9 і 2,9 рази менше, ніж у жінок контрольної групи. При такому ж дослідженні після лікування ГЕ відзначається несуттєве підвищення активності ГП, яка попри все залишалась меншою, ніж у здорових жінок, а саме: при I стадії — в 1,2 рази ($p > 0,05$; $p < 0,05$), при II — в 1,5 рази ($p < 0,05$; $p > 0,05$), при III — в 1,7 рази ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ у крові жінок контрольної та II груп, які отримували доповнене антиоксидантами і цинком лікування, наведений в табл. 3.

Будучи в 1,6 рази підвищеним порівняно зі здоровими жінками, вміст ДК при I стадії захворювання після тридцятиденного лікування комплексним препаратом зменшується в 1,4 рази ($p < 0,05$) і залишається всього на $0,492$ мкмоль/л ($p > 0,05$) вище від норми. При II і III стадіях теж відзначається позитивний вплив лікування на рівень вмісту первинних продуктів ПОЛ: ДК зменшуються в 1,5 і 1,6 рази, становлячи відповідно $3,186 \pm 0,186$ мкмоль/л і $3,699 \pm 0,252$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Якщо ці показники порівняти з аналогічними у жінок контрольної групи, ми зауважимо, що при II стадії ГЕ вміст ДК збільшений в 1,3 рази ($p > 0,05$), при III — в 1,5 рази ($p < 0,01$).

Так само позитивний ефект від застосування комплексної терапії ми бачимо при визначенні МДА. При ГЕ всіх стадій вміст МДА прогресивно зменшується: при

I — в 1,3 рази ($p < 0,001$), при II — в 1,7 рази ($p < 0,001$), при III — в 1,3 рази ($p < 0,05$). Щодо контрольної групи вміст МДА при I стадії ГЕ майже сягає норми ($p > 0,05$), при II — збільшений усього в 1,03 рази ($p > 0,05$), а при III — залишається вище від фізіологічного рівня в 1,5 рази ($p < 0,001$).

Процеси вільнорадикального окиснення в клітині регулюються за допомогою антиоксидантної системи захисту, при порушенні певних співвідношень між якими, власне, і виникає синдром оксидативного стресу. Активність ферментів АОСЗ у крові жінок контрольної та II груп ($M \pm m$) наведена в табл. 4.

Найактивніше спричиняє диспропорцію вільних радикалів фермент СОД. Так, при I стадії ГЕ після лікування СОД повертається до норми ($p < 0,05$). II стадія ГЕ характеризується зменшенням СОД в 1,1 рази ($p < 0,05$) і залишається вище від норми теж в 1,1 ($p > 0,05$) рази. Для III стадії ГЕ характерно підвищення СОД в 1,6 рази ($p < 0,001$), оскільки при III стадії захворювання ця ланка ферментативної системи виснажується і початковий рівень (до лікування) є в 1,4 рази ($p < 0,05$) меншим за рівень здорових жінок.

Наступним ферментом, який бере участь в біохімії вільнорадикального окиснення, є ГП. Глутатіон є головною проміжною ланкою в антирадикальному ланцюгу системи інгібування ПОЛ, що включає ГП. Після комплексного лікування ГЕ ми визначали вміст ГП на трид-

Таблиця 3. Вміст продуктів ПОЛ у крові жінок контрольної та II груп, мкмоль/л ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	ДК	МДА	ДК	МДА
Контрольна група (n = 30)	$2,517 \pm 0,363$	$101,70 \pm 1,22$	—	—
I стадія ГЕ (n = 18)	$4,058 \pm 0,055$	$131,27 \pm 6,03$	$3,009 \pm 0,128$	$102,50 \pm 4,43$
	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$
II стадія ГЕ (n = 11)	$4,727 \pm 0,350$	$175,63 \pm 5,25$	$3,186 \pm 0,186$	$104,80 \pm 2,29$
	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001$
III стадія ГЕ (n = 10)	$6,045 \pm 0,540$	$200,02 \pm 19,00$	$3,699 \pm 0,252$	$150,88 \pm 9,16$
	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,01^*$ $p < 0,001^{**}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 4. Активність ферментів АОСЗ у крові жінок контрольної і II груп, од.акт/(мл•хв) ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	СОД	ГП	СОД	ГП
Контрольна група (n = 30)	$231,70 \pm 10,56$	$4,870 \pm 0,548$	—	—
I стадія ГЕ (n = 18)	$280,40 \pm 15,46$	$3,550 \pm 0,173$	$230,20 \pm 16,78$	$4,820 \pm 0,269$
	$p < 0,01^*$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$
II стадія ГЕ (n = 11)	$289,65 \pm 13,70$	$2,41 \pm 0,588$	$261,05 \pm 5,30$	$3,63 \pm 0,138$
	$p < 0,01^*$	$p < 0,01^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$
III стадія ГЕ (n = 10)	$166,14 \pm 10,64$	$1,68 \pm 0,479$	$235,90 \pm 8,34$	$3,20 \pm 0,140$
	$p < 0,01^*$	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,001^{**}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 5. Стан системи ПОЛ/АОСЗ після лікування в жінок I і II груп, од.акт/(мл•хв) (M ± m)

Стадія ГЕ	Група	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	СОД, од.акт/(мл•хв)	ГП, од.акт/(мл•хв)
I	I (n = 17)	3,587 ± 0,168	127,88 ± 6,46	225,11 ± 18,56	3,99 ± 0,173
	II (n = 10)	3,009 ± 0,128 p < 0,01	102,50 ± 4,43 p < 0,01	230,20 ± 16,78 p > 0,05	4,820 ± 0,269 p < 0,01
II	I (n = 18)	3,851 ± 0,205	145,74 ± 4,65	239,54 ± 11,12	3,220 ± 0,107
	II (n = 11)	3,186 ± 0,186 p < 0,05	104,80 ± 2,29 p < 0,001	261,05 ± 5,30 p < 0,05	3,630 ± 0,138 p < 0,05
III	I (n = 10)	4,738 ± 0,466	151,50 ± 12,68	211,337 ± 9,360	2,85 ± 0,560
	II (n = 10)	3,699 ± 0,252 p < 0,05	150,88 ± 9,16 p > 0,05	235,90 ± 8,34 p < 0,05	3,20 ± 0,140 p > 0,05

Примітка: p — вірогідність різниці показників порівняно з I групою.

п'ять добу. Слід відзначити, що ферментативна активність ГП зростає відповідно до стадії ГЕ, досягаючи при I стадії майже фізіологічного рівня — $4,82 \pm 0,269$ од.акт/(мл • хв) (p < 0,05). При II стадії захворювання ГП зростає в 1,5 раза (p < 0,05) порівняно з вихідним рівнем, а по відношенню до здорових жінок є меншою всього у 1,3 раза (p < 0,05). Дещо гірше реагує глутатіонова проти-перекисна система на лікування жінок з III стадією ГЕ. Цій стадії притаманне зростання активності ГП в 1,9 раза (p < 0,001), але показник відносно жінок контрольної групи зменшений в 1,5 раза (p < 0,001). Це свідчить про недостатню активність компенсаторних механізмів організму жінки при III стадії ГЕ.

Провівши порівняння ефективності лікування ГЕ, слід підкреслити більш значне зменшення вмісту токсичних продуктів ПОЛ, на нейтралізацію яких потрібна менша активність ферментів АОСЗ (табл. 5).

Обговорення

Спробу розглянути роль оксидативного стресу в патофізіології ГЕ зробили Е.Н. Ruder і співавт. [8]. Отримані нами результати досліджень свідчать, що ГЕ характеризується інтенсифікацією вільнорадикального окиснення з накопиченням високотоксичних його продуктів, а подекуди — підвищенням активності ферментативної антиоксидантної системи. Причому від рівня активності цих процесів залежить стадія тяжкості ГЕ. Слід відзначити той факт, що при вичерпуванні компенсаторних можливостей АОСЗ і наявності великої кількості токсичних продуктів ПОЛ спостерігалось зростання стадії тяжкості захворювання, погіршення соматичного стану жінки. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що важливим патогенетичним чинником ГЕ є занадто активна реалізація процесів вільнорадикального окиснення разом з виснаженням системи антиоксидантного захисту, що визначає клінічний перебіг захворювання.

У зв'язку з тим, що сутність ГЕ є недостатньо з'ясованою, схеми лікування лікарськими препаратами, які застосовуються, не забезпечують тривалого ефекту. Тому головною невирішеною проблемою є рецидиви захворювання і значне медикаментозне навантаження на інші органи й системи з погіршенням їх функцій [10, 13]. Спроби ефективного використання нутрієнтів у лікуванні ГЕ робили А. Bahrami et al. [22], Е. Huijs et al. [23]. Окремо застосування цинку в лікуванні ГЕ розглядали Т. Onuma et al. [19], Е. Messalli et al. [24], А. Marcowska

et al. [25]. Однак комплексний препарат, який містить СОД, ресвератрол і цинк, нами застосований уперше.

Отримані результати свідчать про значний позитивний вплив лікування, доповненого антиоксидантами і цинком, на перебіг ГЕ. Майже досягаючи при першій стадії захворювання за всіма показниками рівня здорових жінок, вільнорадикальне окиснення не стримується повністю системою ферментативного антиоксидантного захисту при другій і третій стадіях ГЕ. Але надлишок вільних радикалів, який виникає при неспроможності АОСЗ в організмі жінок, крім цитотоксичної дії, ще надмірно атакуватиме арахідонову кислоту, з якої походять простагліциліни і NO, вносячи тим самим дисбаланс у систему ендогенних простагліцилінів з усіма патофізіологічними змінами, що випливають із цього [26].

Перекисний вільний радикал нестабільний і може парадоксально діяти як сильний окиснювач чи як сильний відновлювач. Звичайно, він не встигає виконати жодної цієї функції, оскільки під впливом дисмутази перетворюється в перекис водню [27]. Перекис водню може стимулювати біосинтез NO в ендотелії [18] і, хоча не є вільним радикалом, у надлишку може бути токсичним окиснювачем, чому протидіє гранулоцитарна каталаза чи тканинна глутатіонова пероксидаза. Якщо H_2O_2 «втече з-під ножа» каталази і пероксидази, він може вступати в реакцію з O_2 , утворюючи гідроксильний вільний радикал. Цей останній радикал, який має найкоротше життя, одночасно є найсильнішим окиснювачем, необхідним для утворення простагліциліну J_2 (PGJ_2), оскільки ініціює пероксидацію арахідонової кислоти. Тому синтез PGJ_2 , що є потужним ініціатором больового синдрому при ГЕ, не був би можливим без участі вільних радикалів [28].

Тридцятиденне застосування жінкам з ГЕ препарату з умістом антиоксиданта СОД, ресвератролу і цинку чинить значний позитивний вплив на процеси ПОЛ і активність ферментів АОСЗ порівняно з традиційними схемами лікування.

Важливою складовою ефективності лікування є оцінка якості життя пацієнток з ГЕ. Оцінка больового синдрому в пацієнток з ГЕ показала, що в результаті застосування комплексного лікування больовий синдром у жінок з першою стадією захворювання зник зовсім (у 100 % позитивний ефект), при другій стадії — у восьми жінок біль зник, у трьох зменшився із сильного до слабкого, при третій стадії у п'яти жінок біль зник зовсім, у чотирьох — зменшився з сильного до слабкого, в одні-

її жінки зменшився з нестерпного болю до слабкого. Нами виявлена корелятивна залежність між проведеним лікуванням і виявленням больового синдрому в пацієнток другої групи: $r = -0,78$ ($p < 0,001$), що свідчить про доцільність його застосування в пацієнток з ГЕ. Крім того, усі пацієнтки другої групи відзначали зменшення болю при статевому житті, а при першій стадії ГЕ — відсутність болю, підвищення працездатності ($r = 0,64$, $p < 0,01$), зниження дратівливості й нервозності в перименструальний період ($r = -0,59$; $p < 0,05$) і в цілому задоволення результатом лікування. Побічних ефектів не спостерігалося в жодній пацієнтки.

Висновки

У пацієнток з генітальним ендометріозом встановлено порушення рівноваги в системі «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантна система захисту». Проведені дослідження свідчать, що генітальний ендометріоз характеризується інтенсифікацією вільнорадикального окиснення з накопиченням високотоксичних його продуктів і підвищенням активності ферментативної антиоксидантної системи. Від рівня активності цих процесів залежить стадія генітального ендометріозу ($r = 0,83$).

Удосконалення лікувальної тактики генітального ендометріозу шляхом доповнення терапії супероксиддисмутазою, ресвератролом і цинком є патогенетично обґрунтованим, оскільки чинить значний позитивний вплив на систему «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантна система захисту» порівняно з традиційними схемами лікування.

Поліпшення якості життя пацієнток, відсутність побічних ефектів, задоволення результатом лікування дозволяє рекомендувати комплексну терапію в менеджменті генітального ендометріозу.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення моніторингу акушерської допомоги при ідіопатичному невиношуванні вагітності», номер держреєстрації 0117U001080.

Внесок авторів. Семенина Г.Б. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, остаточне затвердження статті; Грицько М.І. — збір даних, редагування статті, остаточне затвердження статті; Дорошенко-Кравчик М.В., Коритко О.О. — збір даних, остаточне затвердження статті; Фартушок Т.В. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov 14. 379. e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750. PMID: 36375827.
2. de Dominique Z., Bruno B., Charles C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2020. 376. 730-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4.

3. Arafah M., Rashid S., Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Adv. Anat. Pathol.* 2021 Jan. 28(1). 30-43. doi: 10.1097/PAP.000000000000288. PMID: 33044230.
4. Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2017 Mar. 6(1). 34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1. Epub 2017 Jan 27. PMID: 29276652; PMCID: PMC5737931.
5. Lee C.E., Yong P.J., Williams C., Allaire C. Factors Associated with Severity of Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Patients with Endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2018 Feb. 40(2). 158-164. doi: 10.1016/j.jogc.2017.06.025. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28870721.
6. Maddern J., Grundy L., Castro J., Brierley S.M. Pain in Endometriosis. *Front. Cell. Neurosci.* 2020 Oct 6. 14. 590823. doi: 10.3389/fncel.2020.590823. PMID: 33132854; PMCID: PMC7573391.
7. Semenyna H.B., Korytko O.O. Effectiveness of vitex agnus castus extract in the treatment of primary dysmenorrhea. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(1). 17-21. https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1141 (in Ukrainian)
8. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019. 21(3). 219-22. doi: 10.1097/gco.0b013e32832924ba.
9. Bazot M., Thomassin I., Hourani R., Cortez A., Darai E. Diagnostic accuracy transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. 24. 180-5. doi: 10.1002/uog.1108.
10. Green R., Stratton P., Cleary S.D., Ballweg M.L., Sinalii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil. Steril.* 2019. 91. 32-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.020.
11. Jacobson T.Z., Duffy J.M., Barlow D., Farquhar C., Koninckx P.R., Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2010. CD001398. doi: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.
12. Santulli P., Marcellin L., Tosti C., Chouzenoux S., Cerles O., Borghese B., Batteux F., Chapron C. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? *Expert Opin. The Targets.* 2015. 19(11). 1465-83. doi: 10.1517/14728222.2015.1090974.
13. Zakhari A., Darl Edwards, Ryu M., Matelski J., Bougie O., Murji A. Dienogest and the risk of Endometriosis recurrence following surgery: A systematic review and meta-analysis. *J. Minimally Invasive Gynecol.* 2020. 27(7). 1503-10. doi: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
14. Laufer M.R. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. *Gynecol. Obstet. Investig.* 2018. 66 (Suppl 1). 19-27. doi: 10.1159/000148027.
15. Liu M., Sun X., Chen B., Dai R., Xi Z., Xu H. Insights into manganese superoxide dismutase and human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(24). 15893. doi: 10.3390/ijms232415893.
16. Rosa A.C., Corsi D., Cavi N., Dosio F. Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. *Molecules.* 2021. 26(7). 184420. doi: 10.3390/molecules26071844.
17. Mohammadi R.K., Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2017. 91. 220-8. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.078.
18. Becker C.M., D'Amato R.J. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc. Res.* 2017. 74. 212-30. doi: 10.1016/j.mvr.2017.04.008.
19. Onuma T., Mizutani T., Fujita Y., Ohgami N., Ohnuma S., Kato M., Yoshida Y. Zinc deficiency is associated with the development

of ovarian endometrial cysts. *Am. J. Cancer. Res.* 2023 Mar 15. 13(3). 1049-1066. PMID: 37034203; PMCID: PMC10077050.

20. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L., King K. et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022 Feb 26. 2022(2). hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. PMID: 35350465; PMCID: PMC8951218.

21. Droz J., Howard F. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *J. Minimally Invasive Gynecol.* 2011. 18(2). 211-7. doi: 10.1016/j.jmig.2010.12.009.

22. Bahrami A., Ayan E., Razi M., Behfar M. Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidens for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis. *Life Sciences.* 2021. 72(1). 119-230. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119230.

23. Huijs E., Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod. BioMed. Online.* 2020. 41(2). 317-28. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.014.

24. Messalli E.M., Schettino M.T., Mainini G., Ercolano S., Fuschillo G., Falcone F., Esposito E., et al. The possible role of zinc in

the etiopathogenesis of endometriosis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2014. 41(5). 541-6. PMID: 25864256.

25. Markowska A., Antoszczak M., Markowska J., Huczynski A. The role of selected dietary factors in the development and course of endometriosis. *Nutrients.* 2023. 15(12). 2773. doi: 10.3390/nu15122773.

26. Umezawa M., Saito Y., Tanaka-Hattori N., Takeda K., Ihara T. Expression profile of extracellular matrix and adhesion molecules in development of endometriosis in a mouse model. *Reprod. Sci.* 2022. 19(12). 1365-72. doi: 10.1177/1933719112450340.

27. Wang Y., Branicky R., Noe A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual role in controlling ROS damage and regulating Ros signaling. *J. Cell. Biol.* 2018. 217(6). 1915-28. doi: 10.1083/jcb.201708007.

28. Witz C.A. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 2023. 21(2). 173-82. doi: 10.1055/s-2023-41324.

Отримано/Received 24.10.2023

Рецензовано/Revised 03.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

Halyna Semenyna, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: halynasemenyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2247-6731>

Marta Hrytsko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marta077@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4031-2194>

Marta Doroshenko-Kravchuk, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: doroshenko.marta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1570-492X>

Olexandr Korytko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: Oles.korytko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

Tetiana Fartushok, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: fartushok1@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6571-0108>

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 research was carried out within the framework of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky "Improving the monitoring of obstetric care in idiopathic miscarriage" state registration number: 0117U001080.

Authors' contribution. Semenyna H.B. — study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, final approval of the article; Hrytsko M.I. — data collection, article editing, final approval of the article; Doroshenko-Kravchuk M.V., Korytko O.O. — data collection, final approval of the article; Fartushok T.V. — analysis and interpretation of data, final approval of the article.

H.B. Semenyna, M.I. Hrytsko, M.V. Doroshenko-Kravchuk, O.O. Korytko, T.V. Fartushok
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

New opportunities for correction of hormonal disorders and oxidative stress in women with genital endometriosis

Abstract. Background. Genital endometriosis is one of the most urgent problems of modern gynecology. Considering oxidative stress as a pathogenetic link of endometriosis, we believe it reasonable to use a combined drug containing superoxide dismutase, resveratrol, and zinc. The purpose of the work was to evaluate the effectiveness of the treatment for genital endometriosis supplemented with the use of superoxide dismutase, resveratrol, and zinc, taking into account the leading pathophysiological links of the pathology. **Materials and methods.** Thirty-seven women of reproductive age with genital endometriosis were under observation. Treatment in the first group was carried out in accordance with the Guideline Development Group recommendations. Thirty-nine women of the second group additionally received a drug containing superoxide dismutase, resveratrol, and zinc. The control group included 30 healthy women. The state of lipid peroxidation processes was assessed by the level of diene conjugates and malondialdehyde in the blood serum and the antioxidant defense system by the content of superoxide dismutase and glutathione peroxidase. To monitor the patients' quality of life, pain syndrome was studied using the Visual Analogue Scale. Statistical processing of the obtained data was carried out by means

of the standard StatSoft Statistica for Windows 13.0 program package. **Results.** The assessment of the pain syndrome in the second group showed that it completely disappeared in women with the first stage of the disease. Among patients with the second stage, pain disappeared in 8 cases, 3 patients had a decrease from severe to mild pain. At the third stage, pain disappeared completely in 5 women, in 4 cases, it decreased from severe to mild, and in one woman, the pain decreased from unbearable to mild. All patients of the second group noted a decrease in pain during intercourse, and in the first stage — its absence, an increase in work capacity ($r = 0.64$, $p < 0.01$), a decrease in irritability and anxiety in the perimenstrual period ($r = -0.59$, $p < 0.05$) and overall satisfaction with the treatment result. Side effects were not noted in any of the patients. **Conclusions.** Improving treatment for genital endometriosis by supplementing therapy with superoxide dismutase, resveratrol, and zinc is pathogenetically justified, as it has a significant positive effect on the lipid peroxidation and antioxidant defense system, compared to the traditional treatment regimen.

Keywords: endometriosis; hormonal disorders; lipid peroxidation; oxidative stress; superoxide dismutase; treatment

УДК 616-007.21-053.2:577.161.12:575.113.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1357>Ризничук М.О.¹, Большова О.В.²¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR

Резюме. Актуальність. Ген рецептора вітаміну D (VDR) є важливим регулятором біологічних процесів, включно з ростом і диференціюванням тканин та клітин, кістковим метаболізмом і модуляцією імунних відповідей. Деякі дослідження показали, що 1,25(OH)₂D підвищує рівень циркулюючого інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) *in vivo* та в культурах кісткових клітин; крім того, він збільшує експресію рецепторів ІФР-1 у хондроцитах ростової пластинки й кількох ІФР-зв'язуючих білків в остеобластах і культурах стромальних клітин кісткового мозку. Поліморфізм гена рецептора вітаміну D пов'язаний з ростом дорослої людини і може впливати на показники росту дітей з ідіопатичною низькорослістю. **Мета дослідження:** вивчення показників росту та вмісту вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR. **Матеріали та методи.** Визначення TaqI поліморфізму гена VDR (rs731236) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 35 дітей з ідіопатичною низькорослістю. **Результати.** Найбільша кількість дітей припадала на гетерозигот і становила 68,57 %, гомозиготи за алелями T/T становили 17,14 %, гомозиготи за алелями C/C — 14,29 %. Найбільше відставання в рості зафіксовано у носіїв гомозигот T/T. Діти — носії гомозигот за алелями C/C мали найнижче відставання в рості. Рівень гормону росту після стимуляційної проби з клонідином і рівень інсуліноподібного фактора росту-1 у крові всіх пацієнтів був у межах нормальних величин. Виявлено дефіцит вітаміну D у гомозигот T/T та недостатність вітаміну D у гетерозигот C/T і гомозигот C/C. **Висновки.** У дітей з ідіопатичною низькорослістю частка генотипу T/C становила 68,57 %. Найбільше відставання в рості траплялося у пацієнтів із гомозиготними алелями T/T (SDS = -2,61 ± 0,31). У всіх дітей виявлено зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові. У дітей — носіїв гомозигот за алелем T/T виявлено дефіцит вітаміну D (43,83 ± 6,47 нмоль/л), а у гетерозигот T/C (58,97 ± 11,78 нмоль/л) і гомозигот C/C (56,93 ± 19,54 нмоль/л) — недостатність вітаміну D.

Ключові слова: ідіопатична низькорослість; діти; TaqI поліморфізм гена рецептора вітаміну D; розподіл генотипів

Вступ

Більшість низькорослих дітей можуть бути віднесені до групи пацієнтів, які мають ідіопатичну низькорослість [1]. На сучасному етапі поняття «ідіопатична низькорослість» включає зріст нижче ніж 2 SD відповідно до середнього популяційного зросту для цього віку та статі в дитини з нормальними показниками фізичного

розвитку та пропорційності при народженні й без наявності ознак системних, ендокринних, харчових порушень і хромосомних аномалій [2].

Діти з ідіопатичною низькорослістю часто мають у сімейному анамнезі низький зріст у родичів, але в межах сімейної норми (цільового зросту батьків). Також можуть траплятися затримка кісткового віку та затрим-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ризничук Мар'яна Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58001, Україна; e-mail: ryznychuk.mariana@gmail.com; тел.: +380 (50) 192-09-53

For correspondence: Maryana Ryznychuk, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna Sq., 2, Chernivtsi, 58001, Ukraine; e-mail: ryznychuk.mariana@gmail.com, phone: +380 (50) 192-09-53

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

ка початку статевого дозрівання [2]. Відповідно до цього загальноприйнятого визначення, ідіопатична низькорослість містить гетерогенну групу дітей із різними фенотипами і генотипами.

Згідно з даними світової статистики, показано, що поширеність низького зросту тісно пов'язана зі ступенем економічного розвитку країни. У деяких економічно відсталих регіонах поширеність низькорослості сягає 32,5 % [1]. У США на кожні 100 немовлят припадає до п'яти дітей з низьким зростом [3].

Поліморфізм рецептора вітаміну D (VDR) пов'язується зі зростом дорослої людини. Доказано, що поліморфізм промотору VDR корелював у корейських дітей з ідіопатичною низькорослістю [4, 5].

Проводилися різноманітні дослідження патологічних процесів та доведений їх зв'язок із поліморфізмом гена VDR [6]. Ці дослідження ідентифікували BsmI, ApaI, TaqI та FokI як чотири локуси ферментів, що сприяють розвитку розсіяного склерозу, астми та раку [7–9].

Поліморфізм екзону 2, який впливає на мРНК і білок VDR, є одним із найважливіших чинників, що визначають зріст дорослої людини, особливо це показано на прикладі зросту японських жінок [10].

Повне сканування генома, яке було проведене для генетичного визначення локусів висоти зросту людини, виявило пік цього зв'язку в локусі хромосомного маркера D12S398 на хромосомі 12 [11]. Цікаво, що ген VDR розташований у локусі хромосоми 12q13.1, який розміщений близько до піку зчеплення [12]. Таким чином, ген VDR, ідентифікований при скануванні генома, може бути генетичною складовою зросту дорослої людини.

VDR є важливим регулятором біологічних процесів, включно зі зростом і диференціюванням тканин і клітин, кістковим метаболізмом і модуляцією імунних відповідей [12, 13]. Деякі дослідження показали, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підвищує рівень циркулюючого інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) *in vivo* та в культурах кісткових клітин. Крім того, він збільшує експресію рецепторів ІФР типу 1 у хондроцитах ростової пластинки та кількох ІФР-зв'язуючих білків в остеобластах і культурах стромальних клітин кісткового мозку [13].

Метою нашого дослідження було вивчення показників росту та вмісту вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR.

Матеріали та методи

Обстежено 35 дітей з ідіопатичною низькорослістю (ІПН), які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Були враховані: стать і вік пацієнта, антропометричні дані, рівень вітаміну D у крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівень гормону росту (ГР) після стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ІФР-1, загального та іонізованого кальцію у крові. Середній вік дітей (28 хлопчиків, 7 дівчат), включе-

них у дослідження, становив $10,68 \pm 3,30$ року. Середнє відставання у рості становило $-2,19 (\pm 0,49)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти перебували у стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та вітамін D упродовж ≥ 6 місяців.

Для визначення поліморфних варіантів TaqI (rs731236) використовували модифіковані протоколи гена VDR, що передбачають використання олігонуклеотидних праймерів у техніці полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та подальшого поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для генотипування венозну кров набирали у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (Sarstedt, Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімінували з периферичної крові за допомогою комерційного Quick-DNA Mini-тест-системи prepPlusKit (ZymoResearch, США). Цільову ділянку гена ампліфікували за допомогою відповідного специфічного праймеру (Metabion, Німеччина).

Ампліфікацію проводили за допомогою комерційного набору Dream Taq Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, США) та специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Для відповідного теплового режиму ПЛР застосовували підсилювач Flex Cycler (Analytik Jena, Німеччина).

Ампліфікований продукт (амплікони) піддавали гідролізу ендонуклеазами рестрикції TaqI (10 ОД/мкл) (Thermo Scientific, США). Рестрикційний гідроліз проводили відповідно до інструкції виробника в сухому блочному нагрівачі протягом 16 годин при 65°C для вивчення поліморфізму гена VDR TaqI.

Фермент TaqI (поліморфний варіант VDR TaqI) не потребував термічної інактивації згідно з інструкцією виробника. Стан рестрикційних фрагментів гена VDR (TaqI) аналізували в 2% агарозному гелі (CSL-AG500 agarose, Cleaver Scientific Ltd, Великобританія) з використанням барвника броміду етидію. Для оцінки розміру фрагментів вводили маркер молекулярно-масового розміру — GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США) з подальшою візуалізацією у транслюмінаторі, забарвленому бромідом етидію, за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Підсилювачі гена VDR TaqI T/C (rs731236) зазнавали гідролітичного розщеплення за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестрикти молекулярною масою 496 п.п. та 249 п.п. — генотип TT. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні з T на C, якщо розмір ампліфікованих фрагментів ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції мав молекулярну масу 295, 249 та 201 п.п. У таких випадках був зафіксований генотип CC. Відповідно, в гетерозиготному генотипі (TC) спостерігали одночасно всі чотири типи фрагментів: 496, 295, 249 та 201 п.п.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді — Вайнберга (χ^2):

$$p^2 + 2pq + q^2 = 100 \%,$$

де p^2 — частота, з якою трапляються носії генотипу ТТ, $2pq$ — генотипів ТС, а q^2 — з генотипом СС.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013).

Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків.

Результати

Вивчено показники росту, рівень вітаміну D у крові, рівні ГР, ІФР-1, показники загального та іонізованого кальцію і фосфору сироватки в дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму Tag1 гена VDR. Результати подані у табл. 1.

Із табл. 1 видно, що найбільша кількість дітей припадала на гетерозигот і становила 68,57 %, гомозиготи за алелями Т/Т становили 17,14 %, гомозиготи за алелями С/С — 14,29 %.

Найбільше відставання в рості траплялося у гомозигот Т/Т, на другому місці були гетерозиготи Т/С. Гомозиготи за алелями С/С мали найнижче відставання у рості серед дітей з ідіопатичною низькорослістю. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу. Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином та ІФР-1 у всіх пацієнтів був у межах нормальних величин, що вказувало на відсутність дефіциту останнього.

З метою перевірки дефіциту вітаміну D та його недостатності взято за основу сучасну класифікацію [14]. Дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром внаслідок низького рівня 25(ОН)D у сироватці крові (нижче ніж 20 нг/мл або 50 нмоль/л). Рівень у сироватці крові 25(ОН)D від 21 до 29 нг/мл (тобто від 50,1 до 74,9 нмоль/л) слід розглядати як недостатність вітаміну D. Нормальний рівень вітаміну D дорівнює концентрації в сироватці крові 25(ОН)D вище ніж 30 нг/мл (тобто понад 75 нмоль/л).

За результатами проведеного дослідження виявлено дефіцит вітаміну D у гомозигот Т/Т та недостатність вітаміну D у гетерозигот С/Т та гомозигот С/С, що також може впливати на зріст дитини та обмін кальцію в організмі. При цьому рівні фосфору, загального та іонізованого кальцію були в межах вікових норм.

Обговорення

Дослідження показали, що понад 95 % активного вітаміну D у сироватці крові міститься у вигляді 25-гідроксивітаміну D (25(ОН)D), менша частина — у вигляді дигідроксивітаміну D (1,25(ОН)₂D). Хоча сироваткова форма 1,25(ОН)₂D має найбільшу біологічну активність, період напіввиведення цього показника короткий і виявити його кількісно вкрай важко.

Тому для відображення вітаміну D в організмі використовують рівень 25(ОН)D, який є стабільним метаболітом. Доказано його ключову роль в обміні кальцію та фосфору в організмі людини, показано його вплив на абсорбцію і реабсорбцію кальцію нирками, а також на активацію процесів окостеніння та пригнічення процесів резорбції кісткової тканини [10, 15].

Одноланцюговий поліпептид ІФР-1 в основному виробляється печінкою, скелетними м'язами та деякими іншими тканинами у відповідь на стимуляцію ГР і сприяє росту та диференціації кісток і тканин, а також синтезу м'язової маси, виконуючи важливий регулювальний вплив на ріст всього організму. ІФР-1 тісно пов'язаний з рівнем самого ГР. Синтез і секреція

Таблиця 1. Аналіз деяких показників сироватки крові у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму гена VDR

Значення	Генотип		
	rs731236 Tag1, n = 35		
	Т/Т	Т/С	С/С
Кількість	6	24	5
SDS зросту	-2,61 ± 0,31	-2,07 ± 0,49	-2,28 ± 0,37
Базальний рівень гормону росту, нг/мл	0,79 ± 0,06	0,48 ± 0,05	0,30 ± 0,02
Рівень гормону росту після стимуляційної проби з клонідином, нг/мл	15,67 ± 3,77	13,84 ± 4,90	12,39 ± 7,94
ІФР-1, нг/мл	166,17 ± 16,73	147,65 ± 14,13	164,26 ± 15,72
25(ОН)D, нмоль/л	43,83 ± 6,47	58,97 ± 11,78	56,93 ± 19,54
Рівень фосфору сироватки крові, ммоль/л	1,62 ± 0,14	1,46 ± 0,19	1,45 ± 0,12
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л	2,43 ± 0,06	2,44 ± 0,07	2,45 ± 0,03
Рівень іонізованого кальцію сироватки крові, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,22 ± 0,47	1,24 ± 0,03

ІФР-1 регулюються рівнем ГР. Водночас ІФР-1 відіграє ключову роль у регуляції метаболізму глюкози та жирів і розвитку метаболічного синдрому (неростові функції) [16].

Сироватковий 25(ОН)D є активним продуктом метаболізму вітаміну D печінкою, а недостатній синтез 25(ОН)D призводить до зниження мінералізаційної здатності остеобластів, гальмування синтезу кісткового матриксу та колагенових волокон, що, у свою чергу, гальмує ріст [11].

Доведено, що ГР може стимулювати синтез 25(ОН)D у сироватці крові пацієнтів з ідіопатичною затримкою росту, хоча і не виявлено дозозалежного рівня 25(ОН)D [17]. Припускається, що 25-гідроксилювання вітаміну D відбувається у мітохондріях та мікосоммах печінки і в цьому процесі бере участь фермент цитохрому P-450. ГР може посилювати активність P-450 мітохондрій печінки за допомогою прямої або непрямой дії ІФР-1, викликаючи тим самим активацію вітаміну D [18]. ГР може посилювати активність ниркової 1 α -гідроксилази, тим самим викликаючи активацію вітаміну D та підвищення його рівня у сироватці.

Лікування рекомбінантним ГР прискорює ріст дітей з ідіопатичною низькорослістю і може призводити до відносного дефіциту кальцію та фосфору, тоді як низькі рівні кальцію та фосфатів підвищують рівень ниркової 1 α -гідроксилази і, отже, рівня 25(ОН)D у сироватці. Крім того, ріст людини є надзвичайно складним біологічним процесом, а вісь гіпоталамус — ГР — ІФР-1 є основною ендокринною системою, що регулює ріст людини. Порівняно з дітьми з нормальним зростом діти з ідіопатичною низькорослістю мають нижчий вміст ІФР-1 у сироватці крові [19, 20].

Висновки

У дітей з ідіопатичною низькорослістю частка генотипу Т/С становила 68,57 %. Найбільше відставання в рості траплялося в пацієнтів із гомозиготними алелями Т/Т (SDS = -2,61 \pm 0,31).

У всіх дітей виявлено зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові. У дітей — гомозигот за алелем Т/Т виявлено дефіцит вітаміну D (43,83 \pm 6,47 нмоль/л), а у гетерозигот Т/С (58,97 \pm 11,78 нмоль/л) і гомозигот С/С (56,93 \pm 19,54 нмоль/л) — недостатність вітаміну D.

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

Інформація про фінансування. Дослідницька робота ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ, Україна) з фінансуванням МОЗ «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора».

Внесок авторів. *Большова О.В.* — концепція та дизайн дослідження, збір і обробка матеріалів; *Ризничук М.О.* — статистичний аналіз отриманих даних, написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів.

Список літератури

1. Dauber A., Rosenfeld R.G., Hirschhorn J.N. Genetic evaluation of short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Sep. 99(9). 3080-92. doi: 10.1210/jc.2014-1506.
2. Inzaghi E., Reiter E., Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm. Res. Paediatr.* 2019. 92(2). 71-83. doi: 10.1159/000502901.
3. Wang P., Ji B., Shao Q., Zhang M., Ban B. Association between Insulin-Like Growth Factor-1 and Uric Acid in Chinese Children and Adolescents with Idiopathic Short Stature: A Cross-Sectional Study. *Biomed. Res. Int.* 2018. 4259098. doi: 10.1155/2018/4259098.
4. Ambler G.R., Fairchild J., Wilkinson D.J. Debate: idiopathic short stature should be treated with growth hormone. *J. Paediatr. Child Health.* 2013 Mar. 49(3). 165-9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02465.x.
5. Choi S.K., Park M.S., Song J.K., Yoon K.S., Yoon K.L., Shim K.S. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature. *J. Korean Med. Sci.* 2013. 28(9). 1329-33. doi: 10.3346/jkms.2013.28.9.1329.
6. Jehan F., Voloc A., Esterle L., Walrant-Debray O., Nguyen T.M., Garabedian M. Growth, calcium status and vitamin D receptor (VDR) promoter genotype in European children with normal or low calcium intake. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010 Jul. 121(1-2). 117-20. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.088.
7. Poon A.H., Mahboub B., Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacol. Ther.* 2013 Nov. 140(2). 148-55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.06.006.
8. Atoum M.F., Tchoporyan M.N. Association between circulating vitamin D, the Taq1 vitamin D receptor gene polymorphism and colorectal cancer risk among Jordanians. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. 15(17). 7337-41. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7337.
9. Kalman B., Toldy E. Genomic binding sites and biological effects of the vitamin D — VDR complex in multiple sclerosis [corrected]. *Neuromolecular Med.* 2014 Jun. 16(2). 265-79. doi: 10.1007/s12017-014-8301-2.
10. Wang W., Luo X.P., Cai L.X., Cui Z.R., Luo X.Y., Luo R.K. Relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with idiopathic short stature. *Genet. Mol. Res.* 2015 Sep. 8. 14(3). 10507-14. doi: 10.4238/2015.September.8.12.
11. Hamza R.T., Hamed A.I., Sallam M.T. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *J. Investig. Med.* 2018 Jun. 66(5). 1-8. doi: 10.1136/jim-2017-000618.
12. Plachy L., Strakova V., Elblova L., Obermannova B., Kolouskova S., Snajderova M., Zemkova D. et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children with Familial Short Stature Treated with GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 104(10). 4273-4281. doi: 10.1210/jc.2018-02288.
13. Emmanouilidou E., Galli-Tsinopoulou A., Kyrgios I., Gbandi E., Goulas A. Common VDR polymorphisms and idiopathic short stature in children from northern Greece. *Hippokratia.* 2015 Jan-Mar. 19(1). 25-9. PMID: 26435642; PMCID: PMC4574581.
14. Randev S., Kumar P., Guglani V. Vitamin D Supplementation in Childhood — A Review of Guidelines. *Indian J. Pediatr.* 2018 Mar. 85(3). 194-201. doi: 10.1007/s12098-017-2476-0. Epub 2017 Sep 30. Erratum in: *Indian J. Pediatr.* 2018 Aug. 85(8). 712. PMID: 28963648.
15. Pankiv I. Vitamin D: new aspects of application, effective doses. The current state of the problem. *International Journal of Endocri-*

nology (Ukraine). 2021. 17(1). 38-42. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430>.

16. Wang D.D., Sun M., Wang X., Cheng Y.Y. Changes in serum levels of IGF-1, ghrelin and nesfatin-1 and clinical significance after treatment with recombinant human growth hormone in children with idiopathic short stature. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019 Nov-Dec. 33(6). 1759-1763. doi: 10.23812/19-231-L.

17. Zhao Q., Zhang M., Ji B., Chu Y., Pan H., Yan W., Ban B. Relationship between hemoglobin and insulin-like growth factor-1 in children and adolescents with idiopathic short stature. *BMC Endocr. Disord*. 2020 Aug 3. 20(1). 119. doi: 10.1186/s12902-020-00600-w.

18. Li J., Zhang X., Xie S., Feng S., Niu M. Analysis of the Influence of High-Dose rhGH Therapy on Serum Vitamin D and IGF-1 Levels in School-Age Children with Idiopathic Short Stature. *Evid*

Based Complement. Alternat. Med. 2021 Oct 26. 2021. 5776487. doi: 10.1155/2021/5776487. Retraction in: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023 Jun 21. 9804819.

19. Han W., Zhang J., Song T., Han Y. Significance of recombinant human growth hormone therapy in promoting growth and development of children with idiopathic short stature. *Pak. J. Med. Sci*. 2022 Sep-Oct. 38(7). 2016-2020. doi: 10.12669/pjms.38.7.6535.

20. Bolshova O., Ryznychuk M., Kvachenyuk D. TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(4). 249-253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280>.

Отримано/Received 26.10.2023

Рецензовано/Revised 29.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.01.2024 ■

Information about authors

Maryana Ryznychuk, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com, phone: +380 (50) 192-09-53; <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Elena Bolshova, MD, DSc, Professor, head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

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. Research work of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine) with funding from the Ministry of Health of Ukraine "To study the state of the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology depending on the vitamin D supply and its receptor gene polymorphisms".

Authors' contribution. Bolshova O.V. — research concept and design, collection and processing of materials; Ryznychuk M.O. — statistical analysis of the obtained data, writing the text, clinical examination of patients.

M.O. Ryznychuk¹, O.V. Bolshova²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Growth indices and vitamin D content in children with idiopathic short stature depending on the variants of the TaqI polymorphism genotype of the VDR gene

Abstract. Background. The vitamin D receptor (VDR) gene is a key regulator of biological processes, including tissue and cell growth and differentiation, bone metabolism, and modulation of immune responses. Several studies have shown that 1,25(OH)₂D increases circulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels *in vivo* and in bone cell cultures. It also increases the expression of IGF-1 receptors in growth plate chondrocytes and several IGF-binding proteins in osteoblasts and bone marrow stromal cell cultures. A vitamin D receptor gene polymorphism is associated with adult height and may affect the growth indicators in children with idiopathic short stature. The purpose was to study the growth indicators and vitamin D levels in children with idiopathic short stature depending on the variants of the TaqI polymorphism genotype of the VDR gene. **Materials and methods.** Determination of the TaqI polymorphism of the VDR gene (rs731236) was performed using polymerase chain reaction followed by an analysis of the length of the restriction fragments when detected by agarose gel electrophoresis in 35 children with idiopathic short stature. **Results.** Most children (68.57 %) were heterozygotes,

17.14 % were homozygotes for T/T alleles, and 14.29 % were homozygotes for C/C alleles. The highest growth retardation has been observed in homozygous T/T carriers. Children carrying homozygotes for C/C alleles had the least growth retardation. Growth hormone levels after clonidine stimulation test and IGF-1 levels in blood were within normal limits in all patients. Vitamin D deficiency was found in T/T homozygotes and vitamin D insufficiency in C/T heterozygotes and C/C homozygotes. **Conclusions.** Among children with idiopathic short stature, the prevalence of the T/C genotype was 68.57 %. The greatest growth retardation occurred in patients with homozygous T/T alleles (SDS = -2.61 ± 0.31). A decrease in serum vitamin D levels was detected in all children. Vitamin D deficiency (43.83 ± 6.47 nmol/l) was found in children homozygous for the T/T allele, and vitamin D insufficiency — in T/C heterozygotes (58.97 ± 11.78 nmol/l) and C/C homozygotes (56.93 ± 19.54 nmol/l).

Keywords: idiopathic short stature; children; TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene; genotype distribution

Чернявська І.В.¹, Кравчун Н.О.^{1,2}, Дунаєва І.П.¹,
Тиха І.А.², Олійникова С.П.^{1,2}, Рассолова О.С.^{1,3}

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

³ Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Взаємозв'язок гіперлептинемії та кардіометаболічного ризику в осіб з ожирінням

Резюме. Актуальність. Ожиріння залишається глобальною соціальною та медичною проблемою сучасності. Результати досліджень останніх років демонструють наявність надлишкової маси тіла в 30–70 % та ожиріння в 10–30 % дорослих, при цьому поширеність ожиріння зростає з тривожною швидкістю як в економічно розвинених країнах світу, так і в країнах, що розвиваються. В Україні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, надмірну масу тіла або ожиріння мають 41,2 % чоловіків і 58,5 % жінок. Ожиріння є фактором ризику розвитку низки захворювань — цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, неалкогольної жирової хвороби печінки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, синдрому обструктивного апное сну тощо. Наявність гіперлептинемії та стійкості до зменшення маси тіла є загальними характеристиками ожиріння. **Мета:** встановити взаємозв'язок між рівнем лептину та кардіометаболічним ризиком у хворих на ожиріння. **Матеріали та методи.** Обстежено 53 пацієнти (43 жінки, 10 чоловіків). ІМТ розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (м²). Для діагностики надлишкової маси тіла, ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ. Рівень лептину визначали імуноферментним методом на апараті Immupho CHEM 2000. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (r_s). **Результати.** Гіперлептинемія у хворих на ожиріння є показником низькоінтенсивного запалення. У хворих на ожиріння відзначається вірогідне підвищення рівня лептину в сироватці крові. Проведений кореляційний аналіз окружності талії з рівнем лептину як у жінок, так і у чоловіків продемонстрував його значущість як до, так і після лікування. В обстеженого контингенту хворих української популяції встановлений значний кардіометаболічний ризик. На тлі комплексного лікування протягом шести місяців відзначається зниження маси тіла, окружності талії ($p < 0,05$) та зниження рівня лептину ($p < 0,05$) як у жінок, так і у чоловіків. **Висновки.** Встановлено взаємозв'язок між рівнем лептину та кардіометаболічним ризиком у хворих на ожиріння.

Ключові слова: ожиріння, лептин, інсулінорезистентність, кардіометаболічний ризик

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень, ожиріння розглядається як клінічний симптомокомплекс у структурі гетерогенної групи спадкових або набутих захворювань і патологічних станів, загальним і провідним симптомом яких є генералізоване надмірне відкладення жиру в підшкірній жировій клітковині та в інших органах

і тканинах з енергетичним дисбалансом між надходженням і витратою енергії, обумовлене або ускладнене нейрогормональними й метаболічними порушеннями, що супроводжується зміною функціонального стану різних органів і систем організму. Ожиріння — хронічне, рецидивуюче, багатобактерне, нейроповедінкове захворювання, при якому збільшення жиру в організмі сприяє

дисфункції жирової тканини та аномальній фізичній силі маси жиру, що призводить до несприятливих метаболічних, біомеханічних і психосоціальних наслідків для здоров'я [1].

Натепер ожиріння визнане Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) неінфекційною епідемією, оскільки кількість осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням у світі збільшується кожні 10 років на 10 %. Поширеність ожиріння в США за останні 10 років збільшилась на 60 %. Існують статистичні дані, що в європейських країнах понад 50 % мешканців мають надлишкову масу тіла та ожиріння [2]. В англомовних джерелах часто трапляється термін *globesity* (глобальне ожиріння), який точніше відбиває гостроту проблеми.

Сьогодні мешканці України перебувають під руйнівною дією стресорів. І це відображається на діяльності усього організму. У значної кількості осіб розвивається надлишкова маса тіла й ожиріння. В Україні, за даними ВООЗ, надмірну масу тіла або ожиріння мають 41,2 % чоловіків і 58,5 % жінок [3].

Зміни гомеостазу на тлі стресу призводять до появи лептинорезистентності та інсулінорезистентності, відповідно до зростання кількості пацієнтів з ожирінням. Пацієнти з ожирінням характеризуються станом резистентності до лептину, що призводить до споживання додаткових калорій і перешкоджає стійкій втраті маси тіла [4].

Нові дані свідчать про можливу фізіологічну роль глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) у регулюванні метаболізму глюкози та споживанні їжі. ГПП-1 є гормоном, що секретується L-клітинами у кишечнику і зменшує споживання їжі, а при введенні особам із ожирінням викликає втрату маси тіла [5]. Встановлено, що ГПП-1 пригнічує споживання їжі шляхом пригнічення апетиту [6], але механізми, що лежать в основі цього процесу, залишаються не до кінця визначеними [7]. Однак не виключено, що активність лептину може брати участь у пригніченні апетиту під дією ГПП-1.

Збільшення поширеності ожиріння, хронічного захворювання з серйозними наслідками для здоров'я, багато в чому пояснює значне підвищення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу останніми десятиліттями [8, 9]. Встановлено, що зменшення маси тіла на 5–10 % знижує ризик ускладнень, пов'язаних з ожирінням, і поліпшує якість життя пацієнтів, однак зменшення маси тіла важко досягти і підтримувати лише за допомогою зміни способу життя [10].

Наявна потужна доказова база дозволяє розглядати ліраглутид як протидіабетичний засіб при вивченні тривалодіючих інкретинових препаратів. Відомі результати програми шести клінічних досліджень III фази «Ефекти і дія ліраглутиду при діабеті» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes — LEAD), у яких порівнювали ліраглутид із плацебо, пероральними цукрознижуючими препаратами, інсуліном та екзенатидом [11]. Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду є дозозалежним і зумовлено зниженням апетиту та споживання енергії, а не збільшенням енерговитрат [12].

Метою дослідження стало встановлення взаємозв'язку між рівнем лептину та кардіометаболічним ризиком у хворих на ожиріння.

Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до етичних та морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини та Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину.

Обстежено 53 пацієнти (43 жінки, 10 чоловіків), середній вік $52,0 \pm 2,4$ року. Усі пацієнти підписували інформовану згоду для участі у дослідженні.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою відношення маси тіла (кг) до зросту (m^2). Для діагностики надлишкової маси тіла, ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ: ІМТ $19,0-24,9$ kg/m^2 — нормальна маса тіла, $25,0-29,9$ kg/m^2 — надлишкова маса тіла; $30,0-34,9$ kg/m^2 — ожиріння I ступеня; $35,0-39,9$ kg/m^2 — ожиріння II ступеня; > 40 kg/m^2 — ожиріння III ступеня.

Концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали імунохемілюмінесцентним методом з використанням набору Insulin Elisa («ELISA» DRG Diagnostics, США). У всіх пацієнтів також було визначено індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР), який розраховувався за формулою: $НОМА-ІР = (ГКн (ммоль/л) \times інсулін натще (мкОД/л)) / 22,5$. Нормальним цей показник вважався у діапазоні до 2,7. При значенні НОМА-ІР від 2,7 до 4,0 діагностувалося помірне, а понад 4,0 — суттєве зниження чутливості тканин до інсуліну.

Рівень лептину визначали імуноферментним методом на апараті Immunno CHEM 2000.

У всіх пацієнтів вимірювали окружність талії (ОТ), показник якої відповідає кількості вісцерального жиру і є корисним предиктором метаболічних і серцево-судинних захворювань. У жінок $ОТ > 88$ см та у чоловіків > 102 см вказує на підвищений кардіометаболічний ризик.

Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (r_s). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Вірогідність ймовірності оцінювали за допомогою визначення 95% ДІ (95% довірчий інтервал), коли значення відмінності не перевищували межу $\alpha = 0,05$ при кожному порівнянні. База даних сформована в ліцензійній програмі Excel. Розрахунки проведено за допомогою програми Statistica 10.0.

Результати

Концепція лікування хворих на ожиріння полягає в контролі і корекції метаболічних порушень, зокрема підвищенні чутливості до інсуліну, поліпшенні толерантності до глюкози, зменшенні атерогенності плазми крові, нормалізації тону серцево-судинної системи. Це, у свою чергу, зумовлює доцільність дотримання дієти, підвищення чутливості тканин до інсуліну із застосуванням агоністів ГПП-1.

На тлі такого комплексного лікування протягом шести місяців вивчалися показники ОТ. На рис. 1 наведені показники ОТ окремо у чоловіків і у жінок.

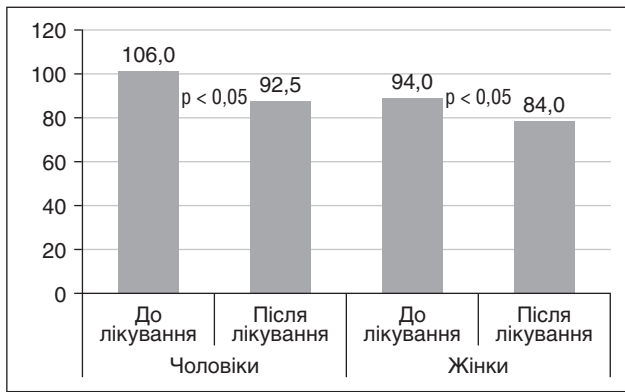


Рисунок 1. Показники ОТ у хворих на ожиріння до та після лікування з урахуванням статевих відмінностей

Нами встановлено, що на тлі лікування відмічається значуще зниження показника ОТ як у чоловіків, так і у жінок ($p < 0,05$), що засвідчує зменшення кардіометаболічного ризику в обстежених осіб. Слід підкреслити, що маса тіла хворих у середньому знизилась на 6,5 кг.

Також нами було встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівнів лептину (рис. 2) та індексу НОМА-IR (рис. 3) на тлі лікування у чоловіків та жінок.

Проведений кореляційний аналіз ОТ з рівнем лептину як у жінок, так і у чоловіків продемонстрував його значущість як до, так і після лікування (рис. 4, 5).

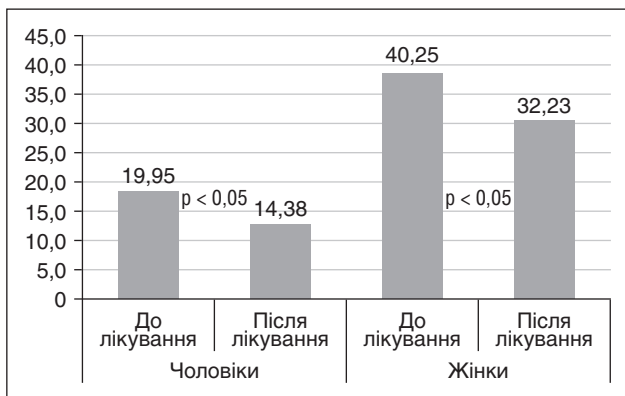


Рисунок 2. Рівні лептину у хворих до та після лікування з урахуванням статевих відмінностей

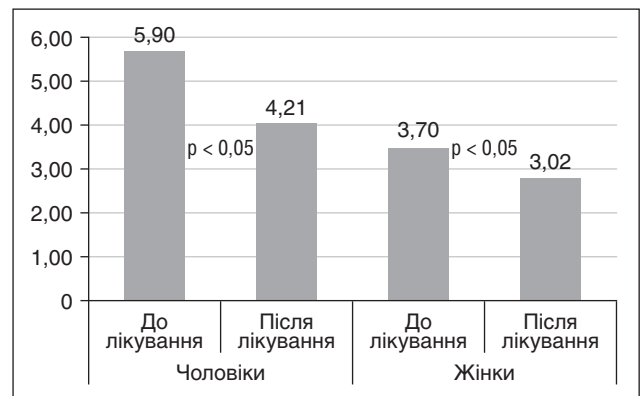


Рисунок 3. Рівні індексу НОМА-IR у хворих до та після лікування з урахуванням статевих відмінностей

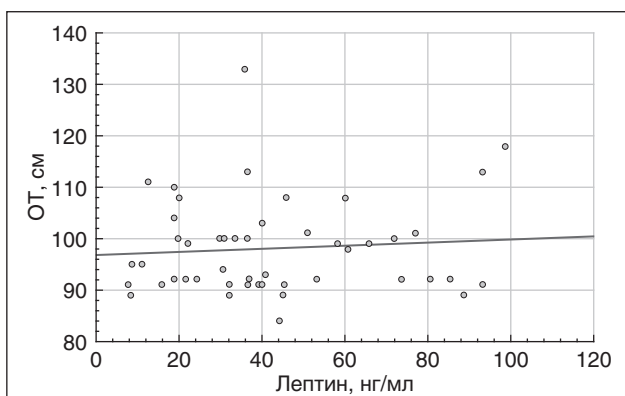


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок між ОТ та рівнем лептину в обстежених хворих до лікування ($\tau = 0,570, p = 0,050$)

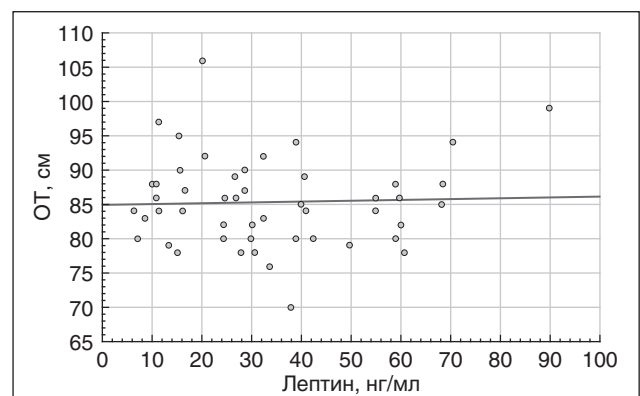


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між ОТ та рівнем лептину в обстежених хворих після лікування ($\tau = 0,286, p = 0,050$)

Встановлено, що при наявній гіпертрофії адипоцитів значно порушується функція жирової тканини, що призводить до розвитку запалення низької інтенсивності low-grade та змін метаболізму. Підвищений рівень лептину свідчить про наявність низькоінтенсивного запалення у пацієнтів з ожирінням та зменшення його активності під впливом проведеного лікування. Отримані нами результати узгоджуються з роботами інших дослідників [16–19].

У більшості випадків комплексне лікування ожиріння та його ускладнень розпочинається після гострої клінічної маніфестації у вигляді стенокардії, гострого коронарного синдрому, інсульту, застійної серцевої недостатності [20, 21]. Водночас відомо, що ожиріння являє собою тривалий процес, який розпочинається в різні періоди життя з успадкованих і набутих факторів ризику [22, 23]. Важливо, що деякі з них, зокрема надмірна маса тіла та дисглікемія, піддаються корекції. Цукровий діабет 2-го типу й ожиріння водночас можуть бути як проявами, так і рушіями цього хронічного процесу. З урахуванням цих двосторонніх зв'язків сформульовано нову концепцію кардіометаболічно обумовленого хронічного захворювання, у прогресуванні якого центральну роль відіграє інсулінорезистентність [24].

Висновки

Встановлено взаємозв'язок між рівнем лептину та кардіометаболічним ризиком у хворих на ожиріння. Гіперлептинемія у хворих на ожиріння є показником низькоінтенсивного запалення у цього контингенту. На тлі застосування комплексної терапії протягом шести місяців відзначається зниження маси тіла, значуще зменшення окружності талії ($p < 0,05$) та зниження рівня лептину ($p < 0,05$) як у жінок, так і у чоловіків.

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

Внесок авторів. Чернявська І.В. — збір та опрацювання клінічного матеріалу; Кравчук Н.О. — концепція і дизайн дослідження, редагування розділів «Обговорення» та «Висновки»; Дунаєва І.П. — опрацювання матеріалу, літературних джерел; Тиха І.А. — статистична обробка даних, написання тексту; Олійникова С.П., Расолова О.С. — збір матеріалу.

Список літератури

1. World Health Organization. Obesity and Overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed 7th November 2020].
2. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar. 92. 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253139.
3. Dereń K., Nyankovskyy S., Nyankovska O., Łuszczki E., Wyszynska J., Sobolewski M., Mazur A. The prevalence of underweight, overweight and obesity in children and adolescents from Ukraine. *Sci. Rep.* 2018 Feb 26. 8(1). 3625. doi: 10.1038/s41598-018-21773-4. PMID: 29483604; PMCID: PMC5826931.

4. Didushko O.M., Herych P.R., Cherniavska I.V., Yatsyshyn R.I., Pankiv V.I. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology*. 2018. 3(65). 59–63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.

5. Popoviciu M.S., Păduraru L., Yahya G., Metwally K., Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Jun 21. 24(13). 10449. doi: 10.3390/ijms241310449. PMID: 37445623; PMCID: PMC10341852.

6. Trujillo J.M., Nuffer W., Smith B.A. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2021 Mar 9. 12. 2042018821997320. doi: 10.1177/2042018821997320. PMID: 33767808; PMCID: PMC7953228.

7. Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020 Sep. 45 (Suppl. 1). 17–27. doi: 10.1111/jcpt.13230. PMID: 32910490; PMCID: PMC7540167.

8. Klein S., Gastaldelli A., Yki-Järvinen H., Scherer P.E. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022 Jan 4. 34(1). 11–20. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.012. PMID: 34986330; PMCID: PMC8740746.

9. Rohm T.V., Meier D.T., Olefsky J.M., Donath M.Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022 Jan 11. 55(1). 31–55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013. PMID: 35021057; PMCID: PMC8773457.

10. Moosaie F., Ghaemi F., Mechanick J.I., Shadnough M., Firouzabadi F.D., Kermanchi J., et al. Obesity and Diabetic Complications: A Study from the Nationwide Diabetes Report of the National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2021) Implications for Action on Multiple Scales. *Prim. Care Diabetes*. 2022 Jun. 16(3). 422–429. doi: 10.1016/j.pcd.2022.03.009. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35396199.

11. Wangnoo S.K., Kumar S., Bhattacharyya A., Tripathi S., Akhtar S., Shetty R., Ghosal S. Liraglutide effect and action in diabetes-In (LEAD-In): A prospective observational study assessing safety and effectiveness of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus treated under routine clinical practice conditions in India. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016 Nov-Dec. 20(6). 838–845. doi: 10.4103/2230-8210.189232. PMID: 27867889; PMCID: PMC5105570.

12. Torekov S.S., Madsbad S., Holst J.J. Obesity — an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential. *Obes. Rev.* 2011 Aug. 12(8). 593–601. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00860.x. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21401851.

13. Thon M., Hosoi T., Ozawa K. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016 Oct 20. 7. 138. doi: 10.3389/fendo.2016.00138. PMID: 27812350; PMCID: PMC5071376.

14. Mejido D.C.P., Peny J.A., Vieira M.N.N., Ferreira S.T., De Felice F.G. Insulin and leptin as potential cognitive enhancers in metabolic disorders and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2020 Jul. 171. 108115. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108115. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344008.

15. Boucsein A., Kamstra K., Tups A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis. *J. Neuroendocrinol.* 2021 Apr. 33(4). e12944. doi: 10.1111/jne.12944. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33615588.

16. Myers M.G. Jr, Leibel R.L., Seeley R.J., Schwartz M.W. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends*

Endocrinol. Metab. 2010 Nov. 21(11). 643-51. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20846876; PMCID: PMC2967652.

17. Banks W.A., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003 Jul. 285(1). E10-5. doi: 10.1152/ajpendo.00468.2002. Epub 2003 Mar 4. PMID: 12618361.

18. Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019 Nov 8. 11(11). 2704. doi: 10.3390/nu11112704. PMID: 31717265; PMCID: PMC6893721.

19. Farr O.M., Gavrieli A., Mantzoros C.S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015 Oct. 22(5). 353-9. doi: 10.1097/MED.000000000000184. PMID: 26313897; PMCID: PMC4610373.

20. Ghadge A.A., Khaire A.A. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine.* 2019 Sep. 121. 154735. doi: 10.1016/j.cyt.2019.154735. Epub 2019 May 30. PMID: 31154250.

21. Alruwaili H., Dehestani B., le Roux C.W. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clin. Pharmacol.* 2021 Mar 11.

13. 53-60. doi: 10.2147/CPAA.S276085. PMID: 33732030; PMCID: PMC7958997.

22. Konwar M., Bose D., Jaiswal S.K., Maurya M.K., Ravi R. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2022 Jul 19. 2022. 1201977. doi: 10.1155/2022/1201977. PMID: 35936066; PMCID: PMC9325632.

23. Lin Q., Xue Y., Zou H., Ruan Z., Ung C.O.L., Hu H. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2022 Dec. 15(12). 1461-1469. doi: 10.1080/17512433.2022.2130760. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36180402.

24. Orlenko V.L., Ivaskiva K.Yu., Dobrovynska O.V., Tronko K.M., Bolgarska S.V., Prohorova G.O. Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic factors of this disease. *Endokrynologia.* 2023. 28(2). 136-150. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.

Отримано/Received 29.09.2023

Рецензовано/Revised 03.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

Iryna Chernyavska, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: iv.chernyavska@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4834-3972>

Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: no.kravchun@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacology and internal medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ip.dunaieva@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Inna Tykha, PhD, Associate Professor, Deputy director for scientific work State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6019-7114>

Svitlana Oliynikova, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; doctor endocrinologist of the consulting polyclinic State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Olexandra Rassolova, graduate student of the Department of Endocrinology and Children's Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; doctor of the endocrinology department of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

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. Chernyavska I.V. — collection and processing of clinical material; Kravchun N.O. — research concept and design, editing the Discussion and Conclusions sections; Dunaieva I.P. — processing of material, literary sources; Tykha I.A. — statistical data processing, writing the text; Oliynikova S.P., Rassolova O.S. — collection of material.

I.V. Chernyavska¹, N.O. Kravchun¹, I.P. Dunaieva¹, I.A. Tykha², S.P. Oliynikova^{1, 2}, O.S. Rassolova^{1, 3}

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

³ Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

Relationship between hyperleptinemia and cardiometabolic risk in persons with obesity

Abstract. Background. Obesity remains a global social and medical problem today. The results of recent research demonstrate the presence of overweight in 30–70 % and obesity in 10–30 % of adults, while the prevalence of obesity is increasing at an alarming rate in both economically developed and developing countries of the world. In Ukraine, according to the World Health Organization, 41.2 % of men and 58.5 % of women are overweight or obese. Obesity is a risk factor for the development of a number of diseases — type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea syndrome, etc. The presence of hyperleptinemia and weight loss resistance are common characteristics of obesity. The purpose of the study was to reveal the relationship between leptin levels and cardiometabolic risk in obese patients. **Materials and methods.** Fifty-three patients (43 women, 10 men) were examined. Body mass index was calculated as the ratio of body weight (kg) to height (m²).

The classification criteria of the World Health Organization were used to diagnose overweight, obesity, and its degree. The level of leptin was assessed by an enzyme immunoassay on the ImmunoChem-2000 device. The relationship between indicators was evaluated using the Spearman's rank correlation coefficient. **Results.** Hyperleptinemia in obese patients is an indicator of low-grade inflammation. A significant increase in the serum leptin is noted in obese patients. Correlation analysis of waist circumference with leptin level in women and men demonstrated its importance both before and after treatment. A significant cardiometabolic risk was detected in the examined patients from the Ukrainian population. Against the background of a comprehensive treatment for six months, a decrease in body weight, waist circumference ($p < 0.05$) and in leptin level ($p < 0.05$) was noted in both women and men. **Conclusions.** The relationship was found between leptin level and cardiometabolic risk in obese patients.

Keywords: obesity; leptin; insulin resistance; cardiometabolic risk

Багатогранність ефектів профілактики та лікування ЦД 2-го типу



Глюкофаж®
оригінальний метформін¹

Глюкофаж® XR
оригінальний метформін¹



1. <https://rx.ua/info/glyukofazh>

ЦД 2-го типу – цукровий діабет 2-го типу

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Р.п. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія I Merck, SL, Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармакогляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

UA-GLUC-IMI-122023-147
UA-GLUC-00004

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

УДК 616.831-005.1-071.7

Пашковська Н.В., Пашковський В.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Інсулінорезистентність і мозковий інсульт: механізми та терапевтичні підходи

Резюме. В огляді проведений аналіз даних літератури щодо епідеміології, чинників ризику і механізмів виникнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) у хворих на цукровий діабет (ЦД). Розглянута роль інсулінорезистентності й ефективності терапевтичних підходів щодо її корекції при мозковому інсульті. ЦД визнаний незалежним модифікованим чинником ризику ГПМК. В осіб із ЦД різного віку ризик виникнення інсульту підвищений у 2–6 разів, причому показники є особливо високими в пацієнтів молодого працездатного віку. Наявність ЦД асоціюється з більш серйозними симптомами, підвищеним ризиком ускладнень, тривалою госпіталізацією та вищою смертністю. Результати досліджень показують, що інсулінорезистентність є одним з провідних тригерів, що спричиняє розвиток ішемічного інсульту через емболію, спровоковану оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та гіперактивацією тромбоцитів, а також унаслідок атеросклеротичних змін, зумовлених запаленням, проліферацією гладеньком'язових клітин судинної стінки, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією на тлі гіперглікемії та гіперінсулінемії. Доведено, що інсулінорезистентність не тільки провокує ГПМК, але й негативно впливає на їх прогноз. Метформін є ключовим препаратом для підвищення чутливості до інсуліну і визнаний одним з найважливіших терапевтичних засобів першої лінії для досягнення й підтримки цілей лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Результати експериментальних і клінічних досліджень довели, що препарат має цілий спектр нейропротекторних властивостей, які загалом запобігають розвитку церебральної ішемії та зменшують негативні наслідки в разі її виникнення. Тварини з експериментальною гострою церебральною ішемією, які отримували метформін, мали кращу загальну неврологічну оцінку, значно менший розмір інфаркту, кращі показники координації, більшу кількість нейронів і мікроглії. Нейропротекторний вплив метформіну при інсульті реалізується через сигнальний шлях AMPK (5'АМФ-активованої протеїнкінази) зі зменшенням окиснювального стресу, нейрозапалення, стимуляції ангіо- і нейрогенезу, автофагії та пригніченням апоптозу. За даними когортних і рандомізованих клінічних досліджень, використання метформіну пов'язане зі значно меншим ризиком розвитку ГПМК. Тривалий прийом препарату при ЦД 2-го типу сприяє більш легкому перебігу інсульту, асоціюється з кращим функціональним відновленням, зменшенням показників інвалідизації та смертності.

Ключові слова: цукровий діабет; інсулінорезистентність; гострі порушення мозкового кровообігу; мозковий інсульт; метформін

Мозковий інсульт залишається другою провідною причиною смерті та третім найвагомим чинником інвалідності у світі. За останні 30 років абсолютна кількість випадків цього захворювання зросла на 70 %, поширеність — на 85 % із збільшенням показників смертності на 43 %. Згідно з останнім аналізом Глобального тягаря захворювань (GBD — Global Burden of Disease), у 2019 році у світі було зареєстровано близько 12,2 млн випадків інсульту, 143 млн втрачених років життя з поправкою на непрацездатність і 6,6 млн

смертей, 86 % з яких припадає на мешканців країн з низьким або нижче від середнього рівнем доходу. Загальні глобальні прямі (такі як лікування, реабілітація та соціальна допомога) і непрямі (втрата доходів) витрати внаслідок інсульту становили 891 млрд доларів США, що еквівалентно 1,12 % світового ВВП [1, 2]. З огляду на це мозковий інсульт становить надзвичайно важливу проблему для урядів і систем охорони здоров'я в усьому світі, яку необхідно терміново вирішувати.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Пашковська Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: pashkovska.natalija@bsmu.edu.ua

For correspondence: N.V. Pashkovska, MD, PhD, Professor, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: pashkovska.natalija@bsmu.edu.ua

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

Основними причинами, які сприяють зростанню захворюваності й смертності внаслідок інсульту, названі збільшення кількості населення і його постаріння, а також посилення впливу п'яти основних факторів ризику, до яких відносять підвищені систолічний артеріальний тиск та індекс маси тіла, високий рівень глюкози в плазмі натще, забруднення навколишнього середовища твердими частинками, а також куріння [2].

До найбільш вагомих чинників ішемічного інсульту відносять два поведінкові (куріння і дієта з високим вмістом кухонної солі) і п'ять метаболічних (високий систолічний артеріальний тиск, підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, дисфункція нирок, високі рівні глюкози плазми натще та індексу маси тіла) [3], більшість з яких прямо пов'язані з інсулінорезистентністю.

За результатами епідеміологічних досліджень ЦД визнаний незалежним і водночас модифікованим чинником ризику гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), який реєструється в 33 % пацієнтів з ішемічним і 26 % пацієнтів із геморагічним інсультом [4]. В осіб із ЦД різних вікових груп ризик виникнення мозкового інсульту підвищений у 2–6 разів, причому показники є особливо високими в пацієнтів молодого працездатного віку [5–7]. При цьому складність проблеми полягає в тому, що на кожний діагностований випадок ЦД припадає принаймні один недиагностований, отже, щонайменше половина пацієнтів через несвоєчасне встановлення діагнозу не отримує адекватних заходів, спрямованих як на лікування ЦД, так і на усунення пов'язаних з ним додаткових чинників ризику ГПМК, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо. Так, Копенгагенським дослідженням інсульту показано, що тільки в 75 % пацієнтів з ГПМК ЦД був діагностований до цереброваскулярної події, тоді як у решти захворювання не було своєчасно виявлено [8].

Існують чіткі відмінності типу ГПМК між пацієнтами з діабетом і без порушень вуглеводного обміну. Пацієнти з ЦД мають більшу частку ішемічного інсульту порівняно з геморагічним інсультом, а лакунарні інфаркти (тобто невеликі, від 2 до 15 мм, некортикальні інфаркти) є найпоширенішим варіантом інсульту. Це може бути пов'язано з вищою поширеністю мікросудинних захворювань і коморбідною артеріальною гіпертензією [5].

Наявність ЦД не тільки підвищує ризик, але й значно обтяжує перебіг ГПМК, подвоює частоту їх рецидиву і підвищує ризик смерті або інвалідності [9]. Зокрема, за даними метааналізу, до якого було долучено результати 39 досліджень, наявність ЦД асоціюється з більш серйозними симптомами, підвищенням ризиком ускладнень, тривалою госпіталізацією, вищою смертністю і збільшенням частоти повторних госпіталізацій [10]. ЦД також підвищує ризик ускладнень при внутрішньовенному введенні рекомбінантного тканинного активатора плазміногену при гострому інсульті, що призводить до менш сприятливих наслідків лікування [11]. Крім того, повідомляється, що наявність діабету пов'язана із збільшенням ризику розвитку когнітивних порушень і деменції після інсульту більше ніж у 2,5 раза [12].

Результати численних досліджень показують, що інсулінорезистентність є одним з провідних тригерів, що призводять до зростання ризику ішемічного інсульту, оскільки не тільки спричиняє гіперглікемію, але й сприяє розвитку атеросклерозу і тромботичних ускладнень [13]. Як показали результати досліджень, кожен другий пацієнт без діагностованого діабету з транзитною ішемічною атакою або ішемічним інсультом має виражену інсулінорезистентність [14]. Також встановлено, що наявність інсулінорезистентності негативно впливає на прогноз пацієнтів з ішемічним інсультом незалежно від того, чи є в пацієнта діабет [15].

Вважається, що інсулінорезистентність призводить, з одного боку, до ішемічного інсульту через емболію, спричинену оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та гіперактивацією тромбоцитів, а з іншого — до атеросклеротичних змін унаслідок запалення, проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії (рис. 1).

Одним з найвідоміших ефектів інсулінорезистентності є гіперглікемія, яка через дію різних механізмів негативно позначається на церебральних функціях.

Зокрема, індукована гіперглікемією гіперпродукція активних форм кисню спричиняє оксидативний стрес, інгібує дію гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази — ключового ферменту гліколізу. Вільні радикали індукують пошкодження ДНК, що викликає гіперактивацію полі(АДФ-рибозо)полімерази і знижує активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Підвищене вироблення супероксиду спричиняє активацію 5 основних шляхів, залучених до патогенезу ускладнень, таких як поліоловий шлях, посилення утворення AGE (кінцевих продуктів прогресивної глікації), посилення експресії рецептора для AGE та його активуючих лігандів, активація протеїнкінази С і гіперактивність гексозамінового шляху. Він також безпосередньо інактивує два критично

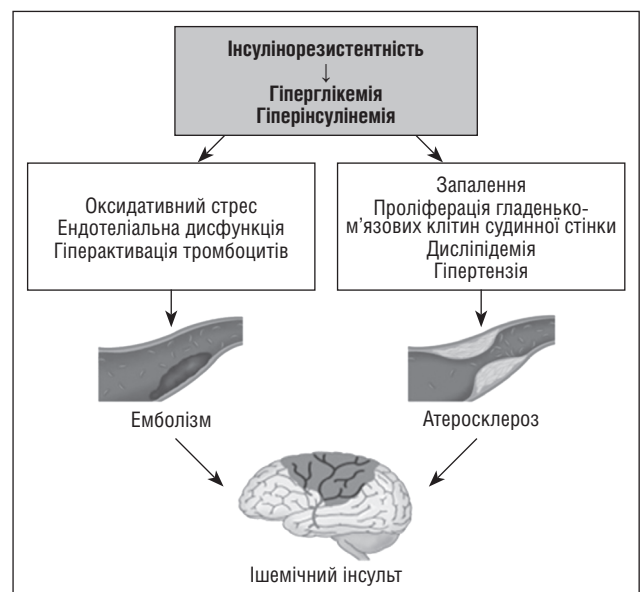


Рисунок 1. Механізми впливу інсулінорезистентності на розвиток ішемічного інсульту (адаптовано з Ding P.F., Zhang H.S., Wang J. et al., 2022 [15])

важливі антиатеросклеротичні ферменти: ендотеліальну синтазу оксиду азоту і простациклінсинтазу. Через ці шляхи збільшення внутрішньоклітинних активних форм кисню спричиняє дефектний ангиогенез у відповідь на ішемію, активує низку прозапальних шляхів і спричиняє довготривалі епігенетичні зміни, які стимулюють постійну експресію прозапальних генів після нормалізації глікемії [17].

Зазначені процеси є особливо небезпечними для головного мозку, де інтенсивність вільнорадикальних процесів є значно вищою, адже, становлячи лише 2 % від усієї маси тіла, він споживає приблизно 20–25 % від загальної кількості кисню, що використовується організмом [18]. Тому перехід до вільнорадикальної форми навіть мінімальної кількості кисню, що метаболізується нейронами, є токсичним для мозкової тканини.

При цьому активація поліолового шляху веде до посиленої продукції сорбітолу і фруктози, які погано проникають через плазмолему й накопичуються в клітинах, що призводить до осмотичного стресу і пошкодження тканин. У результаті знижується вміст осмолітиків, таких як міоїнозитол, таурин і аденозин. Зменшення концентрації міоїнозитулу призводить до зниження активності Na^+/K^+ -АТФази, що веде до порушень процесів генерації нервової деполяризації та провідності імпульсів [19, 20].

Взаємодія AGE з його головним клітинним рецептором RAGE активує безліч сигнальних шляхів, таких як MAPK/ERK, TGF- β , JNK і NF- κ B, що призводить до посилення окиснювального стресу і запалення, може спричинити різноманітні внутрішньоклітинні пошкодження, у тому числі на генетичному рівні, веде до розвитку ішемії та стимулює утворення факторів росту з посиленням гемокоагуляції та розвитком судинних уражень головного мозку. Окрім участі у формуванні ангиопатій, кінцеві продукти глікозилювання спричиняють порушення морфофункціональних властивостей нейронів [21].

Ендотеліальна дисфункція є критичним та ініціюючим фактором у генезі церебральних діабетичних судинних ускладнень, характеризується зниженою біодоступністю NO, посиленою продукцією простацикліну і/або ендотеліалезалежною гіперполяризацією, а також підвищеним виробленням або дією ендотеліальних вазоконстрикторів, при мікросудинних ускладненнях — зниженням вивільнення NO, посиленням окиснювального стресу, збільшенням продукції факторів запалення, аномальним ангиогенезом і порушенням відновлення ендотелію [22]. У свою чергу, ураження останнього може спричинити порушення судинного бар'єра, вазоконстрикцію, діастолічну дисфункцію, проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин судин, запальні реакції та тромбоз, які тісно пов'язані з розвитком ішемічного інсульту [23].

Численні дослідження показали, що інсулінорезистентність є важливим чинником атерогенезу. Вона призводить до надмірного ліпогенезу *de novo*, а також до вироблення і секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності, може прискорити вироблення сполучної тканини в стінках кровоносних судин і агрегацію холестерину

ліпопротеїнів низької щільності в гладеньких м'язах артерій, що безпосередньо прискорює розвиток церебрального атеросклерозу [24].

Зазначені вище механізми ведуть до зміни комплексу інтима-медіа: прогресування захворювання характеризується зростаючим витонченням м'язового шару поряд зі збільшенням товщини інтими, зниженням реактивності й еластичності і, відповідно, зростанням жорсткості судинної стінки. Надалі можливе формування гемодинамічно значущого стенозу великих артерій з підвищеним ризиком пристінкового тромбоутворення й загрозою оклюзії судини. У випадку фрагментації тромбу виникає загроза емболізації дистального судинного русла [6, 25]. При цьому діабетична макро- і мікроангіопатія взаємно обтяжують одна одну, а оклюзія макросудин може спричинити хронічну недостатність перфузії в мозку і мікросудинні розлади. Мікросудинна функція та автономна нейропатія з порушенням регуляції судинного тонуусу здатні впливати на колатеральний кровообіг у макросудинах, обмежувати можливості авторегуляції мозкового кровотоку й підвищувати ризик інсульту, а також погіршувати його прогноз [26, 27].

У свою чергу, інсулт викликає вторинні патологічні зміни, включно з нейрозапаленням, набряк мозку і порушення неврологічних функцій. Крім того, на тлі ГПМК знижується рівень фосфорильованих форм АМПК, що призводить до втрати нейронів і поляризації мікроглії [28].

Отже, зниження інсулінорезистентності є важливим завданням у профілактиці та поліпшенні прогнозу інсульту в осіб з діабетом 2-го типу і предіабетом.

Метформін є ключовим препаратом для підвищення чутливості до інсуліну при інсулінорезистентних станах і визнаний одним з найважливіших терапевтичних засобів першої лінії для досягнення й підтримки цілей лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Гіпоглікемізуюча дія препарату реалізується шляхом поліпшення опосередкованого інсуліном пригнічення вироблення глюкози в печінці й посилення стимульованої ним утилізації глюкози в периферичних тканинах. Призначення метформіну дозволяє знизити концентрацію глюкози в крові на 20 %, а вміст HbA_{1c} — на 1,5 % від початкового в пацієнтів з надмірною масою тіла [29].

Будучи головним чинником антигіперглікемічним засобом, метформін також має безліч плейотропних ефектів на різні системи й процеси через різноманітні шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналів. Він діє головним чинником шляхом активації АМПК у клітинах і зменшення вироблення глюкози у печінці. Метформін також зменшує кінцеві продукти глікації та вироблення активних форм кисню в ендотелії [30]. Сприятливий вплив препарату на судинну функцію реалізується через вивільнення ендогенних молекул, що модулюють стан ендотелію судин і коагуляцію. Доведений вплив метформіну на активність тромбоцитів і плазмовий гемостаз, включно з утворенням згустків, стабілізацією та фібринолізмом [31].

Завдяки зазначеним ефектам призначення метформіну дозволяє мінімізувати серцево-судинні ризики. У дослідженні UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) було показано, що застосування препарату в пацієнтів із ЦД

2-го типу знижує ризик смерті, пов'язаної з діабетом, на 42 %, смерті з будь-якої причини — на 36 %, інфаркту міокарда — на 39 %, а інсульту — на 41 % [29]. Також встановлено поліпшення прогнозу серцево-судинних подій на тлі прийому метформіну в осіб із предіабетом [32].

Зазначається, що метформін зменшує метазапалення, спричинене ожирінням, шляхом прямого і непрямого впливу на імунні клітини, що знаходяться в тканинах у метаболічних органах. Крім того, шлунково-кишковий тракт також відіграє важливу роль у дії препарату через модуляцію глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП1), кишкового пулу жовчних кислот і змін у складі кишкової мікробіоти [33].

Останнім часом з'являється все більше доказів антипроліферативного й апоптоз-індукуючого впливу метформіну на злоякісні клітини таких органів, як молочна залоза, нирки, мозок, яєчники, легені й ендометрій [30].

Результати експериментальних і клінічних досліджень довели, що метформін має цілий спектр нейроспецифічних властивостей, які загалом запобігають прогресуванню діабетичних церебральних порушень і забезпечують ноотропний ефект. Встановлено, що препарат може поліпшити когнітивні функції та настрої у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також запобігає розвитку деменції, у тому числі альцгеймерівського типу [34].

Експертами Американської діабетичної асоціації (ADA) підкреслюється, що метформін є ефективним, безпечним, недорогим і може знизити ризик серцево-судинних подій і смерті. На сьогодні це єдиний препарат, який рекомендований для лікування предіабету, що разом з модифікацією способу життя довів свою ефективність у профілактиці ЦД 2-го типу [35]. Завдяки цьому метформін включено до переліку життєво важливих лікарських препаратів, затверджених Всесвітньою організацією охорони здоров'я [36].

Останнім часом активно обговорюються нейропротекторні ефекти метформіну, зокрема здатність поліпшувати баланс між виживанням і загибеллю багатьох типів клітин, у тому числі нейроцитів, шляхом поліпшення енергетичного метаболізму і зменшення оксидативного стресу й протеостазу [37, 38]. При цьому зазначається, що препарат захищає цілісність нейроваскулярних одиниць, які беруть участь у регуляції мозкового кровотоку на різних рівнях судинного русла (пенетруючі артерії, артеріоли, капіляри), шляхом поліпшення функції ендотеліальних клітин, перичитів, астроцитів і гематоенцефалічного бар'єра в цілому [37, 39].

Під час ішемічної події низка нейропротекторних механізмів метформіну стимулюється активованою АМПК для підтримки енергетичного гомеостазу мозку, яка сприяє автофагії, зменшує нейрозапалення й окиснювальний стрес шляхом зниження рівнів факторів запалення (NF- κ B, TNF- α , IL-1B, IL-6) і вироблення активних форм кисню. Крім того, препарат стримує апоптоз, ексайтотоксичність глутамату шляхом інгібування вивільнення глутамату і мітохондріальної дисфункції, сприяючи енергетичному метаболізму і поглинанню глюкози [40].

Механізм нейропротекторного впливу метформіну при ішемічному інсульті наведений на рис. 2.

Важливою складовою позитивного впливу метформіну на церебральну гемодинаміку є атеропротекторний ефект, зумовлений гіполіпідемічною дією і позитивним впливом на функцію ендотелію. Через активацію АМПК і ГПП1 препарат зменшує синтез ароА-IV і ароВ-48, які є важливими медіаторами синтезу і секреції хіломікронів. Крім того, препарат знижує рівень холестерину через зниження реабсорбції жовчних кислот у кишечнику [41].

Отже, метформін має унікальні плейотропні ефекти, що впливають на основні патогенетичні ланки розвитку церебральних діабетичних уражень: хронічну гіперглікемію, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, інкретиновий дефіцит, гіперліпідемію, запалення судинної стінки й ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, порушення реологічних властивостей крові, відзначається високим спектром безпеки щодо виникнення гіпоглікемічних реакцій. При цьому протизапальна, антиоксидантна й проавтофагічна дія препарату спрямована на потенційні механізми розвитку мозкового інсульту. Тому не дивно, що існує значний інтерес до використання метформіну як потенційного агента для профілактики й поліпшення наслідків ГПМК.

Результати численних досліджень засвідчують, що метформін відіграє нейропротекторну роль в експериментальних тваринних моделях інсульту. Зокрема, нещодавній метааналіз із залученням даних 15 експериментальних досліджень показав, що тварини з гострою церебральною ішемією, які отримували метформін, мали вірогідно кращу загальну неврологічну оцінку, значно менший розмір інфаркту, кращі показники координатції, більшу кількість нейронів і мікроглії, а також вищий рівень фосфорильованих форм АМПК [28].

Продемонстровано, що прекодиціонування метформіном індукує автофагію шляхом активації АМПК і забезпечує нейропротекцію щодо подальшої церебральної ішемії [42]. З іншого боку, встановлено, що метформін, який вводять уже після реперфузії, поліпшує постінсультний нейрогенез і ангіогенез у мозку через АМПК-залежні механізми [43]. Також зазначається, що препарат сприяє відновленню нейронів шляхом збільшення популяції резидентних нейронних клітин-попередників і скерування їх до місця призначення для диференціювання [44].

На особливу увагу заслуговують результати вивчення впливу метформіну на ризик виникнення, тяжкість і наслідки мозкового інсульту в когортних і рандомізованих клінічних дослідженнях.

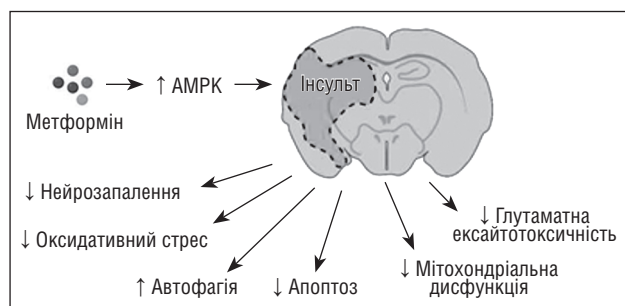


Рисунок 2. Нейропротекторний вплив метформіну при ішемічному інсульті завдяки сигнальному шляху АМПК [40]

Нещодавнє проспективне китайське когортне дослідження, проведене серед 2625 пацієнтів із ЦД 2-го типу, показало, що використання метформіну пов'язане з меншим ризиком ішемічного інсульту (СР (співвідношення ризиків): 0,58; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,36–0,93; $P = 0,024$), особливо серед пацієнтів віком ≥ 60 років (СР: 0,48, 95% ДІ: 0,25–0,92; $P < 0,05$). Заслугує на увагу той факт, що застосування препарату було пов'язане з меншою частотою інсульту тільки в пацієнтів із задовільним глікемічним контролем (СР: 0,32; 95% ДІ: 0,13–0,77; $P < 0,05$), у той час як в осіб з некомпенсованим діабетом цей зв'язок був відсутній [45].

За результатами масштабного дослідження національної бази даних досліджень медичного страхування Тайваню із залученням даних 31 384 пацієнтів із ЦД 2-го типу, прийом метформіну асоціювався з меншим ризиком госпіталізації внаслідок інсульту (скориговане СР: 0,51; 95% ДІ: 0,43–0,59; $p < 0,001$) порівняно з особами, які не отримували даний препарат. При цьому зниження ризику зберіглося як при ішемічному, так і при геморагічному інсульті, не залежало від статі, віку й застосування препаратів інсуліну [46].

Інше дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що застосування метформіну до ішемічного інсульту пов'язане зі сприятливими результатами в пацієнтів із ЦД 2-го типу згідно з показниками інвалідації за шкалою Ренкіна (скориговане співвідношення шансів: 1,94; 95% ДІ: 1,45–2,59) [47].

Аналогічні результати отримані в нещодавньому китайському ретроспективному когортному дослідженні: в осіб з ішемічним інсультом і ЦД 2-го типу, які отримували безперервне лікування метформіном не тільки до початку інсульту, але й після госпіталізації, через 90 днів відзначався вірогідно кращий функціональний результат [48].

При аналізі катарської бази даних інсульту встановлено значно кращі наслідки ГПМК за модифікованою шкалою Ренкіна, а також набагато нижчу смертність (8,1 проти 4,6 %; $p < 0,001$) у пацієнтів, які отримували метформін [37].

Нещодавнє багатоцентрове дослідження показало, що пацієнти із ЦД, які постійно отримували метформін, мали не тільки менш тяжкий інсульт, але й кращі результати системного тромболізу [49].

Також встановлено, що особи з внутрішньочерепними геморагіями, які отримували даний препарат, мали кращий прогноз порівняно з лікуванням похідними сульфонілсечовини. При цьому розташування гематоми або евакуація не змінили зв'язку між метформіном і зниженням показника смертності [50].

На особливу увагу заслуговують результати нещодавнього метааналізу 21 дослідження із залученням даних 1 392 809 пацієнтів, яким продемонстровано суттєву ефективність монотерапії метформіном у зниженні ризику інсульту як у рандомізованих клінічних випробуваннях (СР: 0,66; 95% ДІ: 0,50–0,87; $p = 0,004$), так і в когортних дослідженнях (СР: 0,67; 95% ДІ: 0,55–0,81; $p < 0,0001$). Водночас комбіноване застосування метформіну з іншими цукрознижувальними засобами не мало суттєвого впливу на зниження ризику інсульту [51].

Отже, інсулінорезистентність є одним з провідних чинників розвитку і погіршення прогнозу мозкового інсульту, що провокує емболію та розвиток атеросклеротичних змін. За даними експериментальних і клінічних досліджень, метформін, окрім вираженого гіпоглікемізуючого ефекту, демонструє цілий спектр нейропротекторних властивостей, які запобігають розвитку мозкового інсульту, а також поліпшують перебіг і прогноз у разі його виникнення зі зменшенням інвалідації та смертності пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke.* 2022 Jan. 17(1). 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917. Erratum in: *Int. J. Stroke.* 2022 Apr. 17(4). 478.
2. eClinicalMedicine. The rising global burden of stroke. *EclinicalMedicine.* 2023 May 23. 59. 102028. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102028.
3. Fan J., Li X., Yu X. et al. Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990–2030. *Neurology.* 2023 Jul 11. 101(2). e137–e150. doi: 10.1212/WNL.0000000000207387.
4. Lau L.H., Lew J., Borschmann K., Thijs V., Ekinci E.I. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J. Diabetes Investig.* 2019 May. 10(3). 780–792. doi: 10.1111/jdi.12932.
5. Tun N.N., Arunagirinathan G., Munshi S.K. et al. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World Journal of Diabetes.* 2017. 8(6). 235–248. doi: 10.4239/wjd.v8.i6.235
6. Maida C.D., Daidone M., Pacinella G., Norrito R.L., Pinto A., Tuttolomondo A. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Feb 21. 23(4). 2397. doi: 10.3390/ijms23042397.
7. You R.X., McNeil J.J., O'Malley H.M., Davis S.M., Thrift A.G., Donnan G.A. Risk Factors for Stroke Due to Cerebral Infarction in Young Adults. *Stroke.* 1997. 28. 1913–1918. doi: 10.1161/01.STR.28.10.1913.
8. Jørgensen H., Nakayama H., Raaschou H.O. et al. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1994. 25. 1977–1984.
9. Hankey G.J. Population Impact of Potentially Modifiable Risk Factors for Stroke. *Stroke.* 2020 Mar. 51(3). 719–728. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024154.
10. Han Y., Xie H., Liu Y., Gao P., Yang X., Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Jul 30. 18(1). 96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7.
11. Desilles J.P., Meseguer E., Labreuche J. et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke.* 2013 Jul. 44(7). 1915–23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000813.
12. Shang Y., Fratiglioni L., Marseglia A. et al. Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement.* 2020 Jul. 16(7). 1003–1012. doi: 10.1002/alz.12101.

13. Georgakis M.K., Harshfield E.L., Malik R. et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Traits, and Cerebrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology*. 2021 Mar 30. 96(13). e1732-e1742. doi: 10.1212/WNL.0000000000011555.
14. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Brass L.M., Bravata D.M., Horwitz R.I. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology*. 2002 Sep 24. 59(6). 809-15. doi: 10.1212/wnl.59.6.809.
15. Ding P.F., Zhang H.S., Wang J. et al. Insulin resistance in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic approaches. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Dec 15. 13. 1092431. doi: 10.3389/fendo.2022.1092431.
16. Chen R., Oviagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016. 351(4). 380-386. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.011.
17. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res*. 2010 Oct 29. 107(9). 1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
18. Takahashi S. Metabolic Contribution and Cerebral Blood Flow Regulation by Astrocytes in the Neurovascular Unit. *Cells*. 2022 Feb 25. 11(5). 813. doi: 10.3390/cells11050813.
19. Pathak R., Sachan N., Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. *Biomed. Pharmacother*. 2022 Jun. 150. 113025. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113025.
20. Garg S.S., Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacol. Res*. 2022 Aug. 182. 106326. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106326.
21. Khalid M., Petroianu G., Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022 Apr 4. 12(4). 542. doi: 10.3390/biom12040542.
22. Shi Y., Vanhoutte P.M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J. Diabetes*. 2017 May. 9(5). 434-449. doi: 10.1111/1753-0407.12521.
23. Zheng D., Liu J., Piao H., Zhu Z., Wei R., Liu K. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Front. Immunol*. 2022 Nov 1. 13. 1039241. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039241.
24. Athyros V.G., Doulmas M., Imprialos K.P. et al. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones (Athens)*. 2018 Mar. 17(1). 61-67. doi: 10.1007/s42000-018-0014-8.
25. Zhou M., Zhang J., Jia J. et al. Association between hemoglobin A_{1c} and asymptomatic carotid intima-media thickness in middle-aged and elderly populations without diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2022 Jun. 32(6). 463-469. doi: 10.1016/j.numecd.2022.02.003.
26. Li Y., Liu Y., Liu S. et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct. Target Ther*. 2023 Apr 10. 8(1). 152. doi: 10.1038/s41392-023-01400-z.
27. van Sloten T.T., Sedaghat S., Carnethon M.R., Launer L.J., Stehouwer C.D.A. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr. 8(4). 325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
28. Fu W., Tang Y., Che X., Tan J., Ma Y., He Z. Neuropharmacological efficacy of metformin for stroke in rodents: A meta-analysis of preclinical trials. *Front. Pharmacol*. 2022 Nov 3. 13. 1009169. doi: 10.3389/fphar.2022.1009169.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998. (352). 854-865.
30. Dutta S., Shah R.B., Singhal S. et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug. Des. Devel. Ther*. 2023 Jun 26. 17. 1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373.
31. Markowicz-Piasecka M., Sadkowska A., Huttunen K.M., Podsiadlik M., Mikiciuk-Olasik E., Sikora J. An investigation into the pleiotropic activity of metformin. A glimpse of haemostasis. *Eur. J. Pharmacol*. 2020 Apr 5. 872. 172984. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.172984.
32. Sardu C., D'Onofrio N., Torella M. et al. Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019 Sep 30. 18(1). 126. doi: 10.1186/s12933-019-0931-0.
33. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019 Oct. 15(10). 569-589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.
34. Pashkovska N. Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus: Prospects for the Use of Metformin. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023. 19. 215-224. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1274>.
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes — 2024. *Diabetes Care* 1 January 2024. 47 (Supplement 1). S158-S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>.
36. WHO Model List of Essential Medicines. 23rd list, 2023. <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>.
37. Akhtar N., Singh R., Kamran S. et al. Diabetes: Chronic Metformin Treatment and Outcome Following Acute Stroke. *Front. Neurol*. 2022 Apr 26. 13. 849607. doi: 10.3389/fneur.2022.849607.
38. Matvieieva L.Ia. The effectiveness of metformin in reducing cerebrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukrainskyi medychnyi chasopys. IX/X 2023*. 5(157). DOI: 10.32471/unj.1680-3051.157.248308.
39. Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit — concept review. *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2014 Apr. 210(4). 790-8. doi: 10.1111/apha.12250.
40. Sharma S., Nozohouri S., Vaidya B., Abbruscato T. Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke. *Life Sci*. 2021 Jun 1. 274. 119343. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119343.
41. Szymczak-Pajor I., Wenclewska S., Śliwińska A. Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jun 30. 15(7). 810. doi: 10.3390/ph15070810.
42. Jiang S., Li T., Ji T. et al. AMPK: Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke. *Theranostics*. 2018 Aug 10. 8(16). 4535-4551. doi: 10.7150/thno.25674.
43. Liu Y., Tang G., Zhang Z., Wang Y., Yang G.Y. Metformin promotes focal angiogenesis and neurogenesis in mice following middle cerebral artery occlusion. *Neurosci. Lett*. 2014. 579. 46-51. doi: 10.1016/j.neulet.2014.07.006.
44. Zhang L., Zhang J., Zhu X. et al. Metformin enhances neural precursor cells migration and functional recovery after ischemic stroke in mice. *Exp. Brain Res*. 2023 Feb. 241(2). 505-515. doi: 10.1007/s00221-023-06547-3.
45. Yu H., Yang R.T., Wang S.Y. et al. [Metformin use and risk of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes: A cohort study]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Jun 18. 55(3). 456-464. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.03.011.

46. Yu S.F., Hong C.T., Chen W.T., Chan L., Chien L.N. *Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. Ther. Adv. Chronic. Dis. 2023 Apr 4. 14. 20406223231163115. doi: 10.1177/20406223231163115.*

47. Kersten C.J.B.A., Knottnerus I.L.H., Heijmans E., Haalboom M., Zandbergen A.A.M., den Hertog H.M. *Effect of metformin on outcome after acute ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2022 Sep. 31(9). 106648. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106648.*

48. Jian Y., Wang H., Zhao L. et al. *Metformin treatment and acute ischemic stroke outcomes in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Neurol. Sci. 2023 Mar. 44(3). 989-997. doi: 10.1007/s10072-022-06491-0.*

49. Westphal L.P., Widmer R., Held U. et al.; *Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients (TRISP) Study Group. Association of prestroke*

metformin use, stroke severity, and thrombolysis outcome. Neurology. 2020 Jul 28. 95(4). e362-e373. doi: 10.1212/WNL.0000000000009951.

50. Wu T.Y., Campbell B.C., Strbian D., Yassi N., Putaala J., Tatlisumak T., Davis S.M., Meretoja A. *VISTA-ICH Collaboration. Impact of pre-stroke sulphonylurea and metformin use on mortality of intracerebral haemorrhage. Eur. Stroke. J. 2016 Dec. 1(4). 302-309. doi: 10.1177/2396987316666617.*

51. Paridari P., Jabermodadi S., Gholamzadeh R. et al. *Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. Syndr. 2023 Feb. 17(2). 102721. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102721.*

Отримано/Received 12.10.2023

Рецензовано/Revised 28.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.01.2024 ■

Information about authors

Natalia Pashkovska, MD, PhD, Professor, Head of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: pashkovska.natalija@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Valeriy Pashkovskyy, MD, PhD, DSc, Professor, Head of S. Savenko Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6066-371X>

Conflicts of interests. Not declared.

N.V. Pashkovska, V.M. Pashkovskyy

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Insulin resistance and stroke: mechanisms and therapeutic approaches

Abstract. The review analyzed literature data on the epidemiology, risk factors, and mechanisms of acute cerebrovascular accident (ACVA) in patients with diabetes mellitus. The role of insulin resistance and the effectiveness of therapeutic approaches to its correction in cerebral stroke are considered. Diabetes mellitus is recognized as an independent modifiable risk factor for ACVA. In people with diabetes of different age, the risk of stroke is increased by 2–6 times, and the indicators are especially high in patients of young working age. The presence of diabetes mellitus is associated with more severe symptoms, increased risk of complications, longer hospitalization, and higher mortality. Research results show that insulin resistance is one of the main triggers for the development of ischemic stroke due to embolism caused by oxidative stress, endothelial dysfunction and platelet hyperactivation, as well as due to atherosclerotic changes caused by inflammation, proliferation of smooth muscle cells of the vascular wall, dyslipidemia and hypertension on the background of hyperglycemia and hyperinsulinemia. It has been proven that insulin resistance not only provokes ACVA, but also negatively affects their prognosis. Metformin is a key drug for improving insulin sensitivity and is recognized as one of the

most important first-line therapeutic agents to achieve and maintain treatment goals in patients with type 2 diabetes. The results of experimental and clinical studies proved that this agent has a whole range of neuroprotective properties, which generally prevent the development of cerebral ischemia and reduce the negative consequences in case of its occurrence. Animals with experimental acute cerebral ischemia who have been treated with metformin had a better overall neurological score, significantly smaller infarct size, better coordination scores, and higher numbers of neurons and microglia. The neuroprotective effect of metformin in stroke is realized through the AMPK (5'AMP-activated protein kinase) signaling pathway with reduction of oxidative stress, neuroinflammation, stimulation of angiogenesis and neurogenesis, autophagy, and inhibition of apoptosis. According to data from cohort and randomized clinical trials, the use of metformin is associated with a significantly lower risk of developing ACVA. Long-term use of this drug in type 2 diabetes contributes to a milder course of stroke, is associated with better functional recovery, and a decrease in disability and mortality rates. **Keywords:** diabetes mellitus; insulin resistance; acute cerebrovascular accidents; cerebral stroke; metformin

Глюкофаж® і Глюкофаж® XR — оригінальні препарати метформіну¹ з клінічним досвідом застосування понад 65 років. Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують лікарські засоби компанії Asino — звичайний метформін (Глюкофаж®) і препарат пролонгованого вивільнення (Глюкофаж® XR). Саме оригінальний метформін використовували в тривалих багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях. Тобто всі доведені переваги — ефективний контроль глікемії без ризику гіпоглікемії, зниження ризику інфаркту міокарда, зменшення асоційованої з діабетом смертності та позитивний вплив на тривалість життя пацієнтів із діабетом 2-го типу — належать саме препарату Глюкофаж®. Важливо, що значуще поліпшення макросудинних результатів у пацієнтів, які отримували Глюкофаж®, зберігалося впродовж 5 років після завершення дослідження UKPDS. Слід зауважити, що Глюкофаж® XR — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2-го типу, але і для його профілактики.

UA-GLUC-PUB-012024-148

¹ <https://rx.ua/info/glyukofazh>

УДК 616-084:614.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359>Сергієнко В.О.¹, Сегін В.Б.¹, Паньків В.І.², Сергієнко О.О.¹¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Посттравматичний стресовий розлад, дисомнії та метаболічний синдром

Резюме. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і метаболічний синдром (МС) часто є коморбідними захворюваннями і мають спільні нейробиологічні й клінічні ознаки. Зокрема, результати метааналізів свідчать про більшу поширеність МС у пацієнтів із ПТСР порівняно із загальною популяцією. У той же час ПТСР також є відомим чинником ризику МС. Цей збіг можна частково пояснити залученням спільних патогенетичних механізмів, притаманних обом станам. До них належать генетичні фактори, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, хронічне запалення низької інтенсивності, оксидантний стрес, інсулінорезистентність і порушення імунної регуляції. Отже, до клінічного погіршення ПТСР і розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС, причетні подібні механізми. Дисомнії є однією з характерних клінічних особливостей ПТСР. На сьогодні вважається, що посттравматичні порушення циркадного ритму сну — це ядро, а не вторинна особливість ПТСР, вони опосередковують нейробиологічні кореляції розладів унаслідок дисбалансу гомеостазу. У той же час дисомнії, хронодеструкція і депресивні розлади є частиною патогенезу інсулінової резистентності, ожиріння і МС. Отже, лікування дисомній є одним із ключових завдань профілактики й лікування коморбідних ПТСР і МС. Регулювання процесів сну і циркадних ритмів за допомогою екзогенного втручання (зокрема, використання мелатонінергічних лікарських засобів), імовірно, може відігравати центральну роль у профілактиці й лікуванні дисомній при коморбідних ПТСР і МС. Метою цього огляду є аналіз особливостей взаємозв'язків між ПТСР і МС, ПТСР і дисомніями, МС і порушеннями сну. Пошук проводився в SCOPUS, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «посттравматичний стресовий розлад», «дисомнії», «хронодеструкція», «метаболічний синдром». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; метаболічний синдром; дисомнії; хронодеструкція; огляд

Порушення метаболічного здоров'я і психологічного функціонування знижують якість життя і сприяють розвитку коморбідних станів. Згідно з результатами проспективних досліджень, поширеність поліморбідності становить до 69 % у молодих людей, близько 93 % — у людей середнього віку і до 98 % — у пацієнтів літнього віку. Провідним класом за кількістю комбінацій є хвороби системи кровообігу, на другому місці — патологія ендокринної системи, а посттравматичний

стресовий розлад (ПТСР) становить значну частку в структурі поліморбідності [1, 2].

ПТСР — це тяжкий психічний розлад, причиною якого зазвичай є травматичні чинники. ПТСР викликає хронічні психологічні страждання й часто призводить до хронічного перебігу й інвалідизації. За останньою класифікацією DSM-5 ПТСР характеризується чотирма кластерами психіатричних симптомів, а саме нав'язуванням (критерій В), уникненням (кри-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; тел.: +38 (067) 6761184
For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; tel.: +38 (067) 6761184

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

терій С), негативними змінами в пізнанні та настрої (критерій Д), змінами в збудженні й реактивності (критерій Е) [2, 3]. Біологічна гетерогенність і мозаїчність симптомів ПТСР свідчать про необхідність опрацювання чутливих біомаркерів, які здатні відображати декілька біологічних змінних [4].

Поширеність ПТСР становить приблизно 2–8 %, але відрізняється за географічним розташуванням і рівнем травматичного впливу, що спостерігається в окремих популяціях [5]. Зокрема, військовослужбовці й працівники екстрених служб зазнають більшої травматизації, ніж загальне населення, що відображається у показниках поширеності ПТСР — 13,4 і 22 % відповідно [6]. Отже, ПТСР зумовлює суттєві витрати охорони здоров'я і є значним тягарем для суспільства [7, 8].

Ожиріння часто супроводжується приєднанням гіперінсулінемії, інсулінорезистентності (ІР) і змін у використанні палива між вуглеводами, ліпідами й білками, унаслідок чого порушується стимульоване інсуліном поглинання глюкози м'язами і жировою тканиною. Гіперінсулінемія, ІР сприяють формуванню прозапального середовища в жировій тканині з ектопічним накопиченням жиру й аберантним використанням енергії [9].

Ожиріння, особливо вісцеральне, унаслідок гіперпродукції макрофагами, адипоцитами й преадипоцитами прозапальних цитокінів (С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α)), адипокінів, таких як лептин, також сприяє розвитку хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) [10]. Ці ендокринні ефекти жирової тканини вважаються причиною системної активації ХЗНІ та призводять до посилення ІР, розвитку метаболічного синдрому (МС).

МС як поєднання ожиріння/вісцерального ожиріння, ІР, дисліпопротейнемії та артеріальної гіпертензії (АГ) — це підвищений ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу й атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) [11]. Ожиріння, прозапальна сигнальна трансдукція, ІР і МС здатні утворювати замкнене коло порушеного метаболізму зі згубними наслідками для здоров'я [8]. ПТСР/симптоми посттравматичного стресу (ПТС) також супроводжуються низькою медичних і психіатричних станів, включно з метаболічними або АССЗ, когнітивними порушеннями, розладами настрою, зловживанням психоактивними речовинами та порушенням сну [12].

ПТСР і метаболічний синдром

ПТСР і МС часто є коморбідними захворюваннями і мають спільні нейробіологічні й клінічні ознаки [13]. Метааналізи повідомляють про більшу поширеність МС у пацієнтів з ПТСР порівняно із загальною популяцією [14, 15]. У той же час ПТСР також є відомим чинником ризику МС [16]. Цей збіг можна частково пояснити залученням спільних патогенетичних механізмів, характерних для обох станів. До них належать генетичні фактори, ХЗНІ, оксидантний стрес, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-адренало-

вої осі (ГГАО) і порушення імунної регуляції [4, 14, 15]. Отже, до клінічного погіршення ПТСР і розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС, причетні подібні механізми. Проте вважається, що зовнішні фактори, такі як вплив довкілля, можуть модулювати вплив біологічних чинників на ступінь вираженості ПТСР і МС і тим самим сприяють гетерогенній клінічній картині [15, 17].

Повідомляється, що незалежно від діагнозу психічні розлади приблизно вдвічі більше, ніж у загальній популяції, корелюють з ризиком ожиріння, МС, ЦД 2-го типу і АССЗ. Це пов'язано з низькою модифікованих факторів ризику, включно з низьким рівнем фізичної активності й сидячим способом життя [18]. Зокрема, результати перехресного дослідження в пацієнтів із ПТСР, які перебували на стаціонарному лікуванні в травматологічному відділенні, продемонстрували значущі зв'язки між тривалістю щоденного перебування в сидячому положенні (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,42$; $p < 0,001$), якістю сну (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,40$; $p < 0,001$) і симптомами ПТСР. Обстежені пацієнти з ПТСР мали достатньо високі показники ожиріння, низьку фізичну активність, незадовільну кардіореспіраторну підготовку й низьку якість сну. Отже, виявлено позитивний зв'язок між малорухливою поведінкою та вираженістю симптомів ПТСР [19].

ПТСР тісно пов'язаний з надмірною масою тіла, ожирінням, МС і ЦД 2-го типу у взаємозалежний, двонаправлений спосіб [20]. Зокрема, ожиріння призводить до збільшення ймовірності виникнення афективних і тривожних розладів на 25 %. Депресія, оцінена за шкалою опитувальника великої депресії (Major Depression Inventory) — тесту самооцінки для виявлення і визначення тяжкості депресії, корелює з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу, що спостерігається також у популяційних дослідженнях [2]. Примітно, що депресивні розлади виявляються навіть на стадії порушення толерантності до глюкози (ПТГ), причому серед осіб з депресією демонструється збільшення проспективного ризику розвитку ЦД 2-го типу на 37–60 % [21]. Зв'язок між депресивними розладами та ІР спостерігається навіть незалежно від змін показників індексу маси тіла (ІМТ). Зокрема, результати метааналізу вказують на невеликий, однак значущий зв'язок між депресією та ІР [8]. Метааналізи, які демонструють кореляцію між симптомами депресивних розладів або загальним дистресом і ЦД 2-го типу, виявляються значущими з використанням як діагностичних (наприклад, клінічні записи), так і недіагностичних (шкала депресії центру епідеміологічних досліджень, опитувальник «Стабільність психічного здоров'я») методів вимірювання [8]. Відповідно навіть загальний негативний афект (а не діагностована депресія) пов'язаний з метаболічним здоров'ям. Вищий рівень негативного афекту або емоційного дистресу (наприклад, тривоги, депресії, стресу) та нижчий рівень позитивного афекту або приємних почуттів чи емоцій, оцінений за допомогою шкали позитивного і негативного афектів, асоціюється з підвищеним ІМТ. Більше того, депресивні розлади частіше

передують ожирінню, ніж навпаки [8]. Крім того, медикаментозне лікування афективних розладів також може спричинити збільшення ІМТ [22], що потенційно здатне посилити ІР і невблаганний цикл афективної та метаболічної дисфункції [23].

Тривала депресія та негативні емоції пов'язані з активацією ГГАО, симпатоадреналової системи й прозапальних цитокінів. Порушення регуляції в цих системах може індукувати ІР і сприяти підвищенню ризику розвитку ЦД 2-го типу. Зокрема, дієта з високим вмістом жирів шляхом порушення сигнальних ланцюгів і нейро-медіаторних систем у префронтальній корі, пов'язаній з мотивацією, депресією і тривогою, здатна провокувати ІР і розвиток ЦД 2-го типу [24]. ІР також корелює з втратою мотивації та підвищеним апетитом, що, як вважають, опосередковано відмінностями в передній поясній корі, яка сприяє як депресії, так і ІР [25]. Повідомляється, що кортизол, кінцевий продукт ГГАО, однієї з основних систем реагування на стрес, прямо корелює зі збільшенням показників ІМТ і посиленою продукцією прозапальних гормонів і цитокінів (адипокінів) [17]. Відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-6 і СРБ, пов'язані як з ІР, так і з ЦД 2-го типу. Зміни стану прозапальної сигналізації можуть бути підґрунтям депресії при ожирінні й дисфункціональному метаболізмі. ХЗНІ, що виникає внаслідок збільшення жирової маси і метаболічної дисфункції, схоже, пов'язане з депресивними розладами. Зокрема, продемонстровано, що ожиріння призводить до підвищення шансів розвитку депресивних розладів, тяжкості депресії та погіршення фізіологічного перебігу сну незалежно від генетичної схильності до метаболічної дисфункції (генетичні варіанти ожиріння зі сприятливими або несприятливими метаболічними профілями холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів і ризику ЦД 2-го типу) [26, 27].

Коморбідність ПТСР із МС, ПТГ і ЦД 2-го типу може бути наслідком впливу низки факторів, таких як порушення апетиту, зниження фізичної активності, паління, вживання алкоголю, нездорове харчування, а також соціально-демографічних чинників ризику тощо [28]. Інший постульований механізм полягає в тому, що ПТСР, МС, ПТГ і ЦД 2-го типу нерозривно пов'язані між собою, окрім вищезазначеного, через спільні запальні процеси. Підвищений рівень ІЛ-6 і ФНП- α передують ІР, що може бути пов'язано зі стресовими подіями в анамнезі. Дослідження геномних асоціацій виявило, що поширені генетичні варіанти ІМТ і СРБ перетинаються з варіантами генів, пов'язаними з депресією [29]. Крім того, подовжене коротке дослідження виявило, що підвищений рівень ІЛ-6 у дитинстві пов'язаний з майбутніми депресивними симптомами й діагнозом депресії у віці 18 років [30]. Великий метааналіз доповнив ці дані, у ньому цитокіни, включно з ІЛ-6, були відзначені як частина потенційного профілю хемокінів/цитокінів, пов'язаних з депресією [31]. Висновок про те, що ХЗНІ передують МС, ПТГ і ЦД 2-го типу і ПТСР, може свідчити про спільний біологічний шлях, який починається із системної запальної реакції [32].

Дисомнії

Важливість забезпечення фізіологічного сну зумовлюється необхідністю збереження й підтримання когнітивних функцій мозку, усунення порушень на клітинному й тканинному рівнях, синаптичної пластичності через процес, відомий як *pruning*, і детоксикації вільних радикалів. Отже, порушення сну, раптове пробудження від нічних жахів, скорочення тривалості повноцінного, фізіологічного сну внаслідок інсомнії може сприяти розвитку низки патофізіологічних процесів [6]. Дисбаланс процесів сну є значущим фактором ризику МС, ЦД 2-го типу зі ступенем впливу, подібним до традиційних чинників. Зокрема, труднощі із засинанням збільшують ризик ЦД 2-го типу на 55 %, а з порушеннями фаз сну — на 74 % [33].

Дисомнія є однією з характерних клінічних особливостей ПТСР. На сьогодні вважається, що посттравматичні порушення циркадного ритму сну — це ядро, а не вторинна особливість ПТСР, вони опосередковують нейробіологічні кореляції розладів унаслідок дисбалансу гомеостазу [34]. ПТСР характеризується значною кількістю симптомів і коморбідної патології, що також пов'язані з недосипанням і циркадними розладами. Це свідчить, що дисомнії можуть бути загальним нейробіологічним містком між ПТСР і низкою захворювань. Відомо, що циркадний ритм — це біологічний внутрішній годинник, який контролює фізіологічну активність, включно з метаболізмом глюкози [35]. Циркадні цикли можуть порушуватися через нерегулярний графік сну або позмінну роботу тощо, що може спричинити дисбаланс метаболізму глюкози, призвести до ІР і підвищення ризику розвитку ЦД 2-го типу [36, 37]. Вплив сну на чутливість до інсуліну є одним з основних факторів, що пов'язують його з ожирінням, ПТГ, МС і ЦД 2-го типу [38]. Зокрема, зниження чутливості до інсуліну може бути наслідком недосипання, особливо хронічного [39]. Згідно з дослідженням Y. Hashimoto et al. (2020), циркадний цикл знижує динамічну і статичну функцію β -клітин. І навпаки, циркадні розбіжності впливають на толерантність до глюкози, що в першу чергу спричинено зниженням чутливості до інсуліну [38]. Недосипання також сприяє збільшенню продукції кортизолу, що може викликати ІР і підвищити рівень глюкози в крові [40].

Хронодеструкція, тривога і депресія, а також розлади харчування є частиною патогенезу ІР, МС і ЦД 2-го типу [37]. Дефіцит сну в поєднанні зі зміною циркадних ритмів взаємно пов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої і збільшенням вмісту постпрандіальної глюкози. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів [41]. Зокрема, рівень лептину знижується, а експресія греліну збільшується, що, у свою чергу, сприяє відчуттю голоду попри меншу потребу в енергії для відпочинку. Важливо відзначити, що тяжкість порушення циркадного ритму сну (наприклад, соціальний *jet lag*) пов'язана з ожирінням і МС, а лептинорезистентність відіграє важливу роль у

розвитку цих станів [42]. У результаті десинхронізації біологічних ритмів зменшується секреція мелатоніну, який бере участь у патогенезі ожиріння і ЦД 2-го типу [43]. Не менш важливо, що вживання антидепресантів часто пов'язане зі збільшенням ІМТ [44] і ризиком ЦД 2-го типу [8].

Синдром обструктивного апное уві сні може супроводжуватись ПТГ [45]. Американська академія медицини сну (The American Academy of Sleep Medicine) визначає синдром обструктивного апное уві сні як «повторювані епізоди повної або часткової обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну» [46]. Ці повні або часткові обструкції спричиняють короткі пробудження і зниження насичення крові киснем. Порушення дихання супроводжується частими пробудженнями, що може призвести до втрати сну і розвитку схильності до метаболічних порушень [47]. Декомпенсація синдрому обструктивного апное уві сні також пов'язана з низкою негативних наслідків, зокрема синдромом хронічної втоми, зниженням якості життя, АГ, ЦД, хронічним коронарним синдромом, інсультом, фібриляцією передсердь, застійною серцевою недостатністю і підвищенням ризику смерті [48].

Повідомляється, що ожиріння з ІМТ понад 30 кг/м² (39,1 %), АГ (33,9 %), ЦД (20,8 %), депресія (4,3 %), бронхіальна астма (17,3 %), хронічні обструктивні захворювання легень (6,6 %) і дисліпопротеїнемія (2,7 %) — це стани, які найчастіше пов'язані зі сном менше за сім годин на добу [49]. Інше дослідження показало, що частота виникнення незадовільної якості сну становить 55,4 % (95% довірчий інтервал (ДІ): 49,7–60,8), що корелює з такими соціально-демографічними чинниками, як вік, стать, паління, ЦД 2-го типу або інші супутні захворювання, а також наявність психіатричних симптомів [50].

Етіологічні чинники захворювань, що виникають унаслідок хронодеструкції, включають також збільшення синтезу сироваткового амілоїду А. Зокрема, обмеження протягом 15 днів або позбавлення сну тварин протягом 72 годин супроводжується збільшенням вмісту сироваткового амілоїду А, а також метаболічною ендотоксемією [40]. Ці результати свідчать, що підвищений рівень сироваткового амілоїду А, імовірно, є компонентом патофізіологічних змін, що пов'язують інсомнію з низкою захворювань, зокрема з МС і ЦД 2-го типу [36, 37].

ПТСП і дисомнії

Дисомнії є характерною психіатричною ознакою ПТСП/симптомів ПТС і здатні сприяти розвитку дезадаптивного стресу й емоційних реакцій, які вважаються модифікованими чинниками ризику в пацієнтів із ПТСП [51]. У людей із ПТСП за допомогою полісомнографії були виявлені дисомнії [52], однак результати інших випробувань свідчать про розбіжності між суб'єктивними й об'єктивними показниками сну [53].

Інсомнія є одним з найчастіших порушень сну, що спостерігаються при ПТСП [54]. Попри значну кіль-

кість доказів, що демонструють зв'язок між безсонням і ПТСП, спостерігається значна неоднорідність у величині кореляцій між цими станами (від 0,12 до 0,84) [55]. Існує подібна невідповідність у повідомленнях про частоту інсомнії при ПТСП (від 3 до 100 %) [7]. Отже, взаємозв'язок між безсонням і ПТСП/симптомами ПТС, а також частота симптомів інсомнії в пацієнтів із ПТСП/симптомами ПТС демонструють значну варіативність [7].

Однак продемонстровано, що ПТСП асоціюється зі скороченням тривалості сну (на основі записів шоденника сну, але не актиграфії) та метаболічними ризиками, включно з підвищенням рівня тригліцеридів ($p = 0,03$), загального холестерину ($p < 0,001$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p = 0,006$), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності ($p = 0,002$) і співвідношенням загального холестерину/холестерину ліпопротеїнів високої щільності ($p = 0,024$). Крім того, тривалість сну була пов'язана з метаболічними ризиками при ПТСП (значущість кореляцій перебувала в межах від $r = -0,20$ до $r = -0,40$) [56]. Проведено ретроспективний аналіз досліджень частоти й особливостей кореляційних взаємозв'язків між інсомнією і ПТСП/симптомами ПТС. Виявлено, що поширеність інсомнії при ПТСП/симптомах ПТС становила 63 % (95% ДІ: 45–78 %) і залежала від причини травми, а також корелювала з показниками шкали оцінки ПТСП/симптомів ПТС. Крім того, встановлено кореляцію середнього рівня значущості (сукупний розмір ефекту: 0,52; 95% ДІ: 0,47–0,57) з помірним впливом пандемії COVID-19 і військової служби як причин ПТСП [7]. Результати випробування з дослідження особливостей зв'язків між розладами сну, ПТСП і депресією у великій когорті 67 905 студентів, які пережили пандемію COVID-19, продемонстрували, що дисомнії прогнозують розвиток і персистенцію ПТСП [57].

Добре відомо, що дисомнія — поведінка, яку можна модифікувати, вона тісно пов'язана з підвищеним ризиком виникнення проблем із психічним здоров'ям. У той же час недостатня кількість досліджень з вивчення впливу порушень сну на розвиток ПТСП і депресії. В одному дослідженні вивчали особливості інсомнії і значної сонливості впродовж дня в 102 жертв дорожньо-транспортних пригод і дійшли висновку, що дисомнія значною мірою прогнозує розвиток ПТСП через 12 місяців після травми [57]. Однак в іншому випробуванні, проведеному серед 453 голландських військовослужбовців, встановлений зв'язок лише між нічними жахіттями перед початком воєнних операцій і підвищеним ризиком появи симптомів ПТСП через 6 місяців після їх завершення [3]. І навіть більше, одnorічне проспективне дослідження серед 1573 підлітків, які пережили землетрус, показало, що дисомнії здатні прогнозувати розвиток і персистенцію ПТСП і депресії [58]. Результати цих досліджень вказують на непослідовний тимчасовий зв'язок між дисомніями і подальшим розвитком ПТСП і депресії, що можна пояснити відмінностями у вибірці та «якості» пережитих травматичних подій.

Метаболічний синдром і дисомнії

Епідеміологічні дані свідчать про зв'язок між МС і тривалістю сну [59]. Недостатня тривалість і низька якість сну пов'язані зі збільшенням частоти й прогресуванням МС, ЦД 2-го типу, АССЗ, інсульту [43, 59]. Зокрема, результати метааналізу виявили значний перехресний зв'язок між занадто короткою тривалістю сну (< 5 год) і МС [43]. Аналогічно проспективне когортне дослідження продемонструвало незалежний зв'язок між занадто короткою тривалістю сну і підвищеним ризиком МС протягом середнього 2,6-річного спостереження [60]. Відомо, що якість і кількість сну змінюються з віком через зміни макро- і мікроархітектури сну, а вік обернено пропорційно пов'язаний з якістю сну [61]. МС безпосередньо пов'язаний з віком, оскільки поширеність МС збільшується з віком [62]. Однак результати епідеміологічних досліджень щодо впливу особливостей сну на розвиток МС досить суперечливі.

Зокрема, проводилось дослідження щодо вивчення впливу віку на особливості сну і МС у 4660 осіб. Отримані дані показали значний зв'язок між низькою якістю сну (сума балів Пітсбурзького опитувальника індексу якості сну (The Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) > 5), меншою тривалістю сну (< 6 год) і МС лише у віковій групі ≥ 40 років (після поправки на вік, статус паління, вживання алкоголю, стать і фізичну активність). Незалежно від віку загальні показники PSQI та тривалість сну були значуще пов'язані з абдомінальним ожирінням (чоловіки ≥ 90 см, жінки ≥ 85 см в окружності талії) та ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²). Отже, повноцінний сон у дорослих віком ≥ 40 років може відігравати вирішальну роль у запобіганні розвитку МС [62]. Висновки 11 перехресних і трьох когортних досліджень свідчать, що як занадто короткий, так і занадто довгий сон є станами, які підвищують ризик МС [56]. Інший метааналіз 10 перехресних і двох когортних випробувань показав, що занадто коротка тривалість сну, на відміну від занадто довгої, пов'язана з розвитком МС [58]. Результати метааналізу 18 перехресних досліджень виявили залежність «доза — відповідь» між занадто короткою тривалістю сну і МС. Однак це не підтверджує гіпотезу, що занадто тривалий сон пов'язаний з МС [59]. Підсумовуючи результати цих метааналізів, можна дійти висновку, що надто короткий сон асоціюється з підвищеним ризиком розвитку МС, але особливості зв'язків між тривалим сном і ризиком розвитку МС усе ще потребують проведення подальших досліджень.

Систематичний огляд і метааналіз 13 когортних випробувань у 300 202 пацієнтів продемонстрував, що занадто короткий і занадто довгий сон значуще підвищують ризик МС на 15 % (сумарний відносний ризик (RR) = 1,15; 95% ДІ: 1,09–1,22; $p < 0,001$) і 19 % (RR = 1,19; 95% ДІ: 1,05–1,35; $p < 0,001$). Крім того, між тривалістю сну і ризиком МС виявлено U-подібний зв'язок. Занадто короткий і занадто довгий сон збільшували ризик ожиріння на 14 % (RR = 1,14; 95% ДІ: 1,07–1,22; $p < 0,001$) і 15 % (RR = 1,15; 95% ДІ: 1,00–1,30; $p = 0,04$), а АГ — на 16 % (RR = 1,16;

95% ДІ: 1,02–1,31; $p = 0,03$) і 13 % (RR = 1,13; 95% ДІ: 1,04–1,24; $p = 0,01$) відповідно. Занадто короткий сон потенційно може підвищити ризик гіперглікемії в крові на 12 % (RR = 1,12; 95% ДІ: 1,00–1,15; $p = 0,05$). Отже, отримані результати свідчать, що як занадто довга, так і занадто коротка тривалість сну пов'язані з підвищеним ризиком розвитку МС [63].

I. Iyegha et al. (2019) з метою вивчення зв'язку між дисомніями та метаболізмом глюкози, а також потенційних шляхів, що пов'язують порушення сну з ПТГ, провели перехресне дослідження, у якому взяли участь 155 жінок і чоловіків віком 19–70 років [64]. Встановлено, що особи з ПТГ більше страждали від дисомнії, ніж у групі обстежених з фізіологічним рівнем глюкози (62 і 46 %). Параметри перорального глюкозотолерантного тесту корелювали з показниками суми балів PSQI, однак ці асоціації не зберігали статистичної значущості після поправки на стать, вік та ІМТ. Продемонстровано, що рівень СРБ був вищим в пацієнтів з ПТГ і спостерігалася позитивна кореляція між порушеннями сну і вмістом СРБ (коефіцієнт кореляції (r) = 0,30; $p = 0,04$). За результатами регресійного аналізу встановлено, що дисомнії прогнозують зміни концентрації СРБ, і ці особливості зберігались навіть після поправки на відповідні коваріати (коефіцієнт регресії (β) = 0,20; $p = 0,04$). Отже, між ПТГ і порушеннями сну існує прямий взаємозв'язок. Імовірно, що підвищення рівня СРП є потенційним механізмом, що лежить в основі зв'язку між ПТГ і дисомнією [64].

Процеси, що лежать в основі взаємозв'язків між сном і МС, можуть відрізнятися для короткочасного (денного) і довготривалого сну. Кілька потенційних патофізіологічних механізмів здатні впливати на зв'язок між занадто короткою тривалістю сну та МС. Гормональні зміни здатні частково пояснити розвиток МС, спричиненого занадто коротким сном. Зокрема, занадто короткий сон сприяє зменшенню вмісту лептину і збільшенню рівня греліну; стимуляції вироблення кортизолу вночі, що може викликати ІР, розвиток МС, гіперглікемії та АГ [65]. Підвищений рівень катехоламінів призводить до посилення активності симпатичної нервової системи (СНС), дисфункції ендотеліоцитів, порушення вазодилатації і АГ [66]. Фрагментація сну і переривчаста гіпоксія можуть підвищувати збудливість СНС, що супроводжується метаболічними порушеннями [67]. Занадто короткий сон знижує чутливість до інсуліну в адипоцитах і впливає на фосфорилування серину/треонінкінази (Akt/протеїнкінази В), що здійснюється в інсуліновому сигнальному шляху [68]. Нарешті, занадто велика тривалість сну пов'язана з кількома факторами ризику захворюваності на МС, такими як депресія та низька фізична активність [63]. Крім того, сон сприяє забезпеченню імунологічного гомеостазу, впливаючи на різноманітні медіатори запалення, зокрема цитокіни. Тривала дисомнія здатна призвести до розвитку ХЗНІ і, отже, приєднання ІР [69, 70]. Продемонстровано, що занадто коротка тривалість сну поєднується з підвищеним запальним навантаженням (тобто рівнями СРБ, ІЛ-6, ФНП- α та інтерферону γ) [70].

ПТСР, метаболічний синдром і дисомнії

Циркадна система біологічного годинника людини створює і підтримує клітинну й системну ритмічність шляхом тимчасової організації та координації багатьох фізіологічних і транскрипційних процесів в організмі. Центральна циркадна система включає гангліозні клітини сітківки, ретино-гіпоталамічний тракт, супрахізматичне ядро, верхні вузли шийного симпатичного стовбура й епіфіз [71]. Головним ефектором центрального циркадного годинника є епіфіз і його нейрогормон мелатонін. Існують вагомі докази зв'язку між порушенням циркадного годинника і розвитком ожиріння, зокрема, постулюється, що мелатонін відіграє певну роль в енергетичному метаболізмі й регулюванні маси тіла. Мелатонін і його препарати виявилися ефективними у відновленні циркадного ритму і корекції порушень, пов'язаних з ожирінням. Крім того, встановлено причетність мелатоніну до хронічної інсомнії та дисомнії [72].

Послідовні реакції в ГГАО і вегетативній нервовій системі на повторні та хронічні стреси відіграють значну роль у виникненні і прогресуванні ПТСР. При ПТСР спостерігається зниження активності ГГАО і парасимпатичної нервової системи, а також підвищена активність СНС. Це може призвести до зростання продукції прозапальних цитокінів. Підвищена активність імунної системи здатна спричинити порушення структури і функції деяких ділянок мозку шляхом змін рівня метаболітів серотоніну, безпосередніх нейротоксичних ефектів цитокінів, оксидантного стресу і зниження рівня специфічних нейротрофінів. Крім того, прозапальні цитокіни, поява яких зумовлена стресом і впливом травматичних подій, також залучені до посилення регуляції індоламін-2,3-діоксигенази-2, яка бере участь в обміні триптофану кінуреніновим шляхом. Активація індоламін-2,3-діоксигенази-2 може призвести до зниження концентрації серотоніну і погіршення метаболізму триптофану, у тому числі через шляхи, пов'язані з кінуреніном. Останні залучені до нейротрансмісії N-метил-D-аспартату і можливої нейротоксичності [4]. Нейротрофічні фактори, зокрема нейротрофічний фактор мозку, фактор росту нервів і ендотеліальний фактор росту судин, є ключовими регуляторами центральної нервової системи, необхідними для підтримки синаптичної пластичності. Відомо, що за допомогою синаптичної пластичності реалізується нейропластичність [73]. У хворих із ПТСР, а також при депресії спостерігаються зміни рівнів нейротрофічних факторів, хоча їх функціональне значення залишається остаточно не визначеним. Однак цікавим є питання про особливі взаємозв'язки між нейротрофічними факторами й особливостями сну. Зокрема, нейротрофічному фактору мозку, який стимулює і підтримує розвиток нейронів, може належати центральна роль у гомеостазі сну, особливо психічної активності у фазі повільного сну [74]. Отже, нейротрофічні фактори можуть слугувати шунтом між ПТСР, МС і ЦД 2-го типу [6].

Дисфункція внутрішнього годинника й мелатонінергічної системи здатна сприяти змінам експресії

генів і, як наслідок, численним фізичним і психічним розладам [75]. Окрім впливу циклу «світло — темрява», додаткові зовнішні та внутрішні чинники також можуть призвести до поступових порушень або повного десинхронізму циркадної системи. Зокрема, гострий/хронічний фізичний, психологічний, запальний і метаболічний стрес можуть впливати на стан циркадної системи [37]. З іншого боку, хронічне порушення циркадних ритмів здатне поступово змінювати фундаментальні властивості систем мозку, що подібно до хронічного стресу регулюють нейроендокринну, імунну й вегетативну стрес-системи. Отже, хронодеструкція може підвищувати чутливість людей до стресу і вразливість до розладів, пов'язаних зі стресом [72].

Продемонстровано, що у хворих із ПТСР спостерігається знижена фаза швидкого сну (повільних коливань, активність < 1 Гц) і підвищена фаза повільного сну (активність 1–3 Гц). Множинні лінійні регресії показали, що рівень мелатоніну в ранковій сечі корелював з більш глибоким сном. Отримані результати підтверджують наявність дефіциту фази швидкого сну у пацієнтів з ПТСР і свідчать, що мелатонін може бути потенційним терапевтичним засобом для його усунення [76].

Отже, дисомнії і дизрегуляції циркадної системи належить причинно-патологічна роль у розвитку ПТСР. Зокрема, повідомляється, що зміна рівня мелатоніну протягом перших 48 год після травматичної стресової події пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ПТСР [77]. У цьому контексті регулювання процесів сну і циркадних ритмів за допомогою екзогенного циркадного втручання (наприклад, використання мелатонінергічних лікарських засобів), імовірно, може відігравати центральну роль у профілактиці й лікуванні дисомній при коморбідних ПТСР і МС.

Висновки

Усе більше доказів свідчать про зв'язок ПТСР із дисомніями, ІР і МС як взаємопов'язану мережу, яка може стати непримиренною і двонаправленою. Негативний вплив і стрес схиляють людей до емоційних реакцій, водночас погіршуючи здатність до самоконтролю, що призводить до збільшення споживання їжі і все більш малорухливої поведінки. Така поведінка з часом може призвести до зниження функціонування в різних сферах життя, зберігаючи і, ймовірно, посилюючи депресію. МС, включно з ІР, пов'язаний зі збільшенням афективних розладів, що свідчить про конвергентність ефектів. Зокрема, підвищений ІМТ знижує ефективність антидепресантів, а ПТСР прогнозує несприятливі результати низки втручань для зниження показників ІМТ, а також незадовільну підтримку втрати маси тіла.

Дисомнії належать до цільових симптомів ПТСР, які при успішному лікуванні не тільки мають потенціал для зниження симптоматики ПТСР і поліпшення якості життя, але також можуть знизити смертність у хворих з ПТСР і МС. Знання механізмів дизрегуляції циркадних ритмів та їхньої ролі в патогенезі ПТСР і МС може розширити можливості психохроніобіологічного лікування й профілактичних стратегій.

Ад'ювантна мелатонінергічна терапія потенційно здатна забезпечити перспективну стратегію лікування з корисними ефектами при лікуванні ПТСР і коморбідних захворювань, зокрема МС. Ця теоретична концепція заслуговує на подальше ретельне дослідження за допомогою рандомізованих клінічних випробувань, які повинні оцінити ефективність мелатонінергічного лікування в профілактиці та терапії коморбідних ПТСР і МС.

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 МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (номер держреєстрації 0120U002142).

Внесок авторів. Сергієнко В.О. — концепція і дизайн, написання тексту, редагування; Сеґін В.Б. — написання тексту, редагування; Паньків В.І. — концепція, аналіз літератури, редагування; Сергієнко О.О. — концепція і дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17. 396(10258). 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Pub. 2013. 280 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
3. Serhiyenko V., Holzmann K., Holota S., Derkach Z., Nersisyan A., Melnyk S., Chernysh O. et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci.* 2022 Dec 13. 69(2). 1–12. doi: 10.25040/ntsh2022.02.14.
4. Dell'Oste V., Fantasia S., Gravina D., Palego L., Betti L., Dell'Osso L. et al. Metabolic and inflammatory response in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review on peripheral neuroimmune biomarkers. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023 Feb 8. 20(4). 2937. doi: 10.3390/ijerph20042937.
5. Nilaweera D., Phyo A.Z.Z., Teshale A.B., Htun H.L., Wrigglesworth J., Gurvich C. et al. Lifetime posttraumatic stress disorder as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023 Apr 10. 23(1). 229. doi: 10.1186/s12888-023-04716-w.
6. Maguire D.G., Ruddock M.W., Milanak M.E., Moore T., Cobice D., Armour C. Sleep, a governor of morbidity in PTSD: A systematic review of biological markers in PTSD-related sleep disturbances. *Nat. Sci. Sleep*. 2020 Jul 31. 12. 545–562. doi: 10.2147/NSS.S260734.
7. Ahmadi R., Rahimi-Jafari S., Olfati M., Javaheripour N., Emamian F., Ghadami M.R. et al. Insomnia and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis on interrelated association (n = 57,618) and prevalence (n = 573,665). *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022 Oct. 141. 104850. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104850.
8. Doan S.N., Patel S.K., Xie B., Nelson R.A., Yee L.D. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities*. 2023 Feb 27. 3(1). 59–75. doi: 10.3390/obesities3010006.
9. Shimobayashi M., Albert V., Woelnerhanssen B., Frei J.C., Weissenberger D., Meyer-Gerspach A.C., Clement N. et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2018 Apr 2. 128(4). 1538–1550. doi: 10.1172/JCI96139.
10. Reilly S.M., Sattiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017 Nov. 13(11). 633–643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90.
11. Ziegler D., Porta M., Papanas N., Mota M., Jermendy G., Beltramo E. et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022 Apr 6. 18(4). e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
12. Michopoulos V., Powers A., Gillespie C.F., Ressler K.J., Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan. 42(1). 254–270. doi: 10.1038/npp.2016.146.
13. Aaseth J., Roer G.E., Lien L., Bjørklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed. Pharmacother.* 2019 Sep. 117. 108834. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108834.
14. Bartoli F., Crocama C., Alamia A., Amidani F., Paggi E., Pini E. et al. Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*. 2015 Oct. 76(10). e1253–61. doi: 10.4088/JCP.14r09199.
15. Rosenbaum S., Stubbs B., Ward P.B., Steel Z., Lederman O., Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015 Aug. 64(8). 926–933. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.009.
16. Yerokhovych V., Komisarenko Y., Karpenko O., Pankiv V., Kobylak N., Bobryk M. et al. Assessment of renal and cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes when using non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(8). 579–585. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1341>.
17. Luckhoff H.K., du Plessis S., Leigh van den H., Emsley R., Seedat S. Independent effects of posttraumatic stress disorder diagnosis and metabolic syndrome status on prefrontal cortical thickness and subcortical gray matter volumes. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2023 Dec. 25(1). 64–74. doi: 10.1080/19585969.2023.2237525.
18. Firth J., Siddiqi N., Koyanagi A., Siskind D., Rosenbaum S., Galletly C. et al. The Lancet Psychiatry Commission: A blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2019 Aug. 6(8). 675–712. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30132-4.
19. Chen A., Rosenbaum S., Wells R., Gould K., Ward P.B., Steel Z. Obesity, physical activity and sleep quality in patients admitted to a posttraumatic stress inpatient ward. *Australas Psychiatry*. 2020 Jun. 28(3). 270–273. doi: 10.1177/1039856220917075.
20. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre R.S. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015 May. 52. 89–104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017.

21. Deleskog A., Ljung R., Forsell Y., Nevriana A., Almas A., Möller J. Severity of depression, anxious distress and the risk of type 2 diabetes — a population-based cohort study in Sweden. *BMC Public Health*. 2019 Aug 27. 19(1). 1174. doi: 10.1186/s12889-019-7322-z.
22. Newcomer J.W., Eriksson H., Zhang P., Meehan S.R., Weiss C. Changes in metabolic parameters and body weight in patients with major depressive disorder treated with adjunctive brexpiprazole: pooled analysis of phase 3 clinical studies. *J. Clin. Psychiatry*. 2019 Oct 1. 80(6). 18m12680. doi: 10.4088/JCP.18m12680.
23. Puzhko S., Aoushawareb S.A.E., Kudrina I., Schuster T., Barnett T.A., Renoux C., Bartlett G. Excess body weight as a predictor of response to treatment with antidepressants in patients with depressive disorder. *J. Affect. Disord*. 2020 Apr. 15. 267. 153-170. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.113.
24. Duman R.S., Aghajanian G.K., Sanacora G., Krystal J.H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat. Med*. 2016 Mar. 22(3). 238-249. doi: 10.1038/nm.4050.
25. Singh M.K., Leslie S.M., Packer M.M., Zaiko Y.V., Phillips O.R., Weisman E.F. et al. Brain and behavioral correlates of insulin resistance in youth with depression and obesity. *Horm. Behav*. 2019 Feb. 108. 73-83. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.03.009.
26. Casanova F., O'Loughlin J., Martin S., Beaumont R.N., Wood A.R., Watkins E.R. et al. Higher adiposity and mental health: causal inference using Mendelian randomization. *Hum. Mol. Genet*. 2021 Nov 30. 30(24). 2371-2382. doi: 10.1093/hmg/ddab204.
27. Serhiyenko V., Serhiyenko A., Segin V., Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel. Plus*. 2022 Feb 17. 6. 11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
28. Vancampfort D., Rosenbaum S., Ward P.B., Steel Z., Lederman O., Lamwaka A.V. et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med*. 2016 May. 78(4). 465-473. doi: 10.1097/PSY.0000000000000297.
29. Milaneschi Y., Simmons W.K., van Rossum E.F.C., Penninx B.W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol. Psychiatry*. 2019 Jan. 24(1). 18-33. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5.
30. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015 Mar. 2(3). 258-270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9.
31. Köhler C.A., Freitas T.H., Maes M., de Andrade N.Q., Liu C.S., Fernandes B.S. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta. Psychiatr. Scand*. 2017 May. 135(5). 373-387. doi: 10.1111/acps.12698.
32. Perry B.I., Khandaker G.M., Marwaha S., Thompson A., Zammit S., Singh S.P., Upthegrove R. Insulin resistance and obesity, and their association with depression in relatively young people: findings from a large UK birth cohort. *Psychol. Med*. 2020 Mar. 50(4). 556-565. doi: 10.1017/S0033291719000308.
33. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev*. 2016 Dec. 30. 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
34. Richards A., Kanady J.C., Neylan T.C. Sleep disturbance in PTSD and other anxiety-related disorders: an updated review of clinical features, physiological characteristics, and psychological and neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan. 45(1). 55-73. doi: 10.1038/s41386-019-0486-5.
35. Nasir N.F.M., Draman N., Zulkifli M.M., Muhamad R., Draman S. Sleep quality among patients with type 2 diabetes: A Cross-Sectional Study in the East Coast Region of Peninsular Malaysia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022 Apr 25. 19(9). 5211. doi: 10.3390/ijerph19095211.
36. Lou P., Qin Y., Zhang P., Chen P., Zhang L., Chang G. et al. Association of sleep quality and quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in China. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2015 Jan. 107(1). 69-76. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.060.
37. Darraj A. The Link Between Sleeping and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Nov 3. 15(11). e48228. doi: 10.7759/cureus.48228.
38. Hashimoto Y., Sakai R., Ikeda K., Fukui M. Association between sleep disorder and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord*. 2020 Jun 30. 20(1). 98. doi: 10.1186/s12902-020-00579-4.
39. Jain A., Sharmab R., Yadav N., Chaudhary P., Jain G., Maanju M. Quality of life and its association with insomnia and clinical variables in type 2 diabetes. *J. Egypt. Public Health Assoc*. 2017 Mar 1. 92(1). 52-59. doi: 10.21608/epx.2018.7011.
40. Siwasaranond N., Nimitphong H., Manodpitipong A., Sae-tung S., Chirakalwasan N., Thakkinstian A., Reutrakul S. The relationship between diabetes-related complications and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes. *J. Diabetes Res*. 2018 Mar 7. 2018. 9269170. doi: 10.1155/2018/9269170.
41. Didushko O.M., Herych P.R., Cherniavska I.V., Yatsyshyn R.I., Pankiv V.I. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology*. 2018. 3(65). 59-63. DOI 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
42. Kettner N.M., Mayo S.A., Hua J., Lee C., Moore D.D., Fu L. Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell. Metab*. 2015 Sep 1. 22(3). 448-459. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.005.
43. Shan Z., Ma H., Xie M., Yan P., Guo Y., Bao W. et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015 Mar. 38(3). 529-537. doi: 10.2337/dc14-2073.
44. Alonso-Pedrero L., Bes-Rastrollo M., Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes. Rev*. 2019 Dec. 20(12). 1680-1690. doi: 10.1111/obr.12934.
45. Alamer W.M., Qutub R.M., Alsalousi E.A., Natto N.K., Alshehri R.M., Khafagy A. Prevalence of sleep disorders among patients with type 2 diabetes mellitus in Makkah City: A cross-sectional study. *Cureus*. 2022 Dec 29. 14(12). e33088. doi: 10.7759/cureus.33088.
46. Al Dawish M.A., Robert A.A., Braham R., Al Hayek A.A., Al Saeed A., Ahmed R.A., Al Sabaan F.S. Diabetes mellitus in Saudi Arabia: A review of the recent literature. *Curr. Diabetes Rev*. 2016. 12(4). 359-368. doi: 10.2174/1573399811666150724095130.
47. Gelhorn H.L., Boye K.S., Shalhoub H., Matza L.S., Jordan J.B., Alhammad A. et al. Patient-reported outcomes and impact of type 2 diabetes: A cross-sectional study in the Kingdom of Saudi Arabia. *Patient Prefer. Adherence*. 2020 Nov 10. 14. 2231-2242. doi: 10.2147/PPA.S265126.
48. Pankiv V., Yuzvenko T., Kobyliak N., Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2022. 17(1). 34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304. PMID: 34856912.
49. Kuo C.P., Lu S.H., Huang C.N., Liao W.C., Lee M.C. Sleep quality and associated factors in adults with type 2 diabetes: A retro-

- spective cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Mar 15. 18(6). 3025. doi: 10.3390/ijerph18063025.
50. Khandelwal D., Dutta D., Chittawar S., Kalra S. Sleep disorders in type 2 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017 Sep–Oct. 21(5). 758–761. doi: 10.4103/ijem.IJEM_156_17.
51. Koffel E., Khawaja I.S., Germain A. Sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: Updated review and implications for treatment. *Psychiatr. Ann.* 2016 Mar. 46(3). 173–176. doi: 10.3928/00485713-20160125-01.
52. Zhang J., Xue R., Li Y.F., Zhang Y.Z., Wei H.W. Anxiolytic-like effects of treadmill exercise on an animal model of post-traumatic stress disorder and its mechanism. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2020 Jan. 60(1). 172–179. doi: 10.23736/S0022-4707.20.10120-8.
53. Tahmasian M., Sepehry A.A., Samea F., Khodadadifar T., Soltaninejad Z., Javaheripour N. et al. Practical recommendations to conduct a neuroimaging meta-analysis for neuropsychiatric disorders. *Hum. Brain Mapp.* 2019 Dec 1. 40(17). 5142–5154. doi: 10.1002/hbm.24746.
54. Khaizaie H., Ghadami M.R., Masoudi M. Sleep disturbances in veterans with chronic war-induced PTSD. *J. Inj. Violence Res.* 2016 Jul. 8(2). 99–107. doi: 10.5249/jivr.v8i2.808.
55. Geng F., Zhou Y., Liang Y., Zheng X., Li Y., Chen X., Fan F. Posttraumatic stress disorder and psychiatric comorbidity among adolescent earthquake survivors: A longitudinal cohort study. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2019 Apr. 47(4). 671–681. doi: 10.1007/s10802-018-0462-2.
56. Talbot L.S., Rao M.N., Cohen B.E., Richards A., In-slicht S.S., O'Donovan A. et al. Metabolic risk factors and post-traumatic stress disorder: the role of sleep in young, healthy adults. *Psychosom. Med.* 2015 May. 77(4). 383–391. doi: 10.1097/PSY.0000000000000176.
57. Wang D., Zhao J., Zhai S., Ye H., Bu L., Fan F. Does sleep disturbance predicts posttraumatic stress disorder and depression among college students during COVID-19 lockdown? A longitudinal survey. *Front. Public Health*. 2022 Sep 13. 10. 986934. doi: 10.3389/fpubh.2022.986934.
58. Fan F., Zhou Y., Liu X. Sleep disturbance predicts posttraumatic stress disorder and depressive symptoms: A cohort study of Chinese adolescents. *J. Clin. Psychiatry*. 2017 Jul. 78(7). 882–888. doi: 10.4088/JCP.15m10206.
59. Iftikhar I.H., Donley M.A., Mindel J., Pleister A., Soriano S., Magalang U.J. Sleep duration and metabolic syndrome. An updated dose-risk metaanalysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015 Sep. 12(9). 1364–1372. doi: 10.1513/AnnalsATS.201504-1900C.
60. Kang K.W., Kim M.-K., Nam T.-S., Kang K.H., Park W.-J., Moon H.-S. et al. Association between sleep and the metabolic syndrome differs depending on age. *J. Sleep Med.* 2023 April 30. 20(1). 19–27. doi: 10.13078/Jsm.230001.
61. Madrid-Valero J.J., Martínez-Selva J.M., Ribeiro do Couto B., Sánchez-Romera J.F., Ordoñana J.R. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac. Sanit.* 2017 Jan–Feb. 31(1). 18–22. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.05.013.
62. Huh J.H., Kang D.R., Jang J.Y., Shin J.H., Kim J.Y., Choi S. et al. Metabolic syndrome epidemic among Korean adults: Korean survey of cardiometabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018 Oct. 277. 47–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.003.
63. Che T., Yan C., Tian D., Zhang X., Liu X., Wu Z. The Association between sleep and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Nov 19. 12. 773646. doi: 10.3389/fendo.2021.773646.
64. Iyegha I.D., Chieh A.Y., Bryant B.M., Li L. Associations between poor sleep and glucose intolerance in prediabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Dec. 110. 104444. doi: 10.1016/j.psychoneu.2019.104444.
65. Mosavat M., Mirsanjari M., Arabiat D., Smyth A., Whitehead L. The role of sleep curtailment on leptin levels in obesity and diabetes mellitus. *Obes. Facts*. 2021. 14(2). 214–221. doi: 10.1159/000514095.
66. Calvin A.D., Covassin N., Kremers W.K., Adachi T., Macedo P., Albuquerque F.N. et al. Experimental sleep restriction causes endothelial dysfunction in healthy humans. *J. Am. Heart Assoc.* 2014 Nov 25. 3(6). e001143. doi: 10.1161/JAHA.114.001143.
67. Ma H., Kang J., Fan W., He H., Huang F. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules*. 2021 May 4. 6(9). 2693. doi: 10.3390/molecules26092693.
68. Catalano F., De Vito F., Cassano V., Fiorentino T.V., Sciacqua A., Hribal M.L. Circadian clock desynchronization and insulin resistance. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022 Dec 20. 20(1). 29. doi: 10.3390/ijerph20010029.
69. Besedovsky L., Lange T., Haack M. The sleep-immune cross-talk in health and disease. *Physiol. Rev.* 2019 Jul 1. 99(3). 1325–1380. doi: 10.1152/physrev.00010.2018.
70. Smagula S.F., Stone K.L., Redline S., Ancoli-Israel S., Barrett-Connor E., Lane N.E. et al.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Actigraphy- and polysomnography-measured sleep disturbances, inflammation, and mortality among older men. *Psychosom. Med.* 2016 Jul–Aug. 78(6). 686–696. doi: 10.1097/PSY.0000000000000312.
71. Wong S.D., Wright K.P. Jr, Spencer R.L., Vetter C., Hicks L.M., Jenni O.G., LeBourgeois M.K. Development of the circadian system in early life: maternal and environmental factors. *J. Physiol. Anthropol.* 2022 May 16. 41(1). 22. doi: 10.1186/s40101-022-00294-0.
72. Ahmad S.B., Ali A., Bilal M., Rashid S.M., Wani A.B., Bhat R.R., Rehman M.U. Melatonin and health: Insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2023 Aug. 43(6). 2437–2458. doi: 10.1007/s10571-023-01324-w.
73. Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018 Apr. 38(3). 579–593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
74. Aspesi D., Pinna G. Could a blood test for PTSD and depression be on the horizon? *Expert Rev. Proteomics*. 2018 Dec. 15(12). 983–1006. doi: 10.1080/14789450.2018.1544894.
75. Kirlioglu S.S., Balcioglu Y.H. Chronobiology revisited in psychiatric disorders: from a translational perspective. *Psychiatry Investig.* 2020 Aug. 17(8). 725–743. doi: 10.30773/pi.2020.0129.
76. Onton J., Le L.D. Amount of < 1 Hz deep sleep correlates with melatonin dose in military veterans with PTSD. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythms*. 2021 Jul 16. 11. 100072. doi: 10.1016/j.nbscr.2021.100072.
77. Karanikas E., Daskalakis N.P., Agorastos A. Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: A comprehensive review. *Brain Sci.* 2021 May 29. 11(6). 723. doi: 10.3390/brainsci11060723.

Отримано/Received 02.11.2023

Рецензовано/Revised 05.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Volodymyr Sehin, PhD-student of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8046-8011>

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

Oleksandr Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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

Information about funding. The article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work "Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment" of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Authors' contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, writing the text, editing; V.B. Sehin — writing the text, editing; V.I. Pankiv — concept, literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

V.A. Serhiyenko¹, V.B. Sehin¹, V.I. Pankiv², A.A. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome

Abstract. Post-traumatic stress disorder (PTSD) and metabolic syndrome (MetS) frequently coexist and share neurobiological and clinical features. In particular, the results of meta-analyses indicate a higher prevalence of MetS in patients with PTSD compared to the general population. PTSD is also a recognized risk factor for MetS. This synchronicity can be partially explained by pathogenetic pathways present in both conditions. These include genetic factors, dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, insulin resistance, and immune dysregulation. Thus, similar mechanisms are involved in the clinical worsening of PTSD and the development of adverse cardiovascular events associated with MetS. Dyssomnias are one of the characteristic clinical features of PTSD. Today, it is believed that posttraumatic circadian rhythm disorders are the core and not a secondary feature of PTSD, which mediate the neurobiological correlates of disorders due to homeostasis imbalance. At the same time, dyssomnias, chronodestruction, and depressive disorders are

part of the pathogenesis of insulin resistance, obesity, and MetS. Thus, treatment of dyssomnias is one of the key tasks in the prevention and treatment of comorbid PTSD and MetS. Regulation of sleep processes and circadian rhythms through exogenous intervention, especially with melatonergic drugs, is likely to be a key part of preventing and treating dyssomnias in people who have both PTSD and MetS. The purpose of this review is to analyze the specifics of the relationships between PTSD and MetS, PTSD and dyssomnias, MetS and sleep disorders. We conducted the search in Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including Medline databases. The key words used were "post-traumatic stress disorder," "dyssomnias," "chronodestruction," and "metabolic syndrome". The identification of research findings that were not found during online searches involved manual searching of the bibliography of publications.

Keywords: post-traumatic stress disorder; metabolic syndrome; dyssomnias; chronodestruction; review

В'юницька Л.В.¹, Юзвенко Т.Ю.², Дашук Т.І.², Ніконов В.В.³, Васюк В.А.⁴, Коротчук Н.В.⁵

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

⁴ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

⁵ ДУ «Інститут серця» МОЗ України, м. Київ, Україна

Стресіндуковані невідкладні стани в ендокринології

Резюме. Огляд літератури присвячений впливу хронічного стресу на функціонування ендокринної системи. Найбільш значимими патологічними станами, що індукуються хронічним стресом, є декомпенсація вуглеводного обміну, порушення роботи щитоподібної залози, репродуктивної системи, депресивні розлади, електролітні порушення. Значущість цих патологій визначається вираженим зниженням якості життя, виникненням тяжких ускладнень, збільшенням летальності. Розвиток гіперглікемії під час гострого періоду захворювання є встановленим зв'язком між системою стресу та гомеостазом глюкози, що підтверджується розвитком стресової гіперглікемії та підвищенням захворюваності. Глюкокортикоїди мають контрінсулярний вплив, причому вираженість їх впливу на вуглеводний обмін зумовлена плейотропністю дії: індукцією інсулінорезистентності, стимуляцією глюконеогенезу, підвищенням вмісту глюкагону в крові внаслідок порушення регуляції його синтезу і секреції. Ефекти стресу на щитоподібну залозу визначаються його тривалістю, характеризуючись активацією гіпофіз-тиреоїдної системи в гострий період і супресією — при тривалому і хронічному стресі. Обговорюється внесок стресової складової і глюкокортикоїдної недостатності в розвиток аутоімунних захворювань ЩЗ через супресію клітинного і посилення гуморального імунітету. За умов психологічного стресу в емігрантів з тривожно-депресивним синдромом і безсонням відзначався розвиток гіпотиреозу, про що свідчить зниження концентрації тиреоїдних гормонів. Зниження тиреоїдного статусу у цих пацієнтів пов'язують з тяжкістю хронічного стресу. Дані проведених досліджень свідчать, що хронічний стрес може значно змінити тиреоїдний статус людини, призводячи до розвитку синдрому зниження трийодтироніну і підвищення продукції неактивного реверсивного трийодтироніну, індукуючи розвиток гіпотиреозу. Не виключено, що виражене зростання субклінічних форм гіпотиреозу, що відзначається у багатьох країнах світу, є наслідком хронічного стресу. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система залучається у формування стресіндукованих реакцій практично відразу після початку впливу стресора. Стресіндуковані зміни в ендокринній системі виникають і розвиваються в тісному зв'язку, формуючи порочне коло патологічних змін і невідкладних станів.

Ключові слова: ендокринна система; стрес; стресіндуковані захворювання; цукровий діабет

Вступ

Протективна реакція організму на гострий стрес, названа Г. Сельє реакцією «бий або біжи», опосередкована взаємодією ендокринної і вегетативної нервової систем. Внесок ендокринної системи в реалізацію цього механізму зумовлений фюльмінантним збільшенням у крові катехоламінів — адреналіну і норадреналіну, а також підвищенням вмісту тиреотроп-

ного гормону (ТТГ). Слід відзначити, що в ситуації гострого стресу до реакції захисту залучаються вже наявні в організмі програми реагування і мобілізації ресурсів, при цьому перебудови функціональних систем не відбувається [1].

Ефекти, викликані впливом на організм гострого стресу, зумовлені підвищенням синтезу катехоламінів у мозковій речовині надниркових залоз (НЗ) і зміною

функціонування тиреоїдної осі ендокринної системи [2]. Прояви збільшеного рівня адреналіну і норадреналіну в крові: вазоконстрикція, що супроводжується підвищенням артеріального тиску, у тому числі кризового характеру; підвищення частоти і сили серцевих скорочень, що може посилити наявні порушення ритму серця. Хроно- та інотропний ефект впливу гострого стресу зумовлює підвищення потреби міокарда в кисні, що в сукупності з вазоконстрикцією ішемізує міокард; уповільнення моторики шлунково-кишкового тракту, порушення балансу мікрофлори кишечника і різні диспептичні явища [3].

Характер дії стресових чинників на функціонування тиреоїдної осі визначається в першу чергу тривалістю стресового впливу. Нетривалий стрес викликає адаптивну відповідь у вигляді інтенсифікації секреції ТТГ гіпофізом і тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою (ЩЗ). Дія більш тривалого стресу викликає інгібування синтезу ТТГ і відповідне зниження вироблення тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3). Таким чином, дія гострого стресу на тиреоїдну вісь ендокринної системи може провокувати розвиток первинного гіпотиреозу [4].

Найбільш важливою складовою ендокринної реакції на хронічний стрес є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь. Показано, що в нормі участь гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі в реакції організму на стрес починається зі збільшення секреції кортикотропін-рилізінг-гормону в гіпоталамусі [5]. По портальних судинах гіпофіза кортикотропін-рилізінг-гормон досягає його передньої частки, де зв'язується із специфічними рецепторами 1-го типу, викликаючи посилення синтезу адренкортикотропного гормону (АКТГ). Подальше зв'язування АКТГ з рецепторами меланокортину в корковій речовині НЗ стимулює вироблення кортизолу, що відіграє ключову роль у регуляції роботи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, а також регулює реакцію організму на хронічний стрес [6]. Синтезований кортизол за механізмом зворотного зв'язку гальмує секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону, і система повертається у початковий стан. Проте дія стресора надмірної інтенсивності або тривалості призводить до порушення механізму зворотного зв'язку — тривалого персистування в крові кортизолу і порушення роботи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що проявляється розвитком або поглибленням перебігу патологічних станів ендокринної системи [7].

У протилежність ефектам гострого стресу дія хронічного стресу призводить до перебудов функціонування систем організму, у першу чергу ендокринної системи. Найбільш значимими патологічними станами, що індукуються хронічним стресом, є декомпенсація вуглеводного обміну, порушення роботи ЩЗ, репродуктивної системи і супутні їй мінерально-кісткові порушення, депресивні розлади, електролітні порушення, стероїдасоційовані ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Значущість цих патологій визначається вираженим зниженням якості життя, виникненням тяжких ускладнень, збільшенням летальності [8].

Невідкладні стани при цукровому діабеті

Цукровий діабет (ЦД) — серйозна проблема для охорони здоров'я у всьому світі. Згідно зі звітами Міжнародної діабетичної федерації та Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 8 % населення світу хворіють на ЦД, а до 2040 р. поширеність ЦД, як прогнозується, зросте до 10,4 % [9].

Після таких факторів ризику розвитку ЦД, як підвищений індекс маси тіла, сімейний анамнез діабету, куріння, фізична активність, дієта та вживання алкоголю, психосоціальні фактори належать до найвагомійших [10]. Гормональні зміни, які відбуваються під час гострих і хронічних стресових ситуацій, можуть впливати на гомеостаз глюкози як у здорових людей, так і у хворих на ЦД. Так, депресія внаслідок стресу пов'язана з підвищенням ризику розвитку ЦД на 37–60 % [11, 12].

Подібний зв'язок був встановлений для осіб з тривожними розладами [13]. Протягом 10,3 року спостереження робочий стрес був пов'язаний з підвищенням ризику розвитку ЦД в 1,15 раза. Також встановлений зв'язок між тривалим робочим часом (≥ 55 год на тиждень) порівняно зі стандартним робочим часом (35–40 годин) і ризиком розвитку ЦД, переважно в осіб з низьким соціально-економічним статусом [14]. Вплив стресу на глікемічний контроль у людей з ЦД може бути пов'язаний з прямим впливом гормонів стресу на рівень глюкози в крові та опосередкованим впливом стресу на поведінку пацієнтів, пов'язану з лікуванням діабету та моніторингом, а також планами харчування та фізичних вправ [15].

Особистісна стійкість до стресу може бути важливим фактором розвитку ЦД. Військовослужбовці строкової служби з найнижчою стресостійкістю мали на 51 % підвищений ризик розвитку ЦД порівняно з військовослужбовцями з високим рівнем стресостійкості [16].

Безпосередньо гострий стрес не викликає у здорової людини ЦД, проте при цьому підвищується потреба в інсуліні. Перехід від прихованої стадії хвороби, коли ресурсів, що залишилися у β -клітинах, ще достатньо для утримання організму від гіперглікемії натше, до клінічно вираженої стадії може провокуватися саме стресом і відбуватися досить швидко [17]. Регулятори стресу — АКТГ і ендогенні пептиди гіпофізарного та іншого походження сприяють за цих умов продукції інсуліну, який разом з іншими антистресовими регуляторами відновлює стресові метаболічні порушення до норми. Якщо цього не відбувається, обділені органи і тканини стають органами-мішенями стресасоційованих захворювань різного ступеня тяжкості. Отже, ті ж метаболічні зміни, які в короткостроковій перспективі захищають людину і дозволяють їй виживати, у довгостроковій перспективі і без контррегуляції, що усуває наслідки стресу, стають фактором ризику захворювання [18].

Розвиток гіперглікемії під час гострого періоду захворювання є встановленим зв'язком між системою стресу та гомеостазом глюкози, що підтверджується розвитком стресової гіперглікемії та підвищенням захворюваності та смертності у тяжкохворих пацієнтів. Існують докази, що підтверджують сприятливий вплив введення інсуліну на зниження захворюваності та смертності пацієнтів, які надходять у відділення інтенсивної терапії [17].

Відомо, що глюкокортикоїди мають контрінсулярний вплив, причому вираженість їх впливу на вуглеводний обмін зумовлена плейотропністю дії: індукцією інсулінорезистентності, стимуляцією глюконеогенезу, підвищенням вмісту глюкагону в крові внаслідок порушення регуляції його синтезу і секреції. Крім того, надлишок глюкокортикоїдів пригнічує активність бета-клітин, знижуючи тим самим секрецію інсуліну, що ще більше посилює порушення вуглеводного обміну.

Невідкладні стани при захворюваннях щитоподібної залози

Підвищений інтерес дослідників до вивчення ефектів стресу на функцію ЩЗ і периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів зумовлений кількома складовими: зростанням тиреоїдної патології у багатьох країнах світу, пошуком чинників, що модифікують метаболізм йоду в ЩЗ, підвищеною напруженістю сучасного життя, оскільки сьогодні фактично створені нові умови існування людини з підвищеним рівнем стресогенних чинників (психологічний, соціальний, екологічний та інші види стресу) [19].

Перші дослідження з вивчення ефектів стресу на функцію ЩЗ датовані 50-ми роками ХХ ст. і присвячені впливу стресу на морфологію ЩЗ, глюкокортикоїдну регуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, дослідженню тиреоїдного статусу [20]. Сьогодні залишається актуальним дослідження ролі глюкокортикоїдних гормонів у регуляції ключових етапів метаболізму клітин ЩЗ, а також механізмів розвитку стресіндукованої патології ЩЗ. Глюкокортикоїди залучені до регуляції метаболізму йоду в ЩЗ. Підвищення сироваткового рівня кортикостероїдів після емоційно-больового стресу корелювало зі зниженням вмісту йоду в ЩЗ щурів [21]. Перспективність таких досліджень — вивчення ймовірного потенціалу ендогенних факторів, зокрема гормонів, що забезпечують пролонговані реакції на дію екстремальних подразників, на функціонування ЩЗ.

У посттравматичний період у пацієнтів з серйозними травмами відзначаються порушення периферичної конверсії T_4 в T_3 з підвищенням продукції неактивного rT_3 [22], дисрегуляція гіпофізарно-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осей; зниження рівнів кортизолу, пролактину і ТТГ у сироватці [23].

За умов психологічного стресу в емігрантів з тривожно-депресивним синдромом і безсонням відзначався розвиток гіпотиреозу, про що свідчить зниження концентрації тиреоїдних гормонів. Зниження тиреоїдного статусу у цих пацієнтів пов'язують з тяжкістю хронічного стресу [24]. Дані проведених досліджень свідчать, що хронічний стрес може значно змінити тиреоїдний статус людини, призводячи до розвитку синдрому зниження T_3 і підвищення продукції неактивного rT_3 , індукуючи розвиток гіпотиреозу. Не виключено, що виражене зростання субклінічних форм гіпотиреозу, що відзначається у багатьох країнах світу, є наслідком хронічного стресу.

Сильний стрес може стати початком хвороби Грейвса. Стресові гормони, що діють на антигенпрезентуючі імунні клітини, можуть впливати на диференціацію біполярних Т-хелперів від Th1- до Th2-фенотипу, що при-

зводить до супресії клітинного і посилення гуморального імунітету. Різна фенотипова експресія автоімунних захворювань ЩЗ значно залежить від балансу Th1/Th2 імунних реакцій. Припускають, що саме порушення балансу Th1/Th2 імунних реакцій від Th1 до Th2 може сприяти розвитку хвороби Грейвса [25].

Повідомлялося про зв'язок стресу і тиреоїдиту Хашимото. Оскільки стрес виражено впливає на імунну систему, саме імунomodуляція розглядається як чинник, що індукує автоімунний тиреоїдит у генетично схильних людей [25, 26]. Отже, однозначно встановлений багаторівневий взаємозв'язок гіпофіз-адреналової і гіпофіз-тиреоїдної осей.

Ефекти стресу на ЩЗ визначаються його тривалістю, характеризуючись активацією гіпофіз-тиреоїдної системи в гострий період і супресією — при тривалому і хронічному стресі. Обговорюється внесок стресової складової і глюкокортикоїдної недостатності в розвиток автоімунних захворювань ЩЗ через супресію клітинного і посилення гуморального імунітету.

В умовах психоемоційного стресу можливий ризик розвитку тиреотоксичного кризу — синдрому, що проявляється різким збільшенням вираженості симптомів тиреотоксикозу.

Невідкладні стани при захворюваннях надниркових залоз

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система залучається у формування стресіндукованих реакцій практично відразу після початку впливу стресора. НЗ є ключовим компонентом стресової системи в організмі людини, один з органів-маркерів стресу, еферентна ланка в реалізації стресової реакції [19].

Одним з основних чинників, що визначають реакцію у відповідь організму на екстремальний вплив або виниклий патологічний процес, є функціональний стан кори НЗ [27]. Аномальна функція кори НЗ і гіпертрофія можуть виникнути як реакція на стрес. Можлива як гіперсекреція, так і гіпосекреція гормонів НЗ. Картина гістологічного стану НЗ при стресі відповідає періоду адаптації у фазі крайнього напруження. Встановлене істотне збільшення відносної маси НЗ у групах стресованих тварин, рівень кортизолу при стресі також зростає. При цьому при збільшенні маси органа на 25–30 % рівень кортизолу при стресі підвищується в 10 разів [18].

Стресіндуковані зміни в ендокринній системі виникають і розвиваються в тісному зв'язку, формуючи порочне коло патологічних змін і невідкладних станів.

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

Список літератури

1. McCarty R. *Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations. Stress. 2016 Sep. 19(5). 449-75. doi: 10.1080/10253890.2016.1192120.*
2. von Majewski K., Kraus O., Rhein C., Lieb M., Erim Y., Rohleder N. *Acute stress responses of autonomous nervous system,*

- HPA axis, and inflammatory system in posttraumatic stress disorder. *Transl. Psychiatry*. 2023 Feb 3. 13(1). 36. doi: 10.1038/s41398-023-02331-7. PMID: 36732491; PMCID: PMC9894822.
3. Sunwoo S.H., Lee J.S., Bae S., Shin Y.J., Kim C.S., Joo S.Y., et al. Chronic and acute stress monitoring by electrophysiological signals from adrenal gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019 Jan 22. 116(4). 1146-1151. doi: 10.1073/pnas.1806392115. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617062; PMCID: PMC6347678.
 4. Bennett S.N., Chang A.B., Rogers F.D., Jones P., Peña C.J. Thyroid hormones mediate the impact of early-life stress on ventral tegmental area gene expression and behavior. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Aug 26. 2023.08.25.554785. doi: 10.1101/2023.08.25.554785. Update in: *Horm Behav*. 2023 Dec 22. 159. 105472. PMID: 37662236; PMCID: PMC10473690.
 5. Ketchesin K.D., Stinnett G.S., Seasholtz A.F. Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. *Stress*. 2017 Sep. 20(5). 449-464. doi: 10.1080/10253890.2017.1322575. Epub 2017 May 18. PMID: 28436309; PMCID: PMC7885796.
 6. Beurel E., Nemeroff C.B. Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behaviour. *Curr. Top Behav. Neurosci*. 2014. 18. 67-80. doi: 10.1007/7854_2014_306. PMID: 24659554; PMCID: PMC4171342.
 7. Petrowski K., Herhaus B., Conrad R., Bornstein S.R. Hormonal responsiveness in the Trier Social Stress Test and the dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in healthy individuals. *Psych. J*. 2021 Apr. 10(2). 305-317. doi: 10.1002/pchj.424. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33511783.
 8. Averill L.A., Fouda S., Murrugh J.W., Abdallah C.G. Chronic stress pathology and ketamine-induced alterations in functional connectivity in major depressive disorder: An abridged review of the clinical evidence. *Adv. Pharmacol*. 2020. 89. 163-194. doi: 10.1016/b.s.apha.2020.04.003. Epub 2020 May 14. PMID: 32616206.
 9. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023 Oct. 204. 110945. PMID: 34879977.
 10. Kulzer B., Albus C., Herpertz S., Kruse J., Lange K., Lederbogen F., Petrak F. Psychosocial Factors and Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2023 Feb. 131(1-02). 94-109. doi: 10.1055/a-1946-3863. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36731492.
 11. Bayani M.A., Shakiba N., Bijani A., Moudi S. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Caspian J. Intern. Med*. 2022 Spring. 13(2). 335-342. doi: 10.22088/cjim.13.2.3. PMID: 35919653; PMCID: PMC9301220.
 12. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2018 Mar. 20(1). 47-52. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius. PMID: 29946211; PMCID: PMC6016052.
 13. Atlantis E., Vogelzangs N., Cashman K., Penninx B.J. Common mental disorders associated with 2-year diabetes incidence: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Affect Disord*. 2012 Oct. 142 Suppl. S30-5. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70006-X.
 14. Kivimäki M., Virtanen M., Kawachi I., Nyberg S.T., Alfredsson L., Batty G.D., et al. Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222 120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jan. 3(1). 27-34. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70178-0.
 15. Marcovecchio M.L., Chiarelli F. The effects of acute and chronic stress on diabetes control. *Sci. Signal*. 2012 Oct 23. 5(247). pii10. doi: 10.1126/scisignal.2003508.
 16. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia*. 2016 Apr. 59(4). 728-33. doi: 10.1007/s00125-015-3846-7. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26758065; PMCID: PMC4779396.
 17. Eizirik D.L., Pasquali L., Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2020 Jul. 16(7). 349-62. doi: 10.1038/s41574-020-0355-7.
 18. Agorastos A., Chrousos G.P. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol. Psychiatry*. 2022 Jan. 27(1). 502-13. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.
 19. Chatzitomaris A., Hoermann R., Midgley J.E., Hering S., Urban A., Dietrich B., et al. Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017 Jul 20. 8. 163. doi: 10.3389/fendo.2017.00163.
 20. Williams R.H., Jaffe H., Kemp C. Effect of severe stress upon thyroid function. *Am. J. Physiol*. 1949 Nov. 159(2). 291-7. doi: 10.1152/ajplegacy.1949.159.2.291.
 21. Nicolaidis N.C., Kyrtzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G.P., Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015. 22(1-2). 6-19. doi: 10.1159/000362736.
 22. Grill E., Strong M., Sonnad S.S., Sarani B., Pascual J., Collins H., et al. Altered thyroid function in severely injured patients. *J. Surg. Res*. 2013 Jan. 179(1):132-7. doi: 10.1016/j.jss.2012.09.008.
 23. Helmreich D.L., Parfitt D.B., Lu X.Y., Akil H., Watson S.J. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology*. 2005. 81(3). 183-92. doi: 10.1159/000087001.
 24. Madar A.A., Meltzer H.M., Heen E., Meyer H.E. Iodine status among somali immigrants in Norway. *Nutrients*. 2018 Mar 5. 10(3). 305. doi: 10.3390/nu10030305.
 25. Klecha A.J., Barreiro Arcos M.L., Frick L., Genaro A.M., Cremaschi G. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation*. 2008. 15(1). 68-75. doi: 10.1159/000135626.
 26. Mizokami T., Wu Li A., El-Kaissi S., Wall J.R. Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2004 Dec. 14(12). 1047-55. doi: 10.1089/thy.2004.14.1047.
 27. Aarella V.G., Mudenha E.T., Okpe A., Fernando D.J. Acute transient stress induced adrenal hypertrophy and adrenal medullary hyperactivity. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med*. 2015 Nov 17. 3(1). 000257. doi: 10.12890/2015_000257.
 28. Afra F., Hosapatna M., Sumalatha S., Salva M.N., Nayak V.C., Bakkanavar S. A morphometric and histological study of the effect of stress on the adrenal gland. *Journal of Punjab Academy of Forensic Medicine and Toxicology*. 2020. 20(1). 79-85.
 29. Pankiv V., Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(6). 424-427. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>

Отримано/Received 09.10.2023

Рецензовано/Revised 16.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2024 ■

Information about authors

Lyudmila Vyunytska, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: office@nuozu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7478-1466>
Tetyana Yuzvenko, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs, Ukrainian Research and Practice Center 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>

Tetyana Dashuk, head of the clinical and diagnostic laboratory, 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: center@endocenter.com.ua

Vadym Nikonov, MD, PhD, Professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0078-9991>

Valentyna Vasiuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vasiuk.valentyna@bsmu.edu.ua, helenium@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

Nataliya Korotchuk, head of the laboratory, State Institution "Heart Institute" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@heart.kiev.ua

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.

L. V. Vyunytska¹, T. Yu. Yuzvenko², T. I. Dashuk², V. V. Nikonov³, V. L. Vasyuk⁴, N. V. Korotchuk⁵

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

⁵ State Institution "Heart Institute" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Stress-induced urgent conditions in endocrinology

Abstract. The literature review deals with the influence of chronic stress on the functioning of the endocrine system. The most significant pathological conditions induced by chronic stress are decompensation of carbohydrate metabolism, disorders of the thyroid gland, reproductive system, depressive disorders, electrolyte disorders. The significance of these pathologies is determined by a pronounced decrease in the quality of life, the occurrence of severe complications, and an increase in mortality. The development of hyperglycemia during the acute period of the disease is an established connection between the stress system and glucose homeostasis, which is confirmed by the development of stress hyperglycemia and increased morbidity. Glucocorticoids have a contrainsular effect, and the significance of their impact on carbohydrate metabolism is due to the pleiotropic action: induction of insulin resistance, stimulation of gluconeogenesis, increase in the blood content of glucagon due to dysregulation of its synthesis and secretion. The effects of stress on the thyroid gland are determined by its duration, characterized by the activation of the pituitary-thyroid system in the acute period and its suppression during long-term and chronic stress. The contribution of the stress component and glucocorticoid deficiency

to the development of autoimmune thyroid diseases due to the suppression of cellular and strengthening of humoral immunity is discussed. Under conditions of psychological stress, the development of hypothyroidism was noted in emigrants with anxiety-depressive syndrome and insomnia, as evidenced by a decrease in the concentration of thyroid hormones. A decreased thyroid status in these patients is associated with the severity of chronic stress. Research data show that chronic stress can significantly change a person's thyroid status, leading to the development of triiodothyronine deficiency syndrome and an increase in the production of inactive reverse triiodothyronine, inducing the development of hypothyroidism. It is possible that the pronounced growth of subclinical forms of hypothyroidism, noted in many countries of the world, is a consequence of chronic stress. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is involved in the formation of stress-induced reactions almost immediately after exposure to the stressor. Stress-induced changes in the endocrine system arise and develop in close connection, forming a vicious circle of pathological changes and emergencies.

Keywords: endocrine system; stress; stress-induced diseases; diabetes

60-річний ювілей професора Бориса Микитовича Маньковського

10 січня 2024 року відсвяткував свій ювілей директор Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України Борис Микитович Маньковський.

Народився Борис Микитович в Києві у славетній родині Маньковських, одній з найбільш вражаючих серед інших династій медиків України, що налічує вже п'ять поколінь видатних науковців. Для хлопчика, що виховувався у сім'ї лікарів та був оточений науковою атмосферою та цінностями, вибір професії був досить простий та очевидний — продовжувати лікарську традицію. Після закінчення з відзнакою у 1986 році Київського медичного інституту він розпочав працю в Інституті ендокринології та обміну речовин. Саме тут під керівництвом академіка Андрія Семеновича Єфімова, який був патріархом української ендокринології та засновником вітчизняної школи діабетології, почалося становлення Бориса Микитовича як фахівця.

Б.М. Маньковський у 1990 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Функціональний стан головного мозку та церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет», а у 1997 році — докторську дисертацію на тему «Ішемічний інсульт при цукровому діабеті (фактори ризику, механізми розвитку та особливості перебігу)». Згодом Б.М. Маньковський працював у декількох закордонних медичних центрах, зокрема в Північно-Західному університеті Чикаго і Університеті Маямі (США).

З 1998 року Борис Микитович очолював відділення профілактичної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, з 2003 до 2009 року — відділ профілактики та лікування цукрового діабету в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. У 2006 році отримав вчене звання професора. Президентом України йому присвоєно почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України у 2008 році. З 2009 року — завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної



освіти ім. П.Л. Шупика, до 2023 року — завідувач відділу кардіоваскулярних захворювань, керівник відділення кардіометаболічних захворювань Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України». У вересні 2010 року обраний членом-кореспондентом НАМН України за спеціальністю «діабетологія».

У вересні 2023 року Борис Микитович Маньковський очолив Державну установу «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Б.М. Маньковський — засновник і голова правління Української діабетологічної асоціації, член Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, Міжнародної діабетичної федерації. Член групи експертів з ендокринології Міністерства охорони здоров'я України.

Автор понад 800 наукових публікацій, у тому числі понад 250 — зарубіжних, 10 монографій, дві з яких видані в США і Канаді. За видатний внесок

у науку Б.М. Маньковський 2023 року удостоєний премії В.П. Комісаренка Національної академії наук України.

Б.М. Маньковський — головний редактор журналу Української діабетологічної асоціації «Діабет, ожиріння і метаболічний синдром», активно ділиться своїм досвідом та експертними знаннями через членство в редакційних колегіях таких видань, як «Journal of Diabetes Science and Technology» (США), «International Journal of Biomedicine» (США), «Міжнародний ендокринологічний журнал», «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія», «Ендокринологія», «Проблеми ендокринної патології» та ін.

Професор також є рецензентом у низці світових видань, що свідчить про його високий науковий статус та авторитет.

Б.М. Маньковський підготував 15 кандидатів та 9 докторів медичних наук. За ініціативи професора Б.М. Маньковського організовано перше в Україні відділення кардіометаболічних захворювань, де на найвищому рівні надається ургентна та планова ме-

дична допомога хворим на цукровий діабет, серцево-судинні та інші метаболічні порушення.

Б.М. Маньковський завжди проявляє гуманність та велику відповідальність, зокрема сприяючи отриманню значної кількості благодійної допомоги з перших днів повномасштабного вторгнення російських військ. Особливо важливою стала ця допомога у формі препаратів інсуліну короткої та пролонгованої дії, таблетованих цукрознижувальних та антигіпертензивних препаратів, які є життєво важливими для хворих на цукровий діабет та серцево-судинні захворювання.

Діяльність професора вражає ініціативністю, наполегливістю, цілеспрямованістю, дисциплінованістю та пунктуальністю.

22 січня 2024 року професор Б.М. Маньковський нагороджений орденом князя Ярослава Мудрого V ст. за значні заслуги у зміцненні української державності, мужність і самовідданість, виявлені у захисті суверенітету та територіальної цілісності України, вагомий особистий внесок у розвиток різних сфер суспільного життя, сумлінне виконання професійного обов'язку.

***Редакційна колегія «Міжнародного ендокринологічного журналу»
вітає шановного Бориса Микитовича зі славним ювілеєм,
бажає міцного здоров'я, невичерпних сил, незгасної життєвої енергії.
Нехай тепло і затишок родинної оселі надійно захищають Вас від негараздів,
а в майбутньому на Вас чекає багато наповнених корисними справами
і земними радощами років! Хай Ваш професіоналізм, працездатність
і наполегливість будуть рушійною силою у сприянні подальшому розвитку
Інституту геронтології та української науки. ■***

УДК 612.015.3:616.151-06-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1361>

Ждан В.М., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В.,
Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Метаболічний синдром і гіперурикемія: особливості ведення пацієнтів (клінічний випадок)

Резюме. Метаболічний синдром (МС) — це група взаємопов'язаних метаболічних порушень, таких як підвищений артеріальний тиск, центральне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія. Основними механізмами, які свідчать про метаболічний розлад і сприяють його розвитку, є інсулінорезистентність (ІР) і велика кількість циркулюючих вільних жирних кислот. У свою чергу, тканинна ІР часто поєднується з іншими відхиленнями, до яких належать порушення метаболізму сечової кислоти, зміни в системі гемостазу, ендотеліальна дисфункція, підвищення рівня С-реактивного білка. Разом з тим метаболічні розлади є фактором ризику гіперурикемії. Дані про поширеність МС у хворих на подагру різняться — від 25–60 до 90 %. Близько 50 % пацієнтів з гіперурикемією мають симптоми МС. Гіперурикемія як компонент МС у пацієнтів є предиктором кардіоваскулярної смертності, розвитку цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ) і нефролітазу. Гіперурикемія тісно пов'язана із ЦД, ожирінням, ішемічною хворобою серця, АГ. На прикладі клінічного випадку розглянуто основні компоненти МС, питання взаємозв'язку гіперурикемії, подагри з компонентами МС. Основна ідея створення концепції МС полягає у виділенні популяції пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, у яких проведення профілактичних заходів, що включають модифікацію способу життя і застосування адекватних лікарських засобів, може значимо вплинути на основні показники здоров'я. Метою ведення пацієнтів з МС є максимальне зниження серцево-судинного ризику й летальності. Відповідно терапевтична стратегія має включати оптимальні способи модифікації стилю життя; зниження артеріального тиску до цільового рівня і лікування коморбідних станів; зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності відповідно до профілю ризику: > 50 % і < 70 мг/дл (1,4 ммоль/л) у пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком і > 50 % і < 100 мг/дл (1,8 ммоль/л) у пацієнтів з високим ризиком; зниження вмісту глюкози в сироватці натще < 126 мг/дл (7 ммоль/л) або глікованого гемоглобіну < 7 % (53 ммоль/моль); підтримання рівня сечової кислоти < 6,5 мг/дл (0,387 ммоль/л), у пацієнтів з подагрою — нижче за 6 мг/дл (0,357 ммоль/л). Отже, за результатами досліджень встановлено причинно-наслідковий зв'язок між ІР і сироватковим рівнем сечової кислоти в пацієнтів з МС. Стратегія ведення пацієнтів з МС повинна включати скринінг і корекцію АГ, вуглеводного пуринового обміну, дисліпідемії, запобігання розвитку кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: метаболічний синдром; інсулінорезистентність; гіперурикемія; дисліпідемія; артеріальна гіпертензія

Вступ

Протягом останнього десятиріччя в літературі активно висвітлюється роль факторів, асоційованих з розвитком кардіоваскулярних захворювань, а саме ожиріння, куріння, дисліпідемії, сімейного анамнезу розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у молодому віці. Метаболічний синдром (МС) — це група взаємопов'язаних

метаболічних порушень, таких як підвищений артеріальний тиск (АТ), центральне ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія з високим рівнем тригліцеридів (ТГ) і/або низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), артеріальна гіпертензія (АГ) і гіперглікемія натще. За наявності будь-яких трьох із цих п'яти ознак діагностується МС [1].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кітура Євдокія Михайлівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: fmedicine1997@gmail.com, yevdokia2@gmail.com; тел.: +380(66)2766542

For correspondence: Yevdokia Kitura, PhD, Associate Professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: fmedicine1997@gmail.com, yevdokia2@gmail.com; phone: +380(66)2766542

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

Основними механізмами, що свідчать про метаболічний розлад і сприяють його розвитку, є інсуліно-резистентність і велика кількість циркулюючих вільних жирних кислот [2]. Перший може мати генетичне походження або бути викликаний віковими змінами, а другий часто пов'язаний з ожирінням або принаймні збільшеною окружністю талії (ОТ) через малорухливий спосіб життя. Усе це провокує розвиток гіперінсулінемії (ГІ), яка призводить до нечутливості тканин до інсуліну, підвищення вмісту тригліцеридів, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, розвитку АГ і, врешті-решт, ішемічної хвороби серця (ІХС), що за відсутності лікування може закінчитися фатально для пацієнта.

Концепція кардіометаболічного ризику акцентує увагу на прогностичному значенні МС із провідним патогенетичним значенням ІР. У свою чергу, тканинна ІР часто поєднується з іншими відхиленнями, до яких належать порушення метаболізму сечової кислоти, зміни в системі гемостазу, ендотеліальна дисфункція, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ), недостатнє зниження артеріального тиску (АТ) у нічний час [3]. ІР, як первинна (генетично обумовлена), так і вторинна (виникає на тлі ожиріння), у даний час відіграє все більш значну роль у розвитку МС, оскільки безпосередньо викликає появу інших факторів ризику. Вважається, що посилення МС у хворих з ГІ обумовлене здатністю інсуліну уповільнювати кліренс сечової кислоти в проксимальних каналцях нирок. Цей механізм розглядається як одне з можливих пояснень розвитку ГІ і подагри за наявності компонентів МС.

Поширеність ГІ та МС у пацієнтів з гіперурикемією (ГУ) та подагрою значно вища, ніж у загальній популяції. ГІ спостерігається в 95 % осіб з подагрою і в 76 % — з МС [4].

Згідно із сучасними уявленнями, важливу роль у патогенезі МС і коморбідних захворювань, зокрема подагри, відіграє вісцеральна жирова тканина як самостійний ендокринний орган. Адипоцити синтезують велику кількість біологічно активних речовин, до яких зараховують лептин, вільні жирні кислоти, інсуліноподібний фактор росту 1-го типу, ангіотензиноген, ангіотензин, інтерлейкіни, естрогени тощо [5]. Відзначено, що у хворих на ожиріння відбувається підвищення рівня лептину, який, за різними даними, може у 2–7 разів перевищувати норму. Лептин має подібну до інсуліну дію на гіпоталамус і нирки, що призводить до збільшення активності симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), індукує окиснювальний стрес в ендотеліоцитах, стимулює міграцію та проліферацію макрофагів [6], ініціює кальцифікацію судинної стінки і прискорює тромбоутворення [7, 8].

Гіперурикемія тісно пов'язана з ІР і порушенням метаболізму глюкози. У декількох дослідженнях повідомлялося, що високий рівень сечової кислоти справляє негативний вплив на бета-клітини острівців підшлункової залози й регуляцію глюкози [9, 10], а алопуринол знижує рівень сечової кислоти і покращує резистентність до інсуліну й системне запалення при безсимптомній гіперурикемії [11].

ІР, спричинена гіперурикемією, пов'язана зі зниженням рівня ендотеліального NO, який є ключовим регулятором чутливості периферичних тканин до інсуліну. Оскільки NO призводить до збільшення кровотоку й посилення поглинання глюкози клітинами, ГУ може індукувати резистентність до інсуліну й апоптоз бета-клітин підшлункової залози. ГУ також поєднується з низкою інших патологічних станів: ендотеліальною дисфункцією, уповільненням окиснювального метаболізму, адгезією тромбоцитів, порушенням реології крові й агрегацією тромбоцитів [12].

Епідеміологічні дослідження продемонстрували тісний взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти в сироватці крові та наявністю МС і деякими його компонентами як у дітей і підлітків, так і в дорослих. У деяких дослідженнях відзначено сильний зв'язок між ГУ та атеросклерозом сонної артерії серед дітей з ожирінням, високим АТ і метаболічними порушеннями внаслідок здатності інсуліну активувати не лише інсулінові, але й адренергічні рецептори [13]. Відзначено також тісний кореляційний зв'язок між гіперурикемією та окремими компонентами МС: гіпертригліцеридемією та збільшенням окружності талії [14]. Результати іншого дослідження показали, що підвищення рівня сечової кислоти пов'язане з компонентами МС, такими як гіпертригліцеридемія, резистентність до інсуліну, підвищений АТ і низький рівень ХС ЛПВЩ, але зв'язок між сечовою кислотою та гіпертригліцеридемією був найсильнішим і найстабільнішим [15].

Гіперурикемія, як компонент МС, у пацієнтів є предиктором кардіоваскулярної смерті, розвитку цукрового діабету (ЦД), АГ і нефролітіазу. Результати багатьох досліджень показали зв'язок між підвищеним рівнем сечової кислоти і розвитком порушень вуглеводного обміну, а саме предіабету і ЦД 2-го типу [16]. У дослідженні NHANES III показано, що імовірність розвитку ЦД 2-го типу в пацієнтів з подагрою втричі більша, ніж у решти популяції [17]. Особливо підкреслюється зв'язок безсимптомної гіперурикемії з розвитком ЦД 2-го типу в жінок 50–60 років помірного і високого серцево-судинного ризику [18].

Дані про поширеність МС у хворих на подагру різняться — від 25–60 до 90 %. У 2002 році Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) запропонувала розглядати ГУ як один з основних критеріїв МС разом з абдомінальним типом ожиріння (83 %), дисліпідемією (89 %), АГ (62 %) і порушенням вуглеводного обміну (ГІ в 51 % і розвиток ЦД 2-го типу у 22 % пацієнтів) [19]. Разом з тим метаболічні розлади є фактором ризику ГУ, вона тісно пов'язана із ЦД, ожирінням, коронарним захворюванням, АГ. За результатами дослідження NHANES, що включало 5707 учасників віком від 20 років і старше, серед осіб з подагрою АГ було діагностовано в 74 % пацієнтів, хронічну хворобу нирок (ХХН) — у 71 %, ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) — у 53 %, ЦД 2-го типу — у 24 %. Ці показники були вищі, ніж у групі з нормальним рівнем сечової кислоти [20].

ГУ може сприяти розвитку й прогресуванню ІХС, індукуючи продукцію NO, викликає окиснювальний стрес, сприяє запаленню і, сприяючи модифікації окис-

нення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), стимулює проліферацію гладком'язових волокон і зменшує продукцію адипонектину [21].

АГ — одна зі складових МС, виникнення АГ патогенетично тісно пов'язане з іншими його симптомами (ІР, порушення вуглеводного обміну, ожиріння) [22]. Дані епідеміологічних досліджень також підтверджують причинний зв'язок між ГУ та АГ [23]. У рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів (ESC) і Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) 2018 р. уперше в перелік факторів серцево-судинного ризику внесено рівень сечової кислоти ≥ 360 мкмоль/л у жінок і ≥ 420 мкмоль/л у чоловіків [24].

Клінічний випадок

Наводимо історію хвороби пацієнта А. віком 41 рік, який перебував на стаціонарному лікуванні в обласному ревматологічному центрі в березні 2023 р. На момент звернення — скарги на постійний біль у гомілково-стопних, ліктьових, колінних суглобах, підвищення АТ до 200/120 мм рт.ст.

Анамнез хвороби. У 2017 р. виявлено підвищення АТ до 170/100 мм рт.ст., проте гіпотензивні препарати регулярно не приймав. 2018 р. — гострий подагричний артрит першого плесно-фалангового суглоба стоп, відзначає 2–3 загострення на рік, напади самостійно знімав дексаметазоном. Спадковість обтяжена: АГ в матері й сестри.

Об'єктивно: гіперстенічної тілобудови, маса тіла — 106 кг, зріст — 176 см, ОТ — 120 см, ІМТ — 34,2 кг/м², деформація колінних суглобів. У легенях — везикулярне дихання. АТ — 170/120 мм рт.ст. Серце — ліва межа серця по середньоключичній лінії, права — по парастернальній лінії. Тони серця ослаблені, акцент другого тону і систолічний шум над аортою, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 82 за 1 хв. Печінка виступає на 3 см нижче від реберної дуги.

Результати обстеження: загальний аналіз крові: лейкоцити — $7,8 \cdot 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 28 мм/год; аналіз сечі без змін. Виявлено гіперхолестеринемію: загальний холестерин (ЗХС) — 9,53 ммоль/л, ЛПНЩ — 6,04 ммоль/л, ЛПВЩ — 0,98 ммоль/л, тригліцериди — 2,37 ммоль/л; білок загальний — 80 г/л, креатинін — 105,3 мкмоль/л, сечовина — 8,2 ммоль/л, сечова кислота — 680 мкмоль/л. Тест на мікроальбумінурію (МАУ) — 80 мг/добу. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахована за формулою MDRD, становила 65,5 мл/хв/1,73 м². Загальний білірубін — 17,6 ммоль/л, прямий — 4,0 ммоль/л, непрямий — 13,6 ммоль/л; АСТ — 53 од/л, АЛТ — 64 од/л. Глікемія натще — 8,43 ммоль/л, постпрандіальна глікемія — 9,2 ммоль/л, глікований гемоглобін (HbA1c) — 8,2 %.

ЕКГ: синусовий ритм, ЧСС — 70/хв, блокада передньої лівої гілки пучка Гіса, зниження процесів реполяризації в задній верхівково-боковій ділянці міокарда лівого шлуночка (ЛШ), гіпертрофія ЛШ з навантаженням на нього.

Ехокардіографія: помірна гіпертрофія міокарда ЛШ, товщина міжшлуночкової перегородки — 13 мм, товщина задньої стінки лівого шлуночка — 12 мм, фракція викиду — 65 %. Ознаки атеросклерозу аорти. Діастолічна дисфункція І ст.

Рентгенографія органів грудної клітки: легеневі поля без вогнищевих та інфільтративних змін. Збільшення розмірів лівих відділів серця.

Рентгенографія лівого ліктьового суглоба — ознаки остеоартриту І ст., лівого гомілковостопного суглоба — ознаки остеоартриту І ст.

УЗД органів черевної порожнини: гепатомегалія з посиленням структури печінки, незначне посилення паренхіми нирок.

За даними добового моніторингу АТ: максимальний систолічний АТ — 198 мм рт.ст., мінімальний систолічний АТ — 145 мм рт.ст., максимальний діастолічний АТ — 142 мм рт.ст., мінімальний діастолічний АТ — 106 мм рт.ст., середній діастолічний АТ — 103 мм рт.ст., середній систолічний АТ — 178 мм рт.ст. Варіабельність систолічного АТ нормальна. За ступенем нічного зниження систолічного АТ пацієнт належить до категорії non-dipper.

При проведенні добового моніторингу ЕКГ за період спостереження реєструється синусовий ритм із середньою частотою 75 уд/хв, мінімальна ЧСС — 56 уд/хв, максимальна ЧСС — 131 уд/хв, 69 поодиноких суправентрикулярних екстрасистол. Епізоди депресії ST не виявлені.

За даними додаткових обстежень у пацієнта встановлено ожиріння II ступеня за абдомінальним типом, у нього знижена ШКФ, наявна МАУ, виявлено певні порушення ліпідного спектра (підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ, зниження ХС ЛПВЩ). На ЕКГ є ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ, блокада передньої гілки пучка Гіса, що відображає структурні зміни в міокарді.

Отже, у даного пацієнта наявні всі ознаки МС (абдомінальне ожиріння, АГ, гіперліпідемія, ЦД 2-го типу, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ХС ЛПВЩ $< 1,3$ ммоль/л, а також жирова хвороба печінки).

Поєднання тяжкої АГ з ХХН, ЦД 2-го типу відносить даного пацієнта до групи дуже високого коронарного ризику; індивідуальний ризик за таблицею SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) становив понад 10 %.

Клінічний діагноз: подагра, подагричний артрит, хронічний перебіг з ураженням гомілковостопних суглобів, колінних, ліктьових суглобів, Rtg-стадія І. Ожиріння II ст. Метаболічний синдром. Дисліпідемія. Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня, II стадія, ризик 4 (дуже високий). Гіпертензивне серце, гіпертрофія лівого шлуночка, СН І ст. ХХН II ст. Цукровий діабет 2-го типу, уперше діагностований. Жирова хвороба печінки. Неалкогольний стеатогепатит з вираженим ступенем активності.

Обговорення

В оновлених рекомендаціях EULAR (2017) щодо діагностики й лікування подагри порушення функції нирок, ІХС, серцева недостатність, інсульт, захворювання периферичних артерій, ожиріння, гіперліпідемія, АГ, ЦД і куріння зараховані до її коморбідних станів [25].

Терапевтична тактика ведення пацієнта повинна включати модифікацію способу життя, зниження АТ до цільового рівня й ефективне лікування інших факторів ризику для зменшення резидуального кардіоваскулярного ризику.

Відповідно пацієнту надано всі необхідні рекомендації щодо модифікації стилю життя: дієта з обмеженням продуктів, що містять фруктозу, з надмірним вмістом пуринів, обмежити сіль до 5 г на добу; помірні фізичні навантаження: ходьба по 40 хв 4 рази в тиждень. Для корекції гіперурикемії призначено фебуксостат 40 мг з поступовим збільшенням дози до 80 мг після їди постійно. Для корекції глікемії — метформін 500 мг по 1 таблетці двічі на день з титрацією дози до 2000 мг постійно. Для зниження АТ з досягненням цільового рівня 130/80 мм рт.ст. призначена комбінована антигіпертензивна терапія — валсартан і амлодипін (160/5 мг/добу), для корекції дисліпидемії — розувастатин 20 мг/добу з досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л.

Через 16 тижнів стан пацієнта задовільний. Відзначається зниження маси тіла на 8 кг, АТ при самостійному контролі — на рівні 120–130/75–80 мм рт.ст., рівень глікемії натще становив 5,1 ммоль/л, HbA1c — 6,5 %, концентрація сечової кислоти — 340 мкмоль/л. Знизилася показники ліпідограми: ЗХС — 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ — 2,0 ммоль/л, ТГ — 1,8 ммоль/л. ШКФ за MDRD становила 70 мл/хв/1,73 м².

Пацієнту рекомендовано продовжити терапію (валодип 160/10 мг/добу, розувастатин 20 мг/добу, фебуксостат 80 мг/добу, метформін 2000 мг/добу). Отже, даний клінічний приклад демонструє можливість ефективного контролю рівня АТ, ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну в пацієнтів із МС в амбулаторних умовах.

Ведення пацієнтів з метаболічним синдромом. Метою є максимальне зниження загального серцево-судинного ризику й летальності. Основна ідея створення концепції МС полягає у виділенні популяції пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, у яких проведення профілактичних заходів, що включають модифікацію способу життя, і застосування адекватних лікарських засобів може значимо вплинути на основні показники здоров'я. Виділення пацієнтів з МС має також велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є оборотним, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зникнення або принаймні зменшення вираженості основних його проявів, з іншого — він передуює виникненню такої патології, як ЦД 2-го типу й атеросклероз, що нерозривно пов'язано з підвищенням смертності в популяції.

Терапевтична стратегія має включати: оптимальні методи модифікації способу життя, зниження АТ до цільового рівня. Рівень ХС ЛПНЩ слід знижувати відповідно до профілю ризику: > 50 % і < 70 мг/дл (1,4 ммоль/л) при АГ і ССЗ, ХХН, ЦД або без ССЗ і дуже високого ризику; > 50 % і < 100 мг/дл (1,8 ммоль/л) у пацієнтів із високим ризиком. Слід знизити вміст глюкози в сироватці натще < 7,0 ммоль/л або HbA1c < 7 %. У хворих на ССЗ доцільно розглянути антигитромбоцитарну терапію (лише як вторинну профілактику). Первинними повинні бути заходи, спрямовані на зменшення маси тіла і нормалізацію метаболічних порушень.

Важливою складовою програми зі зменшення маси тіла є підвищення фізичної активності. Фізичні тренування сприяють зменшенню маси тіла за рахунок безпосередніх енергетичних витрат і підтриманню бажаної маси тіла.

Антигіпертензивна терапія. Проблема вибору антигіпертензивного препарату в пацієнта з МС у поєднанні з гіперурикемією і/або подагрою є дуже складною. Важливе значення має метаболічна безпека препаратів, що використовуються в терапії АГ, ІХС, серцевої недостатності. Препарати, які мають метаболічну нейтральність і не викликають ліпідних порушень та ІР, можуть наперед вважатися такими, що не викликають ГУ. Антигіпертензивними препаратами першого вибору для лікування АГ у хворих з МС і ГУ є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) і блокатори кальцієвих каналів (БКК), для яких доведені метаболічна нейтральність і органопротективна дія, позитивний вплив на вуглеводний, ліпідний обмін і функцію ендотелію [26].

Інгібітори АПФ розглядаються як основні антигіпертензивні засоби у випадку ІР і МС. Препарати цього класу мають найбільші переваги для пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема з нефропатією. Представники III класу іАПФ (гідрофільні ліки) практично не впливають на пуриновий обмін, водночас є відомістю про здатність окремих представників цього класу знижувати ГУ в крові, що обумовлена діуретичною терапією (каптоприл, лізиноприл, раміприл). Також слід відзначити, що в деяких хворих на подагру іАПФ підвищують частоту побічних ефектів алопуринолу (в першу чергу лейкопенії), погано поєднуються з протидіабетичними засобами.

Блокатори рецепторів ангіотензину II унаслідок ефективного пригнічення РААС мають такі самі гемодинамічні й метаболічні властивості, як інгібітори АПФ. У метааналізі, у який було включено дані понад 143 тис. пацієнтів, показано, що БРА II за здатністю знижувати ризик розвитку ЦД перевищують іАПФ. Встановлено, що БРА II на 43 % знижують ризик розвитку або прогресування ЦД [27]. У дослідженні MARVAL доведено, що застосування валсартану вже через 24 тижні сприяло поверненню кожного третього пацієнта до нормоальбумінурії [28]. Більше того, у дослідженні KVT доведено, що валсартан уповільнює прогресування ХХН і зменшує необхідність у проведенні замісної ниркової терапії на 42,5 % [29].

Крім того, деякі БРА II, наприклад лозартан, мають здатність позитивно впливати на пуриновий обмін, який при МС нерідко порушений. Так, в одному з досліджень продемонстровано, що перехід пацієнтів з комбінації блокаторів рецепторів ангіотензину II з тіазидним або тіазидоподібним діуретиком на комбінацію лозартану з гідрохлортіазидом супроводжується вірогідним зменшенням сироваткової концентрації сечової кислоти у хворих на АГ. Важливим є той факт, що зниження рівня сечової кислоти під впливом лозартану супроводжується поліпшенням прогнозу, що було продемонстровано в пацієнтів з діабетичною нефропатією [30].

Безсумнівною перевагою блокаторів кальцієвих каналів є метаболічна нейтральність, їх застосування не чинить впливу на обмін ліпідів і вуглеводів, а дигідропіридинові похідні третього покоління (амлодипін, лерканідипін, лацидипін тощо) сприяють поліпшенню чутливості тканин до інсуліну, що визначає доцільність їх використання при ІР і МС з ГУ [31]. Важливі також кар-

діо- і ренопротекторні ефекти БКК тривалої дії. У дослідженні антигіпертензивної ефективності двох лікарських форм амлодипіну у хворих з АГ продемонстровано статистично значиме зниження рівня сечової кислоти [32].

У хворих на подагру, які страждають від АГ, необхідно брати до уваги взаємозв'язок складних метаболічних процесів, щоб не збільшити ризик терапевтично індукованої подагри. Зростання вмісту сечової кислоти в сироватці крові з розвитком суглобової подагри — добре відоме небажане явище, що виникає при застосуванні як тiazидних, так і петльових діуретиків [33]. Разом з тим доведено, що торасемід значно меншою мірою, ніж фуросемід і тiazидні діуретики, пригнічує функцію та екскрецію сечової кислоти і не настільки істотно сприяє наростанню урикемії.

Зважаючи на те, що в розвитку метаболічного синдрому основну роль відіграють активація симпатичної нервової системи, ІР, ПІ, а також наявність виражених метаболічних порушень, одним із класів рекомендованих гіпотензивних препаратів є препарати центральної дії, зокрема моксонідин, який приводить до нормалізації рівня глюкози в крові, зниження ІР, позитивно впливає на показники ліпідного обміну.

Блокатори α_1 -адренергічних рецепторів серед усіх антигіпертензивних засобів мають найбільш сприятливий метаболічний профіль. Під їх впливом збільшується чутливість тканин до інсуліну і значно покращується ліпідний обмін, знижується рівень ЗХС, ТГ, підвищується вміст у плазмі ХС ЛПВЩ. У комбінації з іншими антигіпертензивними засобами препарат цієї групи доксазозин може успішно застосовуватись для лікування хворих із МС і/або ожирінням і ГУ.

Корекція вуглеводного обміну. Метформін — оптимальний засіб першої лінії для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Метформін застосовують для зниження ризику розвитку або затримки початку ЦД 2-го типу в дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла з порушенням толерантності до глюкози, і/або порушенням глікемії натще, і/або підвищеним рівнем HbA_{1c}, які мають високий ризик розвитку явного (маніфестного) ЦД 2-го типу [34].

Корекція дисліпідемії. Статини є препаратами вибору для лікування дисліпідемії у хворих на МС. Рішення про медикаментозне лікування дисліпідемії базується як на даних визначення рівня ліпідів після дотримання гіполіпідемічної дієти протягом не менше ніж 3–6 місяців, так і на результатах визначення сумарного ступеня ризику розвитку атеросклерозу. Хворим на ЦД при супутній ІХС терапію статинами слід призначати незалежно від вихідного ХС ЛПНЩ, орієнтуючись на досягнення цільового показника < 1,4–1,8 ммоль/л. У пацієнтів, які мають високий (або дуже високий) кардіоваскулярний ризик, з гіпертригліцеридемією між 1,5 і 5,6 ммоль/л, незважаючи на лікування статинами, слід розглянути поєднання терапії статинами з поліненасиченими жирними кислотами. У деяких клінічних ситуаціях доцільно розглянути можливість комбінованої терапії з додаванням езетимібу, нікотинової кислоти або фібрatów. Необхідно призначати статини в максимально рекомендованих або максимально переносимих дозах для досягнення цільових рівнів

ХС. Комбінація фенофібрату зі статинами розглядається як ефективна й відносно безпечна терапія для лікування атерогенної дисліпідемії [35].

Уратознижувальна терапія. У випадку клінічно маніфестованої ГУ, тобто за наявності подагри, пацієнтам показаний прийом інгібіторів ксантинооксидази (алопуринол, фебуксостат), що належать до препаратів першої лінії. Дія цих засобів направлена на зменшення синтезу сечової кислоти, цільовий рівень якої на тлі терапії становить менше за 360 мкмоль/л [41]. Невизначеним залишається питання корекції безсимптомної ГУ, для якої відсутні показання до застосування інгібіторів ксантинооксидази, в пацієнтів з АГ.

Отже, за результатами досліджень встановлено причинно-наслідковий зв'язок між ІР і сироватковим рівнем сечової кислоти в пацієнтів із МС. Стратегія ведення пацієнтів із МС повинна включати скринінг і корекцію АГ, вуглеводного, пуринового обміну, дисліпідемії, запобігання розвитку кардіоваскулярних подій.

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

Інформація про фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № 0118U004461.

Внесок авторів. *Ждан В.М.* — автор ідеї статті, загальне керівництво; *Кітура Є.М.* — консультація пацієнта, систематизація клінічного матеріалу, робота з текстом; *Бабаніна М.Ю., Кир'ян О.А.* — огляд сучасної літератури, робота з текстом; *Волченко Г.В.* — рецензування, робота з текстом; *Ткаченко М.В.* — переклад, робота з текстом; *Іваницький І.В., Лебідь Г.В.* — робота з текстом.

Список літератури

1. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. *Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jan 12. 23(2). 786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.
2. Brown A.E., Walker M. *Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. Curr. Cardiol. Rep.* 2016 Aug. 18(8). 75. doi: 10.1007/s11886-016-0755-4. PMID: 27312935; PMCID: PMC4911377.
3. Adhikary D., Barman S., Ranjan R., Stone H. *A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. Cureus.* 2022 Oct 10. 14(10). e30119. doi: 10.7759/cureus.30119. PMID: 36381818; PMCID: PMC9644238.
4. McCormick N., O'Connor M.J., Yokose C., Merriman T.R., Mount D.B., Leong A., Choi H.K. *Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. Arthritis. Rheumatol.* 2021 Nov. 73(11). 2096–2104. doi: 10.1002/art.41779. Epub 2021 Sep 26. PMID: 33982892; PMCID: PMC8568618.
5. Blaszczak A.M., Jalilvand A., Hsueh W.A. *Adipocytes, Innate Immunity and Obesity: A Mini-Review. Front Immunol.* 2021 Jun 24. 12. 650768. doi: 10.3389/fimmu.2021.650768. PMID: 34248937; PMCID: PMC8264354.

6. Zeng R., Xu C.H., Xu Y.N. et al. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014 Nov. 58(8). 817-23. doi: 10.1590/0004-2730000003390.
7. Didushko O.M., Herych P.R., Cherniavska I.V., Yatsyshyn R.I., Pankiv V.I. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology.* 2018. 3(65). 59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
8. Zhdan V., Tkachenko M., Babanina M., Kitura Y., Volchenko G. Adipocytokines in rheumatoid arthritis: latent relationship between inflammation and cardiometabolic comorbidities. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2021. 21(1). 165-171. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.165>.
9. Wu Y.T., He H., Wang X., Zhang M., An Z.M., Huang H.J. Serum Uric Acid and Islet β -cell Function in Patients with Pre-diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018 Jan. 49(1). 69-73. Chinese. PMID: 29737093.
10. Tang W., Fu Q., Zhang Q., Sun M., Gao Y., Liu X., Qian L., Shan S., Yang T. The association between serum uric acid and residual β -cell function in type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2014. 2014. 709691. doi: 10.1155/2014/709691. Epub 2014 May 26. PMID: 24971368; PMID: PMC4058242.
11. Takir M., Kostek O., Ozkok A., Elcioglu O.C., Bakan A., Ereke A., Mutlu H.H. et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J. Investig. Med.* 2015 Dec. 63(8). 924-9. doi: 10.1097/JIM.000000000000242. PMID: 26571421.
12. Shayenko Z., Akimov O., Neporada K., Ligonenko O., Spivak M. The influence of nanodispersed cerium oxide on the development of oxidative stress and the production of nitric oxide in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(3). 183-187. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1269>.
13. Raya-Cano E., Vaquero-Abellán M., Molina-Luque R., De Pedro-Jiménez D., Molina-Recio G., Romero-Saldaña M. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022 Nov 1. 12(1). 18412. doi: 10.1038/s41598-022-22025-2. PMID: 36319728; PMID: PMC9626571.
14. Zhao Q., Zhang M., Chu Y., Ban B. Association between serum uric acid and triglyceride-glucose index in children and adolescents with short stature. *Sci. Rep.* 2023 Aug 21. 13(1). 13594. doi: 10.1038/s41598-023-40972-2. PMID: 37604856; PMID: PMC10442343.
15. Norvik J.V., Storhaug H.M., Ytrehus K., Jenssen T.G., Zytkova S.N., Eriksen B.O., Solbu M.D. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016 May 10. 16. 85. doi: 10.1186/s12872-016-0265-8. PMID: 27165776; PMID: PMC4862215.
16. Katsiki N., Dimitriadis G.D., Mikhailidis D.P. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2021. 27(16). 1941-1951. doi: 10.2174/1381612827666210104124320. PMID: 33397230.
17. Shani M., Vinker S., Dinour D., Leiba M., Twig G., Holtzman Are Associated with an Increased Risk of Diabetes in Lean, Normoglycemic Healthy Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Oct. 101(10). 3772-8. doi: 10.1210/jc.2016-2107.
18. Tarasenko K.V., Gromova A.M., Pikul K.V., Lysenko R.B., Nesterenko L.A. Pathogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiad. Lek.* 2018. 71(4). 801-806. PMID: 30099414.
19. Skoczyńska M., Chowanec M., Szymczak A., Langner-Hetmańczyk A., Maciążek-Chyra B., Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia.* 2020. 58(5). 312-323. doi: 10.5114/reum.2020.100140. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33227090; PMID: PMC7667948.
20. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun. 71(6). 991-999. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30618180; PMID: PMC6536335.
21. Katsiki N., Mantzoros C., Mikhailidis D.P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017 Aug. 28(4). 347-354. doi: 10.1097/MOL.0000000000000431. PMID: 28463859.
22. Repchuk Y., Sydorchuk L.P., Sydorchuk A.R., Fedonyuk L.Y., Kamyshnyi O., Korovenkova O., Plehutsa I.M. et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T > C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratisl. Lek. Listy.* 2021. 122(10). 715-720. doi: 10.4149/BLL_2021_114. PMID: 34570572.
23. Bezerra T.T.D., Bezerra L.S., Santos-Veloso M.A.O., Lord-sleem A.B.M.D.S., Lima S.G. Association between hyperuricemia and hypertension: a case-control study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1992. 2021 Jun. 67(6). 828-832. doi: 10.1590/1806-9282.20210021. PMID: 34709325.
24. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1. 39(33). 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2019 Feb 1. 40(5). 475. PMID: 30165516.
25. Russell M.D., Rutherford A.I., Ellis B., Norton S., Douiri A., Gulliford M.C., Cope A.P., Galloway J.B. Management of gout following 2016/2017 European (EULAR) and British (BSR) guidelines: An interrupted time-series analysis in the United Kingdom. *Lancet Reg. Health Eur.* 2022 May 25. 18. 100416. doi: 10.1016/j.lanpe.2022.100416. PMID: 35814340; PMID: PMC9257653.
26. Sanchez-Lozada L.G., Rodriguez-Iturbe B., Kelley E.E., Nakagawa T., Madero M., Feig D.I. et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am. J. Hypertens.* 2020 Jul 18. 33(7). 583-594. doi: 10.1093/ajh/hpaa044. Erratum in: *Am. J. Hypertens.* 2020 Dec 31. 33(12). 1150. PMID: 32179896; PMID: PMC7368167.
27. Bjornstad P., Laffel L., Lynch J., El Ghormli L., Weinstein R.S., Tollefsen S.E., Nadeau K.J.; TODAY Study Group. Elevated Serum Uric Acid Is Associated With Greater Risk for Hypertension and Diabetic Kidney Diseases in Obese Adolescents With Type 2 Diabetes: An Observational Analysis From the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care.* 2019 Jun. 42(6). 1120-1128. doi: 10.2337/dc18-2147. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967435; PMID: PMC6609951.
28. Viberti G., Wheelton N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002 Aug 6. 106(6). 672-8. doi: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a. PMID: 12163426.
29. Yasuda T., Endoh M., Suzuki D., Yoshimura A., Ideura T., Tamura K. et al.; KVT Study Group. Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertens. Res.* 2013 Mar. 36(3). 240-6. doi: 10.1038/hr.2012.183. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23154591.

30. Rubio-Guerra A.F., Ana K.G., Cesar I.E., Juan A.S., Montserrat B.D. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017 Feb. 11(2). 57-62. doi: 10.1177/1753944716678538.
31. Babinets L.S., Levchuk R.D., Halabitska I.M., Kryskiv O.I. Effectiveness of lisinopril and amlodipine combination at hypertension with comorbidity of arteriosclerosis obliterans in general practice. *Wiad. Lek.* 2022. 75(10). 2407-2411. doi: 10.36740/WLek202210116.
32. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension.* 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
33. Evans P.L., Prior J.A., Belcher J., Mallen C.D., Hay C.A., Roddy E. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis. Res. Ther.* 2018 Jul 5. 20(1). 136. doi: 10.1186/s13075-018-1612-1. PMID: 29976236; PMCID: PMC6034249.
34. Dutta S., Shah R.B., Singhal S., Dutta S.B., Bansal S., Sinha S., Haque M. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023 Jun 26. 17. 1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373. PMID: 37397787; PMCID: PMC10312383.
35. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 1. 41(1). 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
36. Tkachenko M.V., Babanina M.Yu., Volchenko H.V., Kitura Ye.M., Kyryan O.A. Modern view on anti-inflammatory and urate-lowering therapy for gout. *Aktualni problemy suchasnoi medytyny: Visnyk Ukrainkoï medychnoi stomatolohichnoi akademii.* 2023. 23(3). 217-224. (In Ukrainian). doi: 10.31718/2077-1096.23.3.217.

Отримано/Received 31.10.2023

Рецензовано/Revised 28.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

V.M. Zhdan, MD, PhD, Professor, Rector of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vyacheslav.zhdan@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4633-5477>
 Yevdokia Kitura, PhD, Associate Professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: fmedicine1997@gmail.com, yevdokia2@gmail.com; phone: +380(66)2766542; <https://orcid.org/0000-0002-2636-4596>
 M.Yu. Babanina, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maryna.babanina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454>
 H.V. Volchenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0151-3660>
 M.V. Tkachenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maksym.tkachenko@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0253-8686>
 O.A. Kyryan, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: helkirjan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208>
 I.V. Ivanitsky, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ivivanitsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0583-2303>
 V.G. Lebid, Assistant at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: lebed_vg@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9382-2772>

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 is a fragment of the research work "Features of the course, prognosis and treatment of comorbid conditions in diseases of internal organs taking into account genetic, age and gender aspects", № 0118U004461.

Authors' contribution. V.M. Zhdan — author of the idea of the article, general management; Ye.M. Kitura — patient consultation, systematization of clinical material, work with the text; M.Yu. Babanina, O.A. Kyryan — review of modern literature, work with the text; H.V. Volchenko — reviewing, working with the text; M.V. Tkachenko — translation, work with the text; I.V. Ivanitsky, V.G. Lebid — work with text.

V.M. Zhdan, Ye.M. Kitura, M.Yu. Babanina, H.V. Volchenko, M.V. Tkachenko, O.A. Kyryan, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebid
 Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Metabolic syndrome and hyperuricemia: features of patient management (clinical case)

Abstract. Metabolic syndrome (MS) is a group of interrelated metabolic disorders such as high blood pressure, central obesity, insulin resistance (IR), dyslipidemia. The main mechanisms that indicate a metabolic disorder and contribute to its development are IR and a large amount of circulating free fatty acids. In turn, tissue IR is often combined with other abnormalities including disorders of uric acid metabolism, changes in the hemostasis system, endothelial dysfunction, increased levels of C-reactive protein. At the same time, metabolic disorders are a risk factor for hyperuricemia. MS occurs in 25–60 to 90 % of all gout patients. About 50 % of patients with hyperuricemia have symptoms of MS. Hyperuricemia as a component of MS is a predictor of cardiovascular mortality, development of diabetes mellitus, hypertension and nephrolithiasis. Hyperuricemia is closely related to diabetes, obesity, coronary heart disease, hypertension. On the example of a clinical case, the main components of MS are considered, as well as the issue of the relationship between hyperuricemia, gout and the components of MS. The main idea behind the creation of the MS concept is to select a population of patients at a high cardiovascular risk in whom preventive measures such as lifestyle modification and the use

of adequate drugs can significantly affect the main health indicators. The goal of managing patients with MS is to minimize cardiovascular risk and mortality as much as possible. Accordingly, the therapeutic strategy should include optimal ways to modify the lifestyle; lowering blood pressure to the target level and treating comorbid conditions; reducing low-density lipoprotein cholesterol according to the risk profile: > 50 %, and < 70 mg/dL (1.4 mmol/L) in patients at a very high cardiovascular risk; > 50 %, and < 100 mg/dL (1.8 mmol/L) in high-risk patients; reducing fasting serum glucose < 126 mg/dl (7 mmol/l) or glycated hemoglobin < 7 % (53 mmol/mol); maintaining uric acid level < 6.5 mg/dL (0.387 mmol/L), in patients with gout — below 6 mg/dL (0.357 mmol/L). Thus, according to the results of the research, a causal relationship was found between insulin resistance and serum uric acid levels in patients with metabolic syndrome. The strategy for managing patients with metabolic syndrome should include screening and correction of hypertension, carbohydrate purine metabolism, dyslipidemia, and prevention of cardiovascular events.

Keywords: metabolic syndrome; insulin resistance; hyperuricemia; dyslipidemia; hypertension

Для нотаток



«Аксімед»
завжди
попереду!

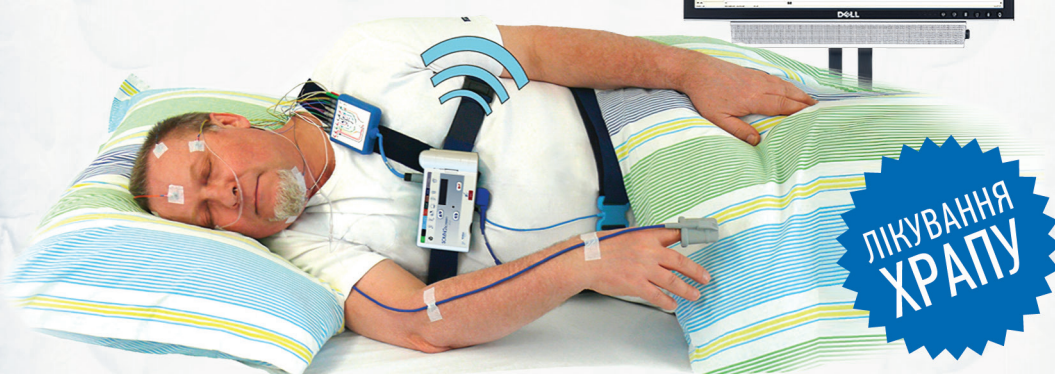
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

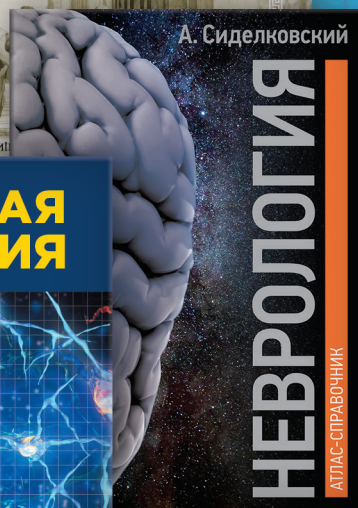
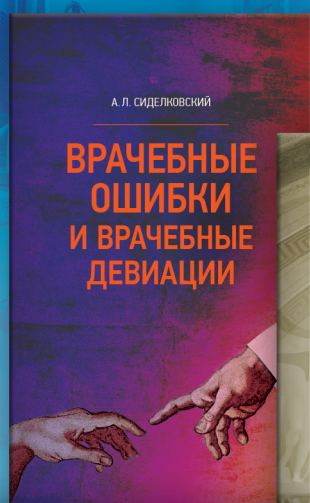


AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ