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

iEJ®
International journal of endocrinology

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

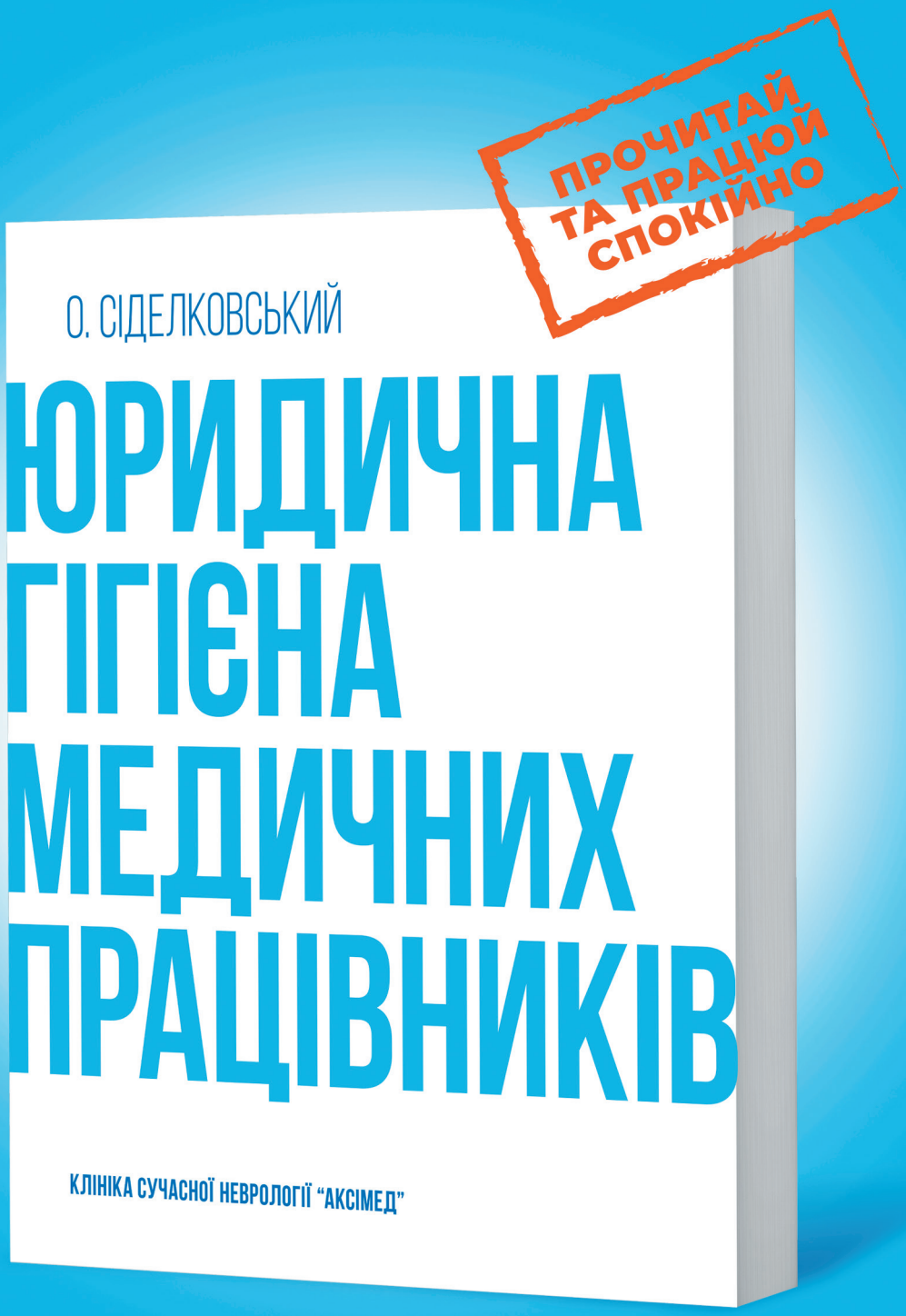
Том 20, № 2, 2024

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 2, 2024

ZASLAVSKY® Publishing house
www.mif-ua.com

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!



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, № 2, 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

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

Open Journal System

Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 20, № 2, 2024

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

Передплатний індекс: 94553

ZASLAVSKY Publishing house

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 21.03.2024 р., протокол № 7

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,77
Тираж 3 000 прим. Зам. 2024-іеj-138.

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 «Ландпресс»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович *(Київ, Україна)*

Заступник головного редактора

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

Відповідальний секретар

Ріпецький 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, № 2, 2024

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

Subscription index: 94553 (in Ukraine)

ZASLAVSKY Publishing house

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» (21.03.2024, Protocol № 7)

In Ukrainian and English

Registration certificate КВ № 19313-9113ПР. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,77
Circulation 3000. Order 2024-iej-138.

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

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

Казаков Ю.М., Муравльова О.В., Настрога Т.В., Кітура О.Є., Шуть С.В.
Оптимізація лікування пацієнтів похилого віку з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією в загальній практиці 6

Дербак М.А., Лізанець Н.В., Ганич О.Т., Машура В.В., Машура Г.Ю., Устич О.В., Ростока Л.М.
Ліпідний обмін у пацієнтів із хронічним гепатитом С, неалкогольною жировою хворобою печінки й ожирінням під впливом лікування 12

Dorota Filipowicz, Ewelina Szczepanek-Parulska, Aniceta A. Mikulska-Sauermann, Marta Karazniewicz-Łada, Franciszek K. Gtowka, Krzysztof Szymanowski, Mariusz Ottarzewski, Lutz Schomburg, Marek Ruchata
Дефіцит йоду і неефективність його добавок у вагітних жінок у Польщі та його вплив на метаболізм щитоподібної залози 19

Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Фармага М.Л., Лещук Я.Л., Гореча М.Ю.
Неалкогольна жирова хвороба печінки: нові додаткові неінвазивні діагностичні маркери та ризики розвитку коморбідних захворювань 29

Кулаєць Н.М.
Особливості перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих із супутніми фібриляцією передсердь та цукровим діабетом 35

Yu.M. Kazakov, O.V. Muravlova, T.V. Nastroga, O.E. Kitura, S.V. Shut
Optimized treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in general practice 6

M.A. Derbak, N.V. Lizanets, O.T. Hanych, V.V. Mashura, H.Y. Mashura, O.V. Ustych, L.M. Rostoka
Lipid metabolism in patients with chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease and obesity under the influence of treatment 12

Dorota Filipowicz, Ewelina Szczepanek-Parulska, Aniceta A. Mikulska-Sauermann, Marta Karazniewicz-Łada, Franciszek K. Gtowka, Krzysztof Szymanowski, Mariusz Ottarzewski, Lutz Schomburg, Marek Ruchata
Iodine deficiency and real-life supplementation ineffectiveness in Polish pregnant women and its impact on thyroid metabolism 19

Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak, M.L. Farmaha, Ya.L. Leshchuk, M.Yu. Horecha
Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases 29

N.M. Kulaiets
The features of heart failure of ischemic origin in patients with concomitant atrial fibrillation and diabetes mellitus 35

Паєнок О.С., Паєнок А.В., Задорожна Б.В., Грицишин Б.Р., Ігнатович С.В.
Вплив патології щитоподібної залози на стан біоелектричної активності головного мозку у вагітних 45

O.S. Paienok, A.V. Paienok, B.V. Zadorozhna, B.R. Hrytsyshyn, S.V. Ihnatovych
The influence of thyroid disorders on the state of brain's bioelectrical activity in pregnant women 45

Огляд

Review

Бенца Т.М.
Неалкогольна жирова хвороба печінки, пов'язана з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, та дисбіоз кишечника 50

T.M. Bentsa
Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and type 2 diabetes and gut dysbiosis 50

Камишна І., Павлович Л., Паньків В., Ходоровська А., Білоус О., Камишний О.
Молекулярні основи нейрореабілітації та їх модуляція тиреоїдними гормонами 56

I. Kamyshna, L. Pavlovych, V. Pankiv, A. Khodorovska, O. Bilous, O. Kamyshnyi
The molecular fundamentals of neurorehabilitation and their modulation by thyroid hormones 56

Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Гоцко М.Є., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О.
Метаболічний синдром, дисомнії та мелатонін 63

V.O. Serhiyenko, V.B. Sehin, M.E. Hotsko, L.M. Serhiyenko, O.O. Serhiyenko
Metabolic syndrome, dyssomnia, and melatonin 63

Білоокий О.В., Васюк В.Л., Шупік О.А.
Порушення функції щитоподібної залози в осіб похилого віку 73

O.V. Bilookyi, V.L. Vasiuk, O.A. Shupik
Thyroid dysfunction in the ageing patient 73

Ювілеї

Jubilee

Академіку
Миколі Дмитровичу Троньку — 80! 79

Academician
Mykola Dmytrovych Tronko turns 80! 79

Клінічний випадок

Clinical Case

Ляшук П.М., Ляшук Р.П., Марчук Ю.Ф.
Коморбідність хвороби Менетріє і цукрового діабету. Клінічний випадок 80

P.M. Lyashuk, R.P. Lyashuk, Yu.F. Marchuk
Comorbidity of Menetrier's disease and diabetes mellitus. A clinical case 80

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.12-008.331.1:616.379-008.64-085 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1368

Yu.M. Kazakov, O.V. Muravlova, T.V. Nastroga, O.E. Kitura, S.V. Shut
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Optimized treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in general practice

Abstract. ***Background.*** *Population aging has become a leading demographic feature of Ukraine. According to the World Health Organization, the number of elderly and senile people will increase to almost 40 % in the coming decades. Hypertension and type 2 diabetes mellitus (DM) are among the leading factors of cardiovascular risk. It is known that excessive oxidant stress and low-grade subclinical chronic systemic inflammation are determining factors of endothelial dysfunction, vascular reactivity disorders, increased peripheral vascular resistance, carbohydrate, and lipid metabolism disorders, which leads to increased blood pressure and plasma glucose levels. Hypertension and type 2 DM are among the leading cardiovascular risk factors. The purpose of the study was to increase the effectiveness of treatment and improve the quality of life of elderly patients with combined pathology of hypertension and type 2 DM by additional inclusion of empagliflozin and L-arginine in the basic therapy.* ***Materials and methods.*** *Fifty elderly patients with comorbid pathology were under our observation for second stage hypertension, coronary heart disease (functional class II) and type 2 DM in the stage of subcompensation. Participants were divided into two groups: the first one, controls (n = 25), received generally accepted basic therapy. In the second group (n = 25), the following drugs were added to the basic therapy: empagliflozin 10 mg/day, L-arginine 300 mg/day.* ***Results.*** *Clinical observation in outpatient conditions lasted for 3 months. Comprehensive therapy in the elderly patients with comorbid pathology of hypertension and type 2 diabetes, with the additional inclusion of empagliflozin and L-arginine to the basic therapy, contributes to a significant positive effect on the clinical course, reduces the risk of progression of this constellation.* ***Conclusions.*** *The application of the proposed comprehensive therapy in outpatient conditions under the control of a family doctor will significantly improve the quality of life of patients and prevent the development of complications.*

Keywords: *hypertension; type 2 diabetes mellitus; elderly patients; empagliflozin; L-arginine*

Introduction

Population aging has become a leading demographic feature of Ukraine. According to the World Health Organization, the number of elderly and senile people will increase to almost 40 % in the coming decades [1, 2]. Hypertension and diabetes mellitus (DM) type 2 are among the leading factors of cardiovascular risk [3]. It is known that excessive oxidant stress and low-grade subclinical chronic systemic inflammation are determining factors of endothelial dysfunction, vascular reactivity disorders, increased peripheral vascular resistance, carbohydrate and lipid metabolism disorders, which leads to increased blood pressure (BP) and plasma glucose levels [4]. With the growing burden of metabolic disease, cardiovascular disease, and diabetes mellitus, there is an implication for new pharmacological intervention. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a class of drugs that work on SGLT2 receptors in the kidneys to decrease glucose reabsorption. Lowering glucose levels mainly aids those with type 2 DM, but they also have many other effects on the body [5].

L-arginine, an endogenous amino acid, is a safe substance that can be found in food. The compound is involved in synthesis of various products responsible for regulatory functions in the body. Among others, nitric oxide, a signaling molecule regulating carbohydrate and lipid metabolism, is particularly noteworthy. The increasing experimental and

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Муравльова Оксана Василівна, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: endocrinology@pdmu.edu.ua, o.muravlova@pdmu.edu.ua, mur_ov_pdmu@ukr.net; тел.: +380(50)7619084
For correspondence: Oksana Muravlova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Shevchenko Street, 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: endocrinology@pdmu.edu.ua, o.muravlova@pdmu.edu.ua, mur_ov_pdmu@ukr.net; phone: +380(50)7619084
Full list of authors' information is available at the end of the article.

clinical data indicate that L-arginine supplementation may be helpful in managing metabolic disorders in obesity, regulating blood pressure or alleviating type 2 DM symptoms, but the mechanisms underlying these effects have not been sufficiently elucidated [6]. Any improvement in endothelial function contributes to the prevention of cardiovascular diseases. As a functional amino acid, L-arginine serves not only as a building block of protein but also as an essential substrate for the synthesis of nitric oxide (NO), creatine, polyamines, homoarginine. NO (a major vasodilator) increases blood flow to tissues and contributes to a moderate reduction of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) [7, 8].

Psychosocial stress has been long known to have deleterious effects on health and is considered a modifiable risk factor for stroke. Given the prevalence of chronic and acute exposure to stress, it represents a potentially attractive target for population-health interventions [9]. It is also known that with age, there is an increase in sensitivity to humoral influences (in particular, adrenaline), which leads to increased sensitivity of the myocardium of older people to stressors [10]. Also, improvements in the circadian rhythm of blood pressure under the influence of treatment that improve the quality of sleep have been noted [11].

The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment and to improve the quality of life of elderly patients with combined pathology of hypertension and type 2 DM with the help of additional therapy with empagliflozin and L-arginine.

Materials and methods

We monitored 50 elderly patients with comorbid pathology of second-stage hypertension, coronary heart disease: functional class II angina pectoris and type 2 DM in the subcompensation stage. Duration of disease was more than 10 years. Patients gave informed consent in compliance with the principles of bioethics and deontology during the study in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The average age of the patients was 66.8 ± 2.3 years. Clinical diagnoses were determined in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 24, 2012 No. 384 and the current Unified Clinical Protocols "Hypertension" of 2016, Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 23, 2021 No. 2857 "Stable Ischemic Heart Disease" and Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 21, 2012 No. 1118 "Unified Clinical Protocol of Primary and Secondary (Specialized) Medical Care for Type 2 Diabetes", as well as new 2023 European Society of Cardiology guidelines [12]. Patients were examined using general clinical, laboratory and instrumental methods.

BP measurement in the elderly patients with hypertension and diabetes was carried out after 5 minutes at rest on both arms. To rule out possible orthostatic hypertension, BP was measured after 1 and 3 minutes in a standing position. Thickening of the common and internal carotid artery walls, or the presence of atherosclerotic plaques, as well as intima-media thickness (IMT) were determined using duplex scanning on an ultrasound scanner ACCUVIX A30 (Samsung Medison, South Korea) with a linear sensor in B-mode in three places on distance of 1.5 cm from the bifurcation of the distal part of the right and left common carotid artery, internal carotid artery along the anterior wall.

The diagnostic criterion for increased IMT was considered to be ≥ 0.9 mm, the presence of an atherosclerotic plaque was noted with local thickening of IMT ≥ 1.5 mm or thickening of more than 50 % of the lumen of the vessel, or 0.5 mm according to other areas of IMT. Endothelium-dependent vasodilation (EDV) was calculated using the formula: EDV = (d60 – d0) × 100 % / d0, where *d60* is the diameter of the brachial artery (BA) 60 seconds after the restoration of blood circulation, *d0* is the initial diameter of the brachial artery. Endothelium-dependent vasodilation is calculated by the difference in the diameter of the artery. Endothelial dysfunction was considered to be at < 10 % EDV BA [13].

Parameters of plasma hemostasis were determined: levels of fibrinogen, activated partial thromboplastin time (aPTT). Blood lipids were studied: the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein (LDL-C) cholesterol. Careful monitoring of the following indicators was carried out: glycated hemoglobin (HbA1c), BP and body mass index (BMI). The psychological state of the patients was determined using Spielberger-Khanin questionnaire. The results were evaluated in points: less than 30 points — low anxiety; 31–45 — moderate anxiety; 46 or more points — high anxiety [14].

Statistical processing of the results was carried out using Prism5 (version 5/03) Microsoft Excel 2010 software packages, methods of descriptive statistics and statistical analysis. The probability of the obtained results was determined using the Student's t-test of reliability. Differences were considered insignificant at the probability of error $P < 0.05$ generally accepted in medical and biological research. Correlation between quantitative indicators was assessed using the Pearson correlation coefficient (r). All patients were given personalized motivational recommendations for lifestyle changes: a rational diet with a restriction of salt (up to 5 g per day) and simple carbohydrates, a decrease in the consumption of saturated fats and trans fats, and an increase in polyunsaturated fatty acids and dosed fiber; dosed physical activity: slow walking for 40 minutes 4 times a week; careful control of glycemia, monitoring of BP and body weight at home.

The patients were divided into two groups. The first one (controls, n = 25) received the generally accepted basic therapy: angiotensin-converting enzyme inhibitor — perindopril, calcium antagonist — amlodipine, antiplatelet agent — acetylsalicylic acid, statin — rosuvastatin, glucose-lowering therapy — metformin. The second (main) group (n = 25) had the following drugs added to the basic therapy: SGLT2 inhibitor empagliflozin 10 mg/day and L-arginine 300 mg/day. Clinical observation in outpatient conditions lasted for 3 months.

Results

Before the beginning of treatment, all elderly patients with comorbid pathology of hypertension and type 2 DM had complaints of headache, dizziness was noted in 43

(86 %) cases, sleep disorders in 48 (96 %), periodic pain in the lower limbs when walking in 46 (92 %), periodic seizures in 26 (52 %), weakness in the legs in 36 (72 %), nervous tension, or irritability and restlessness were noted by all patients (100 %). The listed complaints testified to characteristic clinically significant symptoms of macroangiopathy and psychopathological disorders, which significantly worsen the prognosis and the process of social adaptation of the elderly.

The average duration of reduction of the main clinical symptoms (headache) in the main group was 4.30 ± 0.33 days, while in the comparison group 5.90 ± 0.41 days ($P < 0.05$); normalization of sleep — 5.10 ± 0.44 days, and 6.40 ± 0.38 days in the controls ($P < 0.05$). The obtained results show that in patients of the main group, the normalization of sleep, reduction of clinical symptoms such as headache occurred in a shorter time.

The average level of reactive anxiety (RA) in patients of the main group before treatment was 47.8 ± 2.2 points, which indicates its high level. Clinically, this was manifested by a feeling of mildly and moderately expressed anxiety, worry, sleep disturbances. After treatment, the anxiety was 40.10 ± 2.94 points, decreased by 16.1 % ($P < 0.05$). The average level of personal anxiety (PA) before treatment in the comparison group was 47.20 ± 3.12 points, after treatment, it decreased not significantly, by 9.1 %, and was 42.9 ± 2.5 points ($P > 0.05$). There were no significant differences in the level of PA after the course of therapy. The obtained results allow us to state that comprehensive therapy significantly reduces the level of RA, contributes to the normalization of sleep and improves the quality of life of patients.

The comparative evaluation of the integral standard indicator of carbohydrate metabolism in patients of the main group demonstrated a significant decrease in the average level of HbA1c by 14.1 % (before treatment, it was 7.70 ± 0.33 %, after treatment — 6.52 ± 0.41 %) ($p < 0.05$), while in the controls, HbA1c decreased not significantly, by 9 %, from 7.45 ± 0.65 % to 6.78 ± 0.51 ($P > 0.05$). It can be assumed that the hypoglycemic effect of empagliflozin and L-arginine is due to a positive impact on the regulation of insulin synthesis and release, an increase in its content in the blood, a decrease in insulin resistance and an increase in the sensitivity of tissues to insulin, an increase in the utilization of glucose, which coincides with the opinion of scientists [15, 16].

After the treatment, SBP and DBP decreased significantly in patients of the main group. SBP reduced in them by 25.5 % (from 175.2 ± 4.1 mmHg before treatment to 131.40 ± 3.63 mmHg after it) ($p < 0.05$), while in the controls — by 19.1 % (from 172.80 ± 4.52 mmHg to 137.4 ± 3.5 mmHg) ($P < 0.05$). DBP in the research group decreased by 25.2 % (from 96.4 ± 4.2 mmHg to 73.2 ± 6.1 mmHg) ($p < 0.05$), in the control group, a non-significant decrease in diastolic blood pressure by 16.4 % was noted (from 94.7 ± 5.9 to 79.2 ± 6.8) ($P > 0.05$). The obtained results convincingly prove the positive therapeutic effect of comprehensive therapy with the use of empagliflozin and L-arginine, which contributes to increasing the effectiveness of antihypertensive drugs.

After the course of therapy, an improvement in the blood lipids was noted. A more significant positive trend was observed in the level of TG ($p < 0.05$): in the main group, it decreased by 25.7 % (from 1.91 ± 0.12 mmol/l to 1.42 ± 0.18 mmol/l) ($p < 0.05$), while in the controls by 17.1 % (from 1.88 ± 0.20 mmol/l to 1.56 ± 0.13 mmol/l) ($p > 0.05$). Under the influence of comprehensive therapy, there was a significant decrease in the level of fibrinogen by 12.1 % (before treatment, it was 4.53 ± 0.16, after treatment 4.01 ± 0.21 g/l ($p < 0.05$) in the main group, while in the comparison group, it reduced only by 7.2 % (from 4.41 ± 0.34 to 4.14 ± 0.29 mmol/l) ($p > 0.05$).

After the course of therapy, the patients of the main group reported an increase in the level of aPTT to 23.70 ± 0.55 seconds, while in the controls, this indicator did not increase significantly and was 21.8 ± 0.8 seconds ($p < 0.05$). An increase in the level of fibrinogen and a decrease in aPTT indicates the activation of coagulation hemostasis in the elderly with comorbid pathology of hypertension and type 2 DM. After a course of comprehensive therapy, a decrease in

Table 1. The results of laboratory-instrumental studies in the elderly patients with comorbid pathology of hypertension and type 2 DM

Indicators	Main group (n = 25)		Comparison group (n = 25)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TC, mmol/l	5.57 ± 0.64	4.13 ± 0.51	5.42 ± 0.59	4.60 ± 0.72
LDL-C, mmol/l	0.95 ± 0.13	1.12 ± 0.22	0.99 ± 0.28	1.08 ± 0.21
HDL-C, mmol/l	3.82 ± 0.23	2.90 ± 0.26	3.91 ± 0.32	3.24 ± 0.29
TG, mmol/l	1.91 ± 0.12*	1.42 ± 0.18	1.88 ± 0.20	1.56 ± 0.13
Fibrinogen, g/l	4.53 ± 0.16*	4.01 ± 0.21	4.41 ± 0.34	4.14 ± 0.26
aPTT, sec	21.3 ± 0.8	23.70 ± 0.55**	20.10 ± 0.76	21.80 ± 0.80
AI	4.89 ± 0.54*	2.98 ± 0.31	4.47 ± 0.42	3.25 ± 0.23*
IMT CA	1.28 ± 0.06*	1.04 ± 0.08	1.22 ± 0.09	1.130 ± 0.076
EDV BA	6.48 ± 0.31	7.85 ± 0.44*	6.31 ± 0.33	7.02 ± 0.51

Notes: * — differences before and after treatment are reliable; ** — differences are reliable between patients of the main and control groups after treatment.

the content of fibrinogen, an increase in aPTT was noted in patients of the main group, which indicates a decrease in coagulation properties and an improvement in blood rheology that coincides with the results of researchers [17].

Evaluation of the results of a carotid artery duplex scan confirmed the thickening of the intima-media of the common carotid artery. After the course of therapy, the carotid artery IMT in the main group decreased by 18.7 % (from 1.28 ± 0.06 to 1.04 ± 0.08 ($p < 0.05$), while in the comparison group, the reduction of 7.4 % (from 1.22 ± 0.09 to 1.130 ± 0.076) was insignificant ($p > 0.05$).

In the patients of the main group, a significant increase in the absolute index of the artery diameter was noted. The EDV in patients of the main group increased by 17.9 %, from 6.48 ± 0.31 to 7.85 ± 0.44 ($p < 0.05$), while in the controls, an insignificant increase was noted — by 11.4 % (from 6.31 ± 0.33 to 7.02 ± 0.51) ($p > 0.05$). Thus, the use of L-arginine in the comprehensive treatment of elderly patients with hypertension and type 2 DM contributes to the improvement of endothelium-dependent vasodilation.

BMI showed a significant decrease in the main group after the course of therapy, by 5.7 % (from 29.9 ± 0.7 kg/m^2 to 28.1 ± 0.4 kg/m^2) ($p < 0.05$), while in the controls, an insignificant decrease by 1.4 % was noted (from 30.1 ± 0.9 kg/m^2 to 29.7 % ± 0.6 kg/m^2). It can be assumed that comprehensive therapy with the use of empagliflozin contributes to the reduction of insulin resistance and the activation of catabolic processes such as increased lipolysis and fat oxidation, which contributes to weight loss.

After the course of therapy, 13 (52 %) patients of the main group and 5 (21 %) patients of the control group noted a reduction in the symptoms of macroangiopathy of the lower extremities ($p < 0.05$), which suggested a positive effect and the effectiveness of the proposed comprehensive therapy in the elderly.

Discussion

The pandemic of type 2 DM has become a serious public health threat [18]. A consistent downward trend in the age of type 2 DM onset even worsens the situation [19]. Mounting evidence has demonstrated that the younger the age at diabetes onset, the greater the risk of diabetes-related comorbidities, e.g., cardiovascular diseases and premature mortality [20]. The existence of "metabolic memory", when the influence of an early glycemic exposure environment is imprinted in target cells and organs and leads to prolonged impairments even after optimal glucose control [21], emphasizes the need for the clinical priority of early identification and intervention against risk factors for type 2 DM [22].

Our study found a significant interaction between cumulative inflammation and atherogenic dyslipidemia associated with type 2 DM onset among the general population.

Endothelial dysfunction contributes to the development and progression of atherosclerosis, which leads to cardiovascular complications [23]. Among the most significant mechanisms of endothelial dysfunction, there is a disruption of the metabolism of L-arginine — NO, which is the main effector molecule produced by endotheliocytes [24]. The results of the study indicate that the use of L-arginine in the comprehensive treatment of elderly patients with hypertension and diabetes can be successfully combined with standard hypotensive therapy and can contribute to the additional reduction of systolic and diastolic blood pressure; it also prevents the progression of the atherosclerotic process. Additional use of empagliflozin in the comprehensive therapy contributes to the blood glucose reduction through an insulin-independent mode of action, namely, increasing the excretion of glucose in the urine [5]. In addition, empagliflozin enhances the fractional excretion of sodium and has a moderate diuretic and natriuretic effect, which also helps reduce blood pressure and uric acid levels and is appropriate in the comprehensive treatment of patients prone to hypertension and type 2 DM [5].

Elderly patients with hypertension and type 2 DM have a high level of RA, poor sleep, which justifies the need to use comprehensive therapy. A reliable positive correlation found between the level of RA and blood pressure before treatment in the main ($r = 0.448$; $p < 0.005$) and comparison groups ($r = 0.385$; $p < 0.005$), between the level of HbA1c and total cholesterol before treatment in both groups ($r = 0.158$; $p < 0.005$ and $r = 0.472$; $p < 0.005$, respectively) proves that a controlled decrease in the level of HbA1c prevents the progression of atherosclerosis, long-term micro- and macrovascular events.

The use of the proposed comprehensive therapy in the elderly with hypertension and type 2 DM in the outpatient settings under the supervision of a family doctor will significantly improve the quality of life of patients and prevent the development of complications.

Conclusions

The conducted clinical observations and current laboratory-instrumental studies provide basis to claim that hypertension combined with type 2 diabetes in the elderly is a complex pathogenetic syntropy. Long-term course of combined pathology, insufficiently effective results of standard therapy, modern challenges (military actions) lead to the development of anxiety states, which significantly affects the course of comorbid pathology in the elderly patients and worsens the prognosis.

References

1. Potyazhenko M.M., Nastroga T.V., Sokolyuk N.L., Kitura O.Y., Motorna N.M., Korpan A.S. Efficient comprehensive treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and postcovidal syndrome in elderly patients. Wiad. Lek. 2022. 75(6). 1486-1491. doi: 10.36740/WLek202206111.

2. Kazakov Yu.M., Potiazhenko M.M., Nastroga T.V. Treatment optimization in management of combined pathology — arterial hypertension and post-COVID syndrome in elderly patients. Wiad. Lek. 2023. 76(7). 1543-1548. doi: 10.36740/WLek202307105.

3. Serhiyenko V., Serhiyenko O. Diabetes mellitus and arterial hypertension. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2021. 17(2). 175-188. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.

4. 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 Endo-

crinology (Ukraine). 2023. 19(6). 424-427. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.

5. Jasleen B., Vishal G.K., Sameera M., Fahad M., Brendan O. et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. Cureus. 2023 Jan 18. 15(1). e33939. doi: 10.7759/cureus.33939.

6. Szlas A., Kurek J.M., Krejpcio Z. The Potential of L-Arginine in Prevention and Treatment of Disturbed Carbohydrate and Lipid Metabolism — A Review. Nutrients. 2022 Feb 24. 14(5). 961. doi: 10.3390/nu14050961.

7. Wu G., Meininger C.J., McNeal C.J., Bazer F.W., Rhoads J.M. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. Adv. Exp. Med. Biol. 2021. 1332. 167-187. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.

8. Kurhaluk N. The Effectiveness of L-arginine in Clinical Conditions Associated with Hypoxia. Int. J. Mol. Sci. 2023 May 3. 24(9). 8205. doi: 10.3390/ijms24098205.

9. Reddin C., Murphy R., Hankey G.J., Judge C., Xavier D. et al.; INTERSTROKE investigators. Association of Psychosocial Stress with Risk of Acute Stroke. JAMA Netw. Open. 2022 Dec 1. 5(12). e2244836. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44836.

10. Sirenko Y., Radchenko G., Rekovets O. Stress and hypertension: C and H type of hypertension and causes of resistance. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022. 18(5). 251-264. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1183.

11. Nelson K.L., Davis J.E., Corbett C.F. Sleep quality: An evolutionary concept analysis. Nurs. Forum. 2022 Jan. 57(1). 144-151. doi: 10.1111/nuf.12659.

12. Marx N., Federici M., Schütt K., Müller-Wieland D., Ajjan R.A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur. Heart J. 2023 Oct 14. 44(39). 4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.

13. Poredos P., Poredos A.V., Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. Angiology. 2021 Aug. 72(7). 604-615. doi: 10.1177/0003319720987752.

14. Shpakou A., Sokołowska D., Krajewska-Kułak E., Cybulski M., Kowalewska B. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on physical activity, life satisfaction, anxiety, stress perception and coping strategies in student-athletes: A comparison between countries with a different approach of anti-pandemic measures. Front. Public Health. 2022 Dec 2. 10. 1052744. doi: 10.3389/fpubh.2022.1052744.

15. Savchenko L.G., Digtiar N.I., Selikhova L.G., Kaidasheva E.I., Shlykova O.A. et al. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. Romanian Journal of Internal Medicine. 2019. 57(3). 233-240. doi: 10.2478/rjim-2019-0003.

16. Fortin E., Lundin M., Mellbin L., Norhammar A., Näsman P. et al. Empagliflozin improves insulin sensitivity in patients with recent acute coronary syndrome and newly detected dysglycaemia: Experiences from the randomized, controlled SOCOGAMI trial. Cardiovasc. Diabetol. 2023 Aug 11. 22(1). 208. doi: 10.1186/s12933-023-01950-0.

17. Santoro R.C., Molinari A.C., Leotta M., Martini T. Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: Not Just Bleeding Risk! Medicina (Kaunas). 2023 Jun 17. 59(6). 1169. doi: 10.3390/medicina59061169.

18. 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.

19. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019 Jan. 62(1). 3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.

20. Tomic D., Shaw J.E., Magliano D.J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. Nat. Rev. Endocrinol. 2022 Sep. 18(9). 525-539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7.

21. Miller R.G., Orchard T.J. Understanding Metabolic Memory: A Tale of Two Studies. Diabetes. 2020 Mar. 69(3). 291-299. doi: 10.2337/db19-0514.

22. Testa R., Bonfigli A.R., Prattichizzo F., La Sala L., De Nigris V., Ceriello A. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. Nutrients. 2017 Apr 28. 9(5). 437. doi: 10.3390/nu9050437.

23. Maruhashi T., Higashi Y. Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. Antioxidants (Basel). 2021 Aug 18. 10(8). 1306. doi: 10.3390/antiox10081306.

24. Skrypnyk I., Maslova G., Lymanets T., Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. Experimental Oncology. 2017. 4(39). 308-311. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-4.13906.

25. Higashi Y. Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides. Cells. 2023 May 1. 12(9). 1293. doi: 10.3390/cells12091293.

Received 05.12.2023
Revised 21.02.2024
Accepted 04.03.2024

Information about authors

Yurii Kazakov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: kazakov.med.ua@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2224-851X

Oksana Muravlova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: endocrinology@pdmu.edu.ua, o.muravlova@pdmu.edu.ua, mur_ov_pdmu@ukr.net; phone: +380(50)7619084; https://orcid.org/0000-0002-5319-7092

Tetiana Nastroga, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Diseases and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: t.nastroha@pdmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5347-6094

Oksana Kitura, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Diseases and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.kitura@pdmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5319-5831

S.V. Shut, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: svetaumsa57@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0336-1891

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 work was carried out according to the initiative of the National Development and Reform Commission "Development of algorithms and technology for the introduction of a healthy lifestyle in patients with non-infectious diseases based on the study of functional status". State registration number 0121U108237, without funding.

Authors' contribution. Yu.M. Kazakov — study concept and design; O.V. Muravlova — final approval of the article, material processing; T.V. Nastroga — text writing, data analysis; O.E. Kitura — data analysis and interpretation; S.V. Shut — collection of material.

Казаков Ю.М., Муравльова О.В., Настрога Т.В., Кітура О.Є., Шуть С.В.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Оптимізація лікування пацієнтів похилого віку з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією в загальній практиці

Резюме. ***Актуальність.*** Старіння населення стало провідною демографічною ознакою України. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість людей похилого та старечого віку в найближчі десятиліття зросте майже до 40 %. Артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одними з головних факторів серцево-судинного ризику. Відомо, що оксидантний стрес і субклінічне хронічне системне запалення низької інтенсивності є визначальними факторами ендотеліальної дисфункції, порушень реактивності судин, підвищення периферичного судинного опору, порушень вуглеводного і ліпідного обміну, що призводить до зростання артеріального тиску і рівня глюкози в плазмі крові. ***Мета:*** підвищити ефективність лікування та покращити якість життя пацієнтів похилого віку з поєднаною патологією (ЦД 2-го типу та АГ) за допомогою включення емпагліфлозину та L-аргініну до базисної терапії. ***Матеріали та методи.*** Під нашим спостереженням перебувало 50 осіб похилого віку з коморбідною патологією: АГ II ст., ішемічна хвороба серця (функціональний клас II) та ЦД 2-го типу в стані субкомпенсації. Хворі були розподілені на дві групи. Першій (контрольній) групі (n = 25) призначали загальноприйняту базисну терапію. У другій (основній) групі (n = 25) до базисної терапії додавали емпагліфлозин 10 мг/добу, L-аргінін 300 мг/добу. ***Результати.*** Клінічне спостереження в амбулаторних умовах тривало протягом трьох місяців. Комплексне лікування хворих похилого віку з коморбідною патологією (АГ та ЦД 2-го типу) з додатковим включенням емпагліфлозину та L-аргініну до базисної терапії сприяє суттєвому позитивному впливу на клінічний перебіг, знижує ризик прогресування цієї констеляції. ***Висновки.*** Застосування запропонованої комплексної терапії в амбулаторно-поліклінічних умовах під контролем сімейного лікаря дозволить суттєво покращити якість життя пацієнтів, попередити розвиток ускладнень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; хворі похилого віку; емпагліфлозин; L-аргінін

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.36-003.826:577.125]-036-085 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1369

M.A. Derbak, N.V. Lizanets, O.T. Hanych, V.V. Mashura, H.Y. Mashura, O.V. Ustych, L.M. Rostoka
State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

Lipid metabolism in patients with chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease and obesity under the influence of treatment

Abstract. ***Background.*** *In patients with advanced stages of liver fibrosis, progression of liver fibrosis and obesity may be observed after complete elimination of hepatitis C virus. The aim of the research was to study the impact of antiviral therapy on lipid metabolism indicators in patients with chronic hepatitis C (CHC) combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).* ***Materials and methods.*** *Eighty-two patients were under observation, 56 with CHC combined with NAFLD and 26 with CHC. They were divided into three groups: first one (n = 23) — patients with CHC with NAFLD and obesity, second (n = 33) — participants with CHC, NAFLD and overweight, third group (n = 26) — CHC patients with normal body weight. All patients underwent determination of blood lipid spectrum and cytokines Ang-2, TGF-β1, TNF-α and neopterin, IL-6. The degree of liver fibrosis and steatosis was determined using FibroMax. Patients received sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks.* ***Results.*** *The study found that 8 patients had liver fibrosis $F_{3–4}$, 11 people — $F_{2–3}$, 23 — $F_{1–2}$, and 37 people — $F_{0–1}$. Sustained virological response was achieved in 95.1 % of patients with CHC. No response was received in 4.9 % of patients who had advanced stages of liver fibrosis and obesity or increased body weight. After the treatment, a slight increase in the level of high-density lipoprotein cholesterol was registered in 61.1 % of patients in group 3, 50 % in group 2, and only in 31.2 % of patients in group 1. Content of total cholesterol tended to increase in patients of groups 1 and 2 and remained unchanged in group 3. Although the changes in the levels of low- and very low-density lipoprotein were statistically significant, they were not large in terms of absolute values. In 62.5 % of CHC patients with concomitant NAFLD who had obesity or increased body weight and $F_{3–4}$ fibrosis, even after complete elimination of the virus, the levels of Ang-2 and TGF-β1 remain high and positively correlate with the degree of steatosis and the stage of liver fibrosis.* ***Conclusions.*** *After the successful elimination of the hepatitis C virus, lipid metabolism disorders are registered in patients with concomitant non-alcoholic fatty liver disease, $F_{3–4}$ fibrosis and increased body weight.*

Keywords: *hepatitis C; non-alcoholic fatty liver disease; steatosis; fibrosis; obesity; lipid metabolism; antiviral therapy*

Introduction

According to WHO data, about 71 million people suffer from chronic hepatitis C (CHC), and 350–399 thousand die annually due to liver damage and complications caused by the hepatitis C virus (HCV) [1]. Every year, 1.75 million new cases of HCV are registered, of which 70–85 % turn into CHC [2]. Long-term persistence of HCV in liver tissue with subsequent inflammation leads to angiogenesis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC) [3]. Direct-acting antiviral agents (DAAs) have made a breakthrough in the treatment of CHC with the possibility of a sustained virologic response (SVR) in more than 95 % of cases [4]. In most patients who have achieved SVR, there is a decrease in the degree of liver fibrosis, so they have a lower risk of HCC.

However, progression of liver fibrosis and/or development of HCC may occur in some patients after successful eradication of HCV with DAAs [5]. This is especially true for patients with advanced stages of fibrosis prior to treatment.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дербак Марія Антонівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської терапії, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, morika1415@gmail.com; тел.: +380(50)6275075
For correspondence: Mariya Derbak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Narodna Sq, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, morika1415@gmail.com; phone: +380(50)6275075
Full list of authors' information is available at the end of the article.

The rate of fibrosis progression has been linked to a variety of factors, among which other liver diseases, including alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), hepatitis B virus infection, and HIV infection [6]. Several studies have reported that SVR after DAAs has a beneficial effect on glycometabolic control [7–9]. However, a statistically significant effect could not always be detected, and there are insufficient prospective long-term studies to confirm this fact [10–12]. HCV is known to alter lipid pathways to enhance its replication. The components of very low-density lipoproteins are involved in the assembly and secretion of HCV [13]. Increased efficacy of interferon-based antiviral therapy in combination with statins confirms the importance of lipids in the HCV replication cycle [14–16].

The most frequent outcome recorded after achieving SVR with DAAs was the reversal of steatosis. Regression of hepatic steatosis was observed in about 22 % of patients. However, recent reviews have shown contradictory data. In a prospective study conducted by M. Noureddin et al. (USA, 2018) it was shown that the frequency of steatosis in patients with CHC after SVR did not change and was 47–50 % [17]. However, patients who were diagnosed with steatosis despite having normal alanine aminotransferase levels also had fibrosis compared to those who did not have fatty liver. At the same time, there are studies that show an increase in the degree of steatosis after the end of DAA therapy [18, 19]. Therefore, the prediction of fibrotic changes in the liver after HCV treatment is a crucial clinical problem [20]. In this context, it is important to study indicators of lipid metabolism under the influence of antiviral therapy.

The aim of the research was to study the impact of antiviral therapy on lipid metabolism in patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods

The research was conducted at the department of faculty therapy with the consent of the patients, and the methodology corresponded to the Declaration of Helsinki 1975 and its revision of 1983.

The study was approved by the local ethics commission (protocol No. 2/4 dated February 28, 2024), its participants read and signed the letter of consent, the structure of which was officially accepted.

Inclusion criteria: patients with a verified diagnosis of CHC with and without NAFLD, who agreed to follow-up. Exclusion criteria: the presence of markers of infection with other hepatitis viruses (A, B, D), markers of autoimmune hepatitis and HIV infection, use of corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory and immunosuppressive drugs, and the patient's decision to withdraw from the study. Given the specified criteria, 82 patients with a verified diagnosis of CHC were included in the study, 34 (41.5 %) men, 48 (58.5 %) women with an average age of 58.5 ± 1.5 years.

They were divided into three groups: first group (n = 23) — patients with CHC with NAFLD and obesity, second group (n = 33) — participants with CHC, NAFLD and overweight, third group (n = 26) — CHC patients with normal body weight. The groups were representative in terms of age and sex. All patients received specific antiviral therapy: sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks according to the protocol. The control group (n = 25, average age 33.2 ± 1.5 years) consisted of practically healthy individuals.

The diagnosis of HCV was made according to the International Classification of Diseases of the 10th revision and confirmed by the detection of RNA HCV in the blood of patients by the real-time polymerase chain reaction with determination of viral load and genotyping. General clinical, biochemical, serological, and molecular genetic studies were conducted in certified laboratories of Uzhhorod and commercial laboratories. Indicators of biochemical blood analysis such as total bilirubin (TB) and its fractions, total protein and protein fractions, activity of serum cytolytic enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), activity of cholestatic enzymes alkaline phosphatase (ALP) and γ-glutamyl transpeptidase (GGT) were determined using an automatic biochemical analyzer and original ChemWell reagents (Awareness Technology Inc., USA). All patients also had lipid metabolism parameters evaluated: total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglycerides (TG) on a biochemical analyzer using the Bio-La-Test (Lachema, Czech Republic). Enzyme-linked immunosorbent assay was used in the work to determine the levels of serum angiopoietin-2 (Ang-2), transforming growth factor β (TGF-β1), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukins (IL) 6, 1β and neopterin according to the instructions attached to the reagent kits of Diagnostics Biochem Canada and DRG (USA).

All participants underwent abdominal ultrasound. The degree of liver fibrosis and steatosis was determined using a non-invasive diagnostic method FibroMax (BioPredictive, Paris, France) in the commercial laboratory Dila. Body mass index (BMI) was also determined for all patients. BMI of 18.5–24.9 kg/m^2 was regarded as normal body weight, and a BMI > 24.9 kg/m^2 as overweight.

The analysis and processing of the results of the patients' examination were carried out with the Statistics for Windows v. 7.0 computer program (StatSoft Inc., USA) using parametric and non-parametric methods for evaluating the results. The difference was considered to be significant at $p < 0.05$.

Results

Out of 82 patients, 8 (9.8 %) had progressive liver fibrosis ($F_{3–4}$), moderate fibrosis ($F_{2–3}$) was found in 11 people (13.4 %), minimal ($F_{1–2}$) — in 23 (28.0 %), and 37 people did not have significant fibrosis ($F_{0–1}$). It should be noted that progressive liver fibrosis is registered more often in overweight and obese patients than in those with normal body weight. According to FibroMax data, patients of group 1 more often than participants from groups 2 and 3 had pronounced hepatic steatosis $S_{2–3}$ (45.2 vs. 30.2 and 27.0 %, respectively; $p < 0.05$). Statistical analysis showed that the combination of NAFLD and CHC increases the incidence of hepatic steatosis $S_{2–3}$ ($\chi^2 = 4.8$; $p < 0.05$).

After the treatment, an improvement in well-being was noted in all patients. The number of patients who complained of pain, heaviness in the right hypochondrium, flatulence, weakness and rapid fatigue decreased, with

a significant predominance of such in the third group. The analysis of the obtained data indicates a 3.7-fold decrease in the manifestations of asthenovegetative syndrome ($p < 0.01$) in group 3, while in groups 1 and 2, signs of rapid fatigue, irritability, and general weakness decreased only by 1.5 and 1.7 times ($p < 0.01$). Skin itching in group 3 decreased by 3.4 times ($p < 0.01$), while in groups 1 and 2 only by 1.3 times ($p < 0.05$). Pain in the right hypochondrium decreased to 6.8 % in group 3 during repeated clinical examination, while in groups 1 and 2, such a complaint was still identified after treatment in 20.0 and 18.0 % of the examined patients.

As a result of the therapy, positive changes were observed not only in the well-being of the patients, but also in the blood biochemical parameters. Before the start of treatment, biochemical indicators in all groups practically did not differ ($p > 0.05$). After 12 weeks of treatment, a significant decrease in the levels of TB, ALP, GGT was noted in all groups, with a predominance in group 3 (Table 1).

Evaluating blood lipids in patients with CHC combined with NAFLD, it is worth noting that the initial level of the HDL fraction in all patients was low and amounted to 0.97 ± 0.08, 1.03 ± 0.07, 1.14 ± 0.05 mmol/l in the corresponding groups, and the proportion of reduced values was about 70 %. During the treatment period, 61.1 % of patients in group 3 and 50 % in group 2 had a slight increase in the level of HDL cholesterol, and in group 1 only 31.2 % of patients. Levels of total cholesterol tended to increase in patients of groups 1 and 2, i.e., with CHC and NAFLD, while in group 3 they remained unchanged. Although the changes in LDL and VLDL were statistically significant, they were not large in terms of absolute values and their difference was not reliable (Table 2).

After the treatment, a decrease in the activity of pro-inflammatory cytokines and a slight increase in the level of anti-inflammatory cytokines were noted. A significant decrease in TNF-α and neopterin by almost 4 times ($p \leq 0.01$) and IL-6 by 3.4 times ($p \leq 0.05$) was noted only in patients of

Table 1. Dynamics of the biochemical blood indicators in patients with CHC under the influence of treatment

Indicators		Groups		
		1	2	3
TB, mmol/l	a	32.3 ± 2.9	29.2 ± 3.7	30.9 ± 1.2
	b	20.3 ± 1.6*	17.4 ± 1.3*	12.4 ± 0.8*, **
ALT, IU/l	a	147.8 ± 42.7	162.5 ± 38.5	122.1 ± 3.4
	b	42.2 ± 2.3*	32.3 ± 2.1*	27.6 ± 1.3*, **
AST, IU/l	a	78.5 ± 7.8	82.5 ± 7.1	74.7 ± 2.6
	b	37.4 ± 1.6*	26.3 ± 1.9*	22.6 ± 1.3*, **
ALP, U/l	a	137.2 ± 22.5	96.8 ± 15.3	112.4 ± 5.2
	b	69.2 ± 1.5*	55.4 ± 1.7*	37.5 ± 1.9*, **
GGT, U/l	a	84.3 ± 11.2	77.2 ± 9.4	79.7 ± 6.2
	b	57.1 ± 8.2	46.1 ± 3.1	21.7 ± 5.1*, **

Notes: here and in Table 2: a — before treatment; b — after treatment; significance of the difference: * — with group 1; ** — with group 2 (the indicator was calculated according to the Fisher test, p < 0.05–0.01).

Table 2. Dynamics of the blood lipid indicators in patients with CHC under the influence of treatment

Indicators		Groups		
		1	2	3
Cholesterol, mmol/l	a	5.89 ± 0.12	4.74 ± 0.11	4.23 ± 0.11
	b	6.02 ± 0.07	5.78 ± 0.08	4.52 ± 0.04
TG, mmol/l	a	2.24 ± 0.09	1.93 ± 0.04	1.56 ± 0.07
	b	1.86 ± 0.03	1.82 ± 0.03	1.81 ± 0.06
LDL, mmol/l	a	3.46 ± 0.07	3.07 ± 0.03	2.24 ± 0.06
	b	3.55 ± 0.04	3.15 ± 0.05	2.45 ± 0.08
VLDL, mmol/l	a	1.42 ± 0.06	1.34 ± 0.04	1.12 ± 0.04
	b	1.34 ± 0.04	1.29 ± 0.05	0.90 ± 0.04
HDL, mmol/l	a	0.97 ± 0.08	1.03 ± 0.07	1.14 ± 0.05
	b	1.18 ± 0.03	1.11 ± 0.06	1.53 ± 0.05*, **
Apolipoprotein A1, g/l	a	0.78 ± 0.07	0.84 ± 0.05	1.13 ± 0.03
	b	0.87 ± 0.04	0.89 ± 0.05	1.24 ± 0.06
Apolipoprotein B, g/l	a	2.08 ± 0.09	2.02 ± 0.05	1.78 ± 0.04
	b	1.86 ± 0.04	1.97 ± 0.04	1.59 ± 0.08

Table 3. Dynamics of the blood cytokine activity in patients with CHC under the influence of treatment

Indicators		Groups		
		1	2	3
IL-1β, pg/ml	a	160.35 ± 1.02	172.40 ± 1.15	171.20 ± 1.14
	b	140.12 ± 0.53	131.20 ± 0.73*	122.32 ± 0.55*
IL-6, pg/ml	a	142.30 ± 1.34	148.40 ± 1.09	148.92 ± 0.70
	b	76.09 ± 0.65	61.50 ± 1.07*	53.22 ± 1.35*
TNF-α, pg/ml	a	177.20 ± 1.12	169.20 ± 0.09	192.2 ± 1.5
	b	87.24 ± 0.53	74.55 ± 0.74*	57.76 ± 0.45*
Neopterin, pg/ml	a	186.34 ± 1.02	184.10 ± 1.42	187.67 ± 1.08
	b	112.32 ± 0.40	102.33 ± 1.22*	82.34 ± 1.15*
TGF-β1, pg/ml	a	224.3 ± 36.3	457.2 ± 28.7*	176.2 ± 15.3*
	b	178.5 ± 12.4	354.56 ± 1.23	104.30 ± 0.14
Ang-2, pg/ml	a	325.4 ± 22.5	423.2 ± 45.8	254.6 ± 27.5
	b	267.2 ± 17.3	294.21 ± 1.44	122.40 ± 0.12

Notes: a — before treatment; b — after treatment; * — significance of the difference with group 1.

group 3. However, in 62.5 % of CHC patients with concomitant NAFLD, increased body weight and stage of fibrosis $F_{3–4}$ after successful antiviral therapy, serum levels of Ang-2 and TGF-β1 remain high and positively correlate with the degree of steatosis and stage of liver fibrosis (Table 3).

As a result of the treatment, hepatitis C virus was completely eradicated in 95.1 % (78/82) of CHC patients, that is, they had SVR after 12 weeks. No response was received in 4.9 % of patients who had advanced stages of liver fibrosis and obesity or increased body weight.

Discussion

After the successful elimination of the hepatitis C virus in patients with concomitant non-alcoholic fatty liver disease and increased body weight, lipid metabolism disorders and high activity of fibrogenesis cytokines were found, which contributes to the progression of fibrotic changes in the liver and requires further correction and monitoring. Our results agree with the data obtained by M.F. Bassendine et al., who proved that after the eradication of HCV, the level of total cholesterol in the blood increases and, as a result of the already existing imbalance between the lipoprotein fractions, atherosclerotic lesions progress (the authors called this "inheritance after persistence of HCV") [21].

Other authors also hypothesized that the hepatitis C virus triggers the formation of specific antibodies to apolipoproteins, which causes an imbalance between high- and low-density lipoproteins, with a predominance of LDL [19, 22].

At the same time, scientists proved that the achievement of HCV clearance is related to lipid metabolism disorders [22]. In patients who were effectively treated with pangenotypic antiviral agents, there was an increase in the level of total cholesterol, low-density lipoproteins and other "proatherogenic" indicators of the lipid profile, as well as an increase in central arterial stiffness, which are unfavorable factors in the context of cardiovascular pathology.

CHC patients with low stages of fibrosis (≤ F_2) after treatment had a significant decrease in TGF-β1 levels against the background of fibrosis regression and a decrease in the necroinflammatory activity of the process according to FibroMax data. However, in 10 of 16 (62.5 %) patients with CHC and NASH with fibrosis stage $F_{3–4}$, a regression of liver fibrosis was not registered after successful DAA therapy, and TGF-β1 levels remained high, which confirms the involvement of TGF-β1 in fibrogenesis. High levels of TGF-β1 in CHC patients are associated with the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as reported by M.I. Radwan et al. [23].

Conclusions

After the successful elimination of the hepatitis C virus, patients with concomitant non-alcoholic fatty liver disease and increased body weight experience lipid metabolism disorders, which contribute to the progression of fibrotic changes in the liver and require further correction and monitoring.

References

1. El-Shabrawi M.H.F., Kamal N.M., Mogahed E.A., Elhusseini M.A., Aljabri M.F. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. Arch. Med. Sci. 2019 Mar 15. 16(6). 1360-1369. doi: 10.5114/aoms.2019.83644.

2. Salomone F., Petta S., Micek A., Pipitone R.M., Distefano A. et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents abates oxidative stress in patients with advanced liver fibrosis. Liver Int. 2020 Nov. 40(11). 2820-2827. doi: 10.1111/liv.14608.

3. Hernández-Bartolomé Á., López-Rodríguez R., Borque M.J., González-Moreno L., Real-Martínez Y. et al. Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. World J. Gastroenterol. 2016 Nov 28. 22(44). 9744-9751. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9744.

4. Suda G., Sakamoto N. Recent advances in the treatment of hepatitis C virus infection for special populations and remaining problems. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021 May. 36(5). 1152-1158. doi: 10.1111/jgh.15189.

5. Tachi Y., Hirai T., Miyata A., Ohara K., Iida T. et al. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. Hepatol. Res. 2015 Jan. 45(2). 238-46. doi: 10.1111/hepr.12331.

6. Russo F.P., Zanetto A., Gambato M., Bortoluzzi I., Al Zoairy R. et al. Hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral improves insulin resistance. J. Viral Hepat. 2020 Feb. 27(2). 188-194. doi: 10.1111/jvh.13215.

7. Li J., Zhang T., Gordon S.C., Rupp L.B., Trudeau S. et al.; CHeCS Investigators. Impact of sustained virologic response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the United States. J. Viral Hepat. 2018 Aug. 25(8). 952-958. doi: 10.1111/jvh.12887.

8. Salomone F., Catania M., Montineri A., Bertino G., Godos J. et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1. Liver Int. 2018 Jul. 38(7). 1206-1211. doi: 10.1111/liv.13669.

9. Thompson A.J., Patel K., Chuang W.L., Lawitz E.J., Rodriguez-Torres M. et al.; ACHIEVE-1 and ACHIEVE-2/3 Study Teams. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. Gut. 2012 Jan. 61(1). 128-34. doi: 10.1136/gut.2010.236158.

10. Stine J.G., Wynter J.A., Niccum B., Kelly V., Caldwell S.H., Shah N.L. Effect of Treatment with Direct Acting Antiviral on Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C. Ann. Hepatol. 2017 Mar-Apr. 16(2). 215-220. doi: 10.5604/16652681.1231581.

11. Chaudhury C.S., Sheehan J., Chairez C., Akoth E., Gross C. et al. No Improvement in Hemoglobin A1c Following Hepatitis C Viral Clearance in Patients With and Without HIV. J. Infect. Dis. 2017 Dec 27. 217(1). 47-50. doi: 10.1093/infdis/jix517.

12. Doyle M.A., Galanakis C., Mulvihill E., Crawley A., Cooper C.L. Hepatitis C Direct Acting Antivirals and Ribavirin Modify Lipid but not Glucose Parameters. Cells. 2019 Mar 15. 8(3). 252. doi: 10.3390/cells8030252.

13. Meissner E.G., Lee Y.J., Osinusi A., Sims Z., Qin J. et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. Hepatology. 2015 Mar. 61(3). 790-801. doi: 10.1002/hep.27424.

14. Rao G.A., Pandya P.K. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Jan. 140(1). 144-52. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.055.

15. Atsukawa M., Tsubota A., Kondo C., Itokawa N., Narahara Y. et al. Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces viral relapse in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013 Jan. 28(1). 51-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07267.x.

16. Harrison S.A., Rossaro L., Hu K.Q., Patel K., Tillmann H. et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. Hepatology. 2010 Sep. 52(3). 864-74. doi: 10.1002/hep.23787.

17. Noureddin M., Wong M.M., Todo T., Lu S.C., Sanyal A.J., Mena E.A. Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals. World J. Gastroenterol. 2018 Mar 21. 24(11). 1269-1277. doi: 10.3748/wjg.v24.i11.1269.

18. Graf C., Welzel T., Bogdanou D., Vermehren J., Beckel A. et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. J. Clin. Med. 2020 Aug 21. 9(9). 2702. doi: 10.3390/jcm9092702.

19. Rout G., Kedia S., Nayak B., Yadav R., Das P. et al. Controlled Attenuation Parameter for Assessment of Hepatic Steatosis in Indian Patients. J. Clin. Exp. Hepatol. 2019 Jan-Feb. 9(1). 13-21. doi: 10.1016/j.jceh.2018.02.010.

20. Mauro E., Crespo G., Montironi C., Londoño M.C., Hernández-Gea V. et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. Hepatology. 2018 May. 67(5). 1683-1694. doi: 10.1002/hep.29557.

21. Bassendine M.F., Nielsen S.U., Bridge S.H., Felmlee D.J., Sheridan D.A. et al. Hepatitis C virus and atherosclerosis: A legacy after virologic cure? Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2017 Feb. 41(1). 25-30. doi: 10.1016/j.clinre.2016.09.008.

22. Batsaikhan B., Huang C.I., Yeh M.L., Huang C.F., Hou N.J. et al. The effect of antiviral therapy on serum lipid profiles in chronic hepatitis C. Oncotarget. 2018 Apr 20. 9(30). 21313-21321. doi: 10.18632/oncotarget.25092.

23. Radwan M.I., Pasha H.F., Mohamed R.H., Hussien H.I., El-Khshab M.N. Influence of transforming growth factor-β1 and tumor necrosis factor-α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. Cytokine. 2012 Oct. 60(1). 271-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.010.

Received 28.12.2023
Revised 11.03.2024
Accepted 25.03.2024

Information about authors

Mariya Derbak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, morika1415@gmail.com; phone: +380(50)6275075; https://orcid.org/0000-0003-4791-4080

Nataliia Lizanets, Assistant, Department of Internal Medicine, Medical Faculty 2, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: nataliya.lizanets@uzhnu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-3560-195X

Oksana Hanych, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: kaf-ftherapy@uzhnu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-8213-1829

Valeriy Mashura, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: valeriy.mashura@uzhnu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-9066-7228

Hanna Mashura, PhD, Assistant, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: hanna.mashura@uzhnu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-0299-0349

Olena Ustych, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: helen.rishko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4360-8601

Larysa Rostoka, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry and Pharmacology, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: larysarostoka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8644-0861

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. Derbak M.A. — general management of the work, development of the research concept, formulation of the aim of work, editing the text of the article, final approval of the article; Lizanets N.V. — 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; Hanych O.T. — editing the text of the article; Mashura V.V., Mashura H.Y. — data collection and analysis; Ustych O.V. — statistical analysis; Rostoka L. M. — critical review.

Дербак М.А., Лізанець Н.В., Ганич О.Т., Машура В.В., Машура Г.Ю., Устич О.В., Ростока Л.М.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Ліпідний обмін у пацієнтів із хронічним гепатитом С, неалкогольною жировою хворобою печінки й ожирінням під впливом лікування

Резюме. ***Актуальність.*** У хворих із високими стадіями фіброзу печінки після повної елімінації вірусу гепатиту С може спостерігатися прогресування фіброзу печінки й ожиріння. ***Мета:*** вивчити вплив противірусної терапії на показники ліпідного обміну в осіб із хронічним гепатитом С (ХГС), поєднаним із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). ***Матеріали та методи.*** Під спостереженням знаходилось 82 хворі: 56 пацієнтів із ХГС, поєднаним із НАЖХП, і 26 осіб із ХГС. Учасники розділені на три групи: першу (n = 23) — пацієнти з ХГС, НАЖХП та ожирінням, другу (n = 33) — особи з ХГС, НАЖХП і підвищеною масою тіла, третю (n = 26) — хворі на ХГС із нормальною масою тіла. Усім пацієнтам проведено визначення біохімічних показників крові та загального холестерину, ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів та цитокінів ангіопоетину-2, трансформуючого фактора росту β1, фактора некрозу пухлини α і неоптерину, інтерлейкіну-6. Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначено за допомогою FibroMax. Хворі отримували софосбувір 400 мг, даклатасвір 60 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів. ***Результати.*** Установлено, що 8 хворих мали фіброз печінки F_{3-4}, 11 осіб — F_{2-3}, 23 — F_{1-2}, а 37 осіб — стадію F_{0-1}. Стійку вірусологічну відповідь отримано в 95,1 % хворих на ХГС. У 4,9 % пацієнтів, які мали прогресуючі стадії фіброзу печінки та ожиріння або підвищену масу тіла, відповіді не отримано. Після проведеного лікування незначне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ зареєстровано в 61,1 % хворих третьої групи, 50 % — другої і тільки в 31,2 % — першої групи. Уміст загального холестерину мав тенденцію до підвищення в першій та другій групах, а в третій залишався без змін. Хоча зміни рівнів ЛПНЩ та ЛПДНЩ були статистично значущі, однак за абсолютними значеннями вони невеликі. У 62,5 % осіб із ХГС і супутньою НАЖХП, які мали ожиріння або підвищену масу тіла та фіброз F_{3-4}, навіть після повної елімінації вірусу гепатиту С рівні ангіопоетину-2, трансформуючого фактора росту β1 залишаються високими та позитивно корелюють із ступенем стеатозу та стадією фіброзу печінки. ***Висновки.*** Після успішної елімінації вірусу гепатиту С у пацієнтів, які мають супутню неалкогольну жирову хворобу печінки, фіброз F_{3-4} та підвищену масу тіла, реєструються порушення ліпідного обміну.

Ключові слова: гепатит С; неалкогольна жирова хвороба печінки; стеатоз; фіброз; ожиріння; ліпідний обмін; противірусна терапія

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

• у період вагітності[1, 2]

• у період годування груддю[1, 2] • у дорослих та дітей[1, 2]

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ H03C A. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

*За результатами роздрібного аудиту Sale Out системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplorer», продажі брендів з урахуванням маркетуючої організації за 2023 рік включно серед препаратів, які відносяться до АТС код (3) H03C «ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ» в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис. грн). Згідно з «База даних «Pharmexplorer» ©ТОВ «Проксіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: https://pharmxplorer.com.ua/

UA-Jod-02-2024-V1-Press. Останній перегляд 26.01.2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** +38 (044) 494-33-88.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

Dorota Filipowicz[1], Ewelina Szczepanek-Parulska[1], Aniceta A. Mikulska-Sauermann[2], Marta Karazniewicz-Łada[2], Franciszek K. Głowka[2], Krzysztof Szymanowski[3], Mariusz Ottarzewski[4], Lutz Schomburg[5], Marek Ruchała[1]

[1] Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland
[2] Department of Physical Pharmacy and Pharmacokinetics, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland
[3] Department of Perinatology and Gynaecology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland,
[4] Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland
[5] Institute of Experimental Endocrinology, Charité — Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Дефіцит йоду і неефективність його добавок у вагітних жінок у Польщі та його вплив на метаболізм щитоподібної залози

Резюме. ***Актуальність.*** *Йод є основним компонентом гормонів щитоподібної залози, і його дефіцит призводить до негативних наслідків вагітності. Тому під час вагітності рекомендується додатковий прийом йоду.* ***Мета:*** *шляхом оцінювання групи жінок із західної Польщі оновити дані щодо статусу йоду під час вагітності й ефективності добавок йоду щодо функції щитоподібної залози матері й новонародженого.* ***Пацієнти та методи.*** *У дослідження, яке проводилося між 2019 і 2021 роками, було включено 91 жінку перед пологами. Під час медичної співбесіди пацієнтки повідомили про споживання дієтичних добавок. Показники функції щитоподібної залози (ТТГ, ft3, ft4, a-TPO, a-Tg і TRAb) вимірювали в сироватці крові матерів і в пуповинній крові їх новонароджених немовлят. Концентрацію йоду в сечі (UIC) і співвідношення йод/креатинін (UIC/crea) оцінювали в окремих зразках сечі за допомогою валідованої високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням (HPLC-UV). Проведено аналіз неонатального скринінгу ТТГ із сухої плями крові.* ***Результати.*** *У вагітних жінок медіана (міжквартильний діапазон) UIC дорівнювала 106 (69–156) мкг/л і співвідношення UIC/crea становило 104 (62–221) мкг/г, тоді як приблизно 20 % мали UIC/crea нижче за 50 мкг/г, що вказує на наявність дефіциту йоду. Коефіцієнт споживання добавок йоду становив 68 %. Не було встановлено жодних вірогідних відмінностей щодо показників UIC, UIC/crea і параметрів щитоподібної залози між групами, які приймали добавки йоду і які їх не приймали, однак найвища йодурія була виявлена в разі призначення йоду на додаток до левотироксину порівняно з випадками, коли обидва ці препарати приймалися окремо. Пацієнтки з UIC/crea в межах 150–249 мкг/г продемонстрували найнижчі рівні ТТГ і a-TPO. ТТГ був вище від 5 мМО/л у 6 % дітей.* ***Висновки.*** *Незважаючи на йодування солі, яке впроваджено на національному рівні, і рекомендації щодо додаткового вживання йоду під час вагітності, йодний статус і реальний рівень споживання йоду показали неефективність сучасної моделі профілактики йододефіциту під час вагітності.*

Ключові слова: *концентрація йоду в сечі (UIC); мікроелементи при вагітності; йод; селен; гіпотиреоз; тиреоїдит; пуповинна кров новонароджених; рекомендації щодо призначення добавок під час вагітності*

Вступ

Порушення регуляції функції щитоподібної залози є поширеною клінічною проблемою, особливо актуальною під час вагітності, та такою, що вражає майже одну п'яту жінок. Під час вагітності потреба в тиреоїдних гормонах (ТГ) зростає на 25–50 % через підвищення вироблення тиреоїдзв'язувального глобуліну, плацентарний перехід йоду і тироксину (Т4) до плода, деградацію ТГ у плаценті й посилений нирковий кліренс мікроелементів [1]. Крім того, ТГ беруть участь у міграції нейронів і мієлінізації під час розвитку нервової системи плода [2]. Слід зазначити, що йод є основним компонентом ТГ. Вагітні жінки з дефіцитом йоду часто страждають від гіпотиреозу (ГТ), а також зобу і мають підвищений ризик розвитку автоімунної патології щитоподібної залози [3]. Крім того, дефіцит ТГ призводить до погіршення акушерських результатів, таких як значна поширеність викиднів, мертвонароджень, затримки росту і вроджених аномалій [4]. Значний дефіцит йоду під час внутрішньоутробного розвитку призводить до найтяжчої форми ГТ, тоді як легка або помірна недостатність йоду в матері може спричинити інтелектуальну недостатність, порушення психомоторних функцій,

погіршення соціалізації та зниження показника IQ у дітей шкільного віку [5, 6]. У 1997 році в Польщі було запроваджено програму профілактики йододефіциту, яка передбачала обов'язкове йодування побутової солі (20–40 мг калію йодиду (KI) на 1 кг солі) та сумішей для новонароджених (10 мкг/100 мл молока), а також рекомендувала додаткове призначення 100–150 мкг калію йодиду на добу для вагітних і жінок, які годують груддю, що згодом відновило оптимальний йодний статус у загальній популяції [7]. В епідеміологічному відношенні вдалося ліквідувати ендемічний зоб у дітей і знизити його поширеність у вагітних (з 80 до 19 %), зменшити частоту транзиторного ГТ у новонароджених (з 2 до 0,16 %), а також обмежити захворюваність на рак щитоподібної залози в жінок, старших за 40 років [8, 9]. Відповідно до останнього звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Польща виконала вимогу щодо вживання йодованої солі в > 90 % домогосподарств [7].

Однак зараз споживання солі може зменшитися через високу частоту гіпертензії серед населення і рекомендації Польського товариства гіпертензії, які спрямовані на зниження щоденного споживання солі до 5 г/добу, або через те, що більшу частку в дієті населення становлять імпортні продукти [10, 11]. Проте з точки зору оптимальної йодурії за результатами 10- і майже 20-річного періоду спостереження після введення програми профілактики можна зазначити, що ця програма, безсумнівно, виявилася невдалою щодо вагітних і жінок, які годують груддю [12, 13]. Тому необхідність додаткового прийому йоду в дозі 150–200 мкг на добу під час вагітності й періоду лактації була особливо підкреслена в останніх настановах Польського ендокринологічного товариства [14].

Навпаки, згідно з консенсусом ВООЗ, Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) і Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними розладами (ICCIDD), яка зараз перейменована на Глобальну мережу йоду (IGN), застосування добавок йоду не рекомендується, якщо в загальній популяції рівень йоду був достатнім протягом попередніх 2 років, що виражається концентрацією йоду в сечі (UIC) ≥ 100 мкг/л, тоді як значення UIC < 150 мкг/л під час вагітності визначається як дефіцит йоду [15]. Вищезазначені рекомендації є неоднозначними, хоча вони залишаються одностайними щодо переваг постійного моніторингу й оновлення йодного статусу під час вагітності в усьому світі. Наявні національні дані щодо оцінки ефективності профілактики йододефіциту були отримані з центральних, північних і південних регіонів Польщі, у яких усі експерти погоджуються щодо неефективності цієї моделі серед вагітних жінок. Проте на сьогодні жодних досліджень за участі мешканців західної частини країни не проводилося [12, 16–18].

Мета даного дослідження полягала в тому, щоб оцінити йодний статус у вагітних жінок, рівень споживання йоду, ефекти й дотримання рекомендацій у реальному житті серед вагітних жінок із західної Польщі, з особливим акцентом на функції щитоподібної залози матері й новонародженого.

Пацієнти та методи

У дослідження було включено 91 жінку європеоїдної раси з території Великої Польщі (західний регіон Польщі), які були госпіталізовані в акушерське відділення перед настанням терміну пологів. Для участі в дослідженні жінок відбирали випадковим чином протягом періоду між 2019 і 2021 роками в державній клінічній лікарні гінекології та акушерства Познанського університету медичних наук (центр третього рівня), яка є провідним акушерським центром у західній Польщі. Група учасниць дослідження складалася зі здорових жінок, які до вагітності були еутиреоїдними або гіпотиреоїдними, мали або не мали антитиреоїдні антитіла (до тиреоїдної пероксидази (a-TPO), тиреоглобуліну (a-Tg), рецептора ТТГ (TRAb)), а також лікувалися або не лікувалися левотироксином (LT4). Вони були розподілені на підгрупи залежно від того, отримували вони або не отримували добавки йоду, приймали LT4 чи ні, а також мали чи не мали антитиреоїдні антитіла. Загальний стан учасниць дослідження був задовільний, вони не мали в анамнезі будь-яких серйозних хронічних захворювань, злоякісних новоутворень або захворювань нирок/печінки (за винятком доброякісних кіст). Жодна пацієнтка не повідомляла про дотримання певного типу дієти, включно з раціоном, багатим рибою, веганською чи вегетаріанською дієтою, і всі пацієнтки не мали закордонних поїздок тривалістю понад 1 місяць.

Були проведені скринінг та опитування пацієнток за критеріями включення/виключення і щодо споживання дієтичних добавок під час вагітності, включно з їх назвою, дозою, частотою та тривалістю прийому. Перед пологами в кожної жінки було взято зразок сечі, який розмістили для зберігання в морозильну камеру при –20 °C у кількості приблизно 10 мл. Крім того, перед пологами було взято зразок венозної крові матері за допомогою венопункції. У III фазі пологів після припинення пульсації пуповини відбирали до 2 мл пуповинної крові з неонатальної частини плаценти. Обидва зразки сироватки зберігалися замороженими при –20 °C. Показники йодурії, такі як UIC, вимірювали за допомогою валідованої іонно-парної високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням (HPLC-UV), як описано в [19]. Креатинін визначали в тому самому зразку сечі за допомогою колориметричного набору для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) (ThermoFisher, EIACUN, Frederick, США). Для об'єктивізації результатів розраховували співвідношення йод/креатинін у сечі (UIC/crea). Результати UIC і UIC/crea були проаналізовані відповідно до останніх критеріїв ВООЗ для оцінки йодного статусу у вагітних [20]. Концентрації сироваткового ТТГ, ft3, ft4 та антитиреоїдних антитіл (a-TPO, a-Tg) вимірювали за допомогою електрохемілюмінесценції (набори ECLIA, Hitachi та Roche Diagnostics) з використанням аналізатора Cobas e601 (Індіанаполіс, Індіана, США) і TRAb за допомогою радіоімунологічного аналізу (RIA, BRAHMS Diagnostics, Берлін, Німеччина). Неонатальний ТТГ перевіряли на 3-тю — 4-ту добу життя у рамках національного скринінгу на вроджений ГТ. Вимірювання проводили на висохлих плямах крові з п'яткової зони за допомогою імунолюмінометричного (LIA) аналізу.

Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації [21] і було схвалено Місцевим комітетом з біоетики Познанського університету медичних наук (протокол № 104/19, дата затвердження: 10 січня 2019 р., додаток 4 лютого 2021 р., протокол № 132/21).

Статистичний аналіз

Для статистичних розрахунків використовувалися Statistica, версія 13.3 (TIBCO Software Inc., Каліфорнія, США), GraphPad Prism, версія 9.5.1 (GraphPad Software, LCC, Бостон, США) і Microsoft Excel (2019) від Microsoft Office (Adobe Inc., Каліфорнія, США). Відповідно до тесту Shapiro-Wilk не було нормального розподілу даних, тому були застосовані непараметричні статистичні тести. Групи порівнювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney або парного тесту Wilcoxon (коли параметри аналізували в межах пар «мати — дитина»), а також дисперсійного аналізу (ANOVA)/тестів Kruskal-Wallis з *post-hoc* аналізом. Для аналізу кореляції між параметрами було виконано R-тест Спірмена. Результати подані в основному у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (IQR, Q1-Q3), 95% довірчих інтервалів (95% ДІ) або середнього зі стандартним відхиленням (± SD). Значення $p < 0,05$ вважалося вірогідним.

Результати

Характеристики пацієнтів подані в табл. 1.

У вагітних жінок із західної Польщі медіана (IQR) UIC дорівнювала 106 (69–156) мкг/л і коефіцієнт UIC/crea дорівнював 104 (62–221) мкг/г, що визначається як дефіцит йоду (UIC або UIC/crea < 150 мкг/л або мкг/г) для цієї конкретної групи відповідно до діапазонів, прийнятих ВООЗ [15] (табл. 2). Приблизно 20 % жінок мали UIC/crea нижче за 50 мкг/г, що є граничним значенням для іншого показника дефіциту йоду. Кореляція спостерігалася між обома показниками йодурії, використаними в дослідженні, тобто UIC і UIC/crea ($R = 0,63$, $p < 0,001$).

Про додатковий прийом йоду під час вагітності повідомили 62 вагітні із 91 (68 %). У більшості випадків йод приймався у складі полівітамінних дієтичних добавок у середній дозі (IQR) 200 (150–200) мкг/добу з діапазоном 100–300 мкг/добу. 13 із 62 (21 %) пацієнток додатко-

Таблиця 1. Клініко-біохімічні характеристики жінок і новонароджених

Клінічні параметри (медіана, IQR)	Матері [n = 91]	Новонароджені [n = 101][b]
Вік, років	33 (31–35)	
Маса тіла до пологів, кг	62 (56–70)	
Тижні вагітності до пологів	39 (38–40)	
Маса тіла при пологах, г		3415 (3100–3650)
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині		10 (10–10)
Приймали LT4/не приймали LT4, кількість пацієнток	50/41	
Доза LT4 в 3-му триместрі, мкг/добу	75 (50–91)	
AIT (+)/AIT (–), кількість пацієнток	18/71	
Біохімічні параметри (медіана, IQR)	**Матері [n = 89]**	**Новонароджені [n = 94]**
TSH у венозній/пуповинній крові, мкМО/мл	1,99 (1,32–2,81)	8,53 (5,91–11,2)
TSHs, мМО/л [n = 101]		1,88 (0,63–2,78)
ft3, пмоль/л	4,05 (3,64–4,38)	2,05 (1,78–2,35)
ft4, пмоль/л	13,7 (12,2–15,5)	16,4 (15,1–17,6)
a-TPO, МО/мл	12 (10–20)	9 (9–12)
a-Tg, МО/мл	13 (11–17)	13 (10–15)

Примітки: LT4 — левотироксин; AIT — автоімунний тиреоїдит: наявний [+], відсутній [–]; IQR — міжквартильний інтервал; TSH — тиреотропін; TSHs — TSH на 3-ю — 4-ту добу життя; ft3 — вільний трийодтиронін ; ft4 — вільний тироксин; a-TPO — антитиреоїдна пероксидаза; a-Tg — антитироглобулін; [b] — дані охоплюють 10 вагітностей двійнею.

Таблиця 2. Медіана йодурії у вагітних жінок за класифікацією ВООЗ

Категорія забезпеченості йодом у популяції вагітних жінок	Критерії йодурії за класифікацією ВООЗ, виражені медіаною UIC, мкг/л або UIC/crea, мкг/г
Тяжкий дефіцит	< 50
Недостатність	< 150
Достатня	150–249
Вище зазначеної норми	250–499
Надмірна	> 500

Примітки: UIC — концентрація йоду в сечі; UIC/crea — співвідношення йод/креатинін.

Таблиця 3. Добавки йоду, дози і формули, про які повідомили вагітні жінки

Кількість жінок, які приймали добавки йоду, від загальної кількості [n = 62], % (n)	Формула (полівітамінні дієтичні добавки)	Доза, мкг/добу
63 (39)	KIO_3, KI	200
31 (19)	KI	150
3 (2)	KI	220/300
1,5 (1)	KI	100
1,5 (1)	Невідомо	Невідомо

Примітки: KIO_3 — йодат калію; KI — йодид калію.

во йод не приймали протягом усієї вагітності, 4/62 (6,5 %) пацієнтки приймали його лише в 1-му та 2-му триместрі, а 9/62 (14,5 %) — лише в 3-му триместрі вагітності. Дозування і формули дієтичних добавок наведені в табл. 3.

На наступних етапах аналізу були виключені жінки, які не приймали добавки йоду в 3-му триместрі, і пацієнтки, у яких виявлено аномальний ТТГ для цього періоду вагітності.

Не було виявлено вірогідних відмінностей у UIC (медіана, Q1-Q3) у групі, яка повідомила про прийом добавок йоду (105 мкг/л, 69–170, n = 50), порівняно з жінками, які не приймали добавки йоду (99 мкг/л, 84–130, n = 27) під час вагітності (p = 0,55) (рис. 1).

Не було вірогідної різниці в UIC між групами, які отримували й не отримували йод, у підгрупах пацієнток, які не отримували LT4 (p = 0,47), а також тих, хто отримував цей препарат (p = 0,15).

Не було виявлено жодної різниці між групою матерів, які приймали і не приймали йод, і тими, у кого UIC нижче і вище за 150 мкг/л, щодо показників гормонів щитоподібної залози матері та новонародженого (ТТГ, ft3, ft4 і ТТГ), навіть після виключення пацієнток, які отримували LT4. Також не було відмінностей в рівнях антитіл матері й дитини (a-TPO, a-Tg і TRAb) щодо добавок йоду як у підгрупі AIT (+), так і в підгрупі AIT (–).

Усі тиреоїдні антитіла матерів та їхніх дітей корелювали позитивно (a-TPO з p < 0,001, R = 0,59; a-Tg з p < 0,001, R = 0,52; TRAb з p < 0,001, R = 0,49). Крім того, ft4 у дітей корелював з рівнем TRAb у матері (p = 0,03, R = –0,26), а ТТГ пуповинної крові корелював з UIC матері (p = 0,03, R = 0,25).

Порівняння трьох груп жінок (тих, які приймали добавки йоду і не приймали LT4, які приймали LT4 і не приймали йод і групи комбінованого прийому йоду та LT4) не виявило вірогідних відмінностей щодо UIC (p = 0,18) або UIC/crea (p = 0,09). Проте найвища йодурія була зареєстрована в групі комбінованого прийому LT4 і йоду (рис. 2).

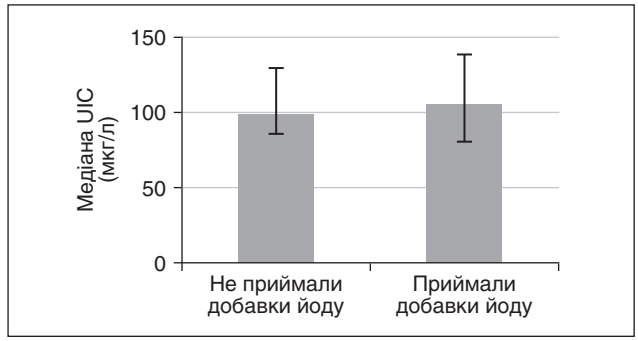


Рисунок 1. Порівняння йодурії в останньому триместрі вагітності у жінок, які підтвердили або спростували прийом добавок йоду. Вища медіана UIC і ширший довірчий інтервал (95% ДІ) спостерігалися в групі прийому йоду, хоча результат не був вірогідним (p = 0,55). Обидва інтервали нижчі від нормального діапазону, встановленого ВООЗ (< 150 мкг/л)

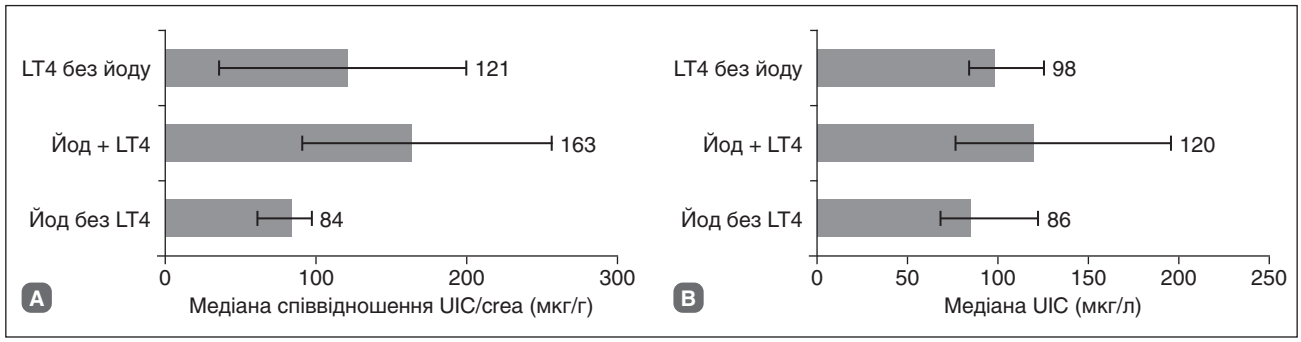


Рисунок 2. Зв'язок концентрації йоду в сечі матері (A) і співвідношення йод/креатинін (B) з прийомом левотироксину і/або йодних добавок. Вагітні відрізнялися за споживанням йоду (I) і левотироксину (LT4) і були розподілені на три групи; лише I (група 1), лише LT4 (група 2) або комбіноване споживання I та LT4 (група 3). Вірогідних відмінностей у концентрації йоду в сечі (UIC, p = 0,18, KW-H = 3,46) і співвідношенні йод/креатинін (UIC/crea, p = 0,09, KW-H = 5,84) між групами не спостерігалося. Проте найвищі UIC або UIC/crea спостерігалися в групі з комбінованою терапією LT4 і добавками I. Показано медіани (символи та цифри), 95% ДІ (смуги помилок)

Примітки: UIC/crea — співвідношення йод/креатинін; LT4 — левотироксин; I — йод; KW-H — результат тесту Kruskal-Wallis.

Жінки з UIC/crea в межах 150–249 мкг/г мали найнижчі значення ТТГ (у підгрупі після виключення пацієнток, які отримували лікування LT4) і а-ТРО (у підгрупі з негативними антитиреоїдними антитілами) порівняно з тими, у кого була нижча або вища йодурія (табл. 4).

Крім того, у 6 % новонароджених рівень ТТГ був вище за 5 мМО/л. У всіх новонароджених ТТГ < 12 мМО/л (в одного > 10 мМО/л); отже, жодна дитина не потребувала подальшого обстеження на вроджений ГТ.

Обговорення

Наше дослідження мало на меті охарактеризувати йодний статус вагітних жінок у провідному акушерському центрі в західній Польщі, а також проаналізувати ефективність добавок йоду щодо корекції дефіциту йоду. Отримані результати показують, що подана група вагітних жінок, які проживають на території західної Польщі, має дефіцит йоду, незважаючи на те, що вважається, що населення всієї країни має оптимальне забезпечення йодом. Приблизно одна третина вагітних жінок повідомила про те, що не приймала додатково йод під час вагітності, і в багатьох початок і тривалість прийому цього мікроелементу не відповідали рекомендаціям, зазначеним як у польських, так і в міжнародних настановах.

Незважаючи на виявлені в літературі відмінності в UIC між підгрупами жінок, які приймали і не приймали добавки йоду, жодне дослідження не показало достатніх концентрацій йоду у вагітних польських жінок щодо референтних діапазонів UIC, встановлених ВООЗ (табл. 5), за винятком даних одного інтервенційного дослідження Jastrzebska et al. [22]. У поданому дослідженні група, яка отримувала добавки йоду, не показала вірогідно вищого UIC, хоча учасниці повідомляли, що приймали належну дозу йоду. Вищезазначене узгоджується зі спостереженням про те, що рівень вживання добавок був одним з найвищих порівняно з попередніми польськими звітами, але це все ще не мало вірогідного впливу на загальну йодурію. Це можна пояснити недосконалими формулами добавок, які використовували пацієнтки, у результаті чого в нашому дослідженні лише одна учасниця отримувала препарат калію йодиду, що відпускається за рецептом, а решта використовували безрецептурні дієтичні добавки для вагітних. Крім того, прийом йоду часто починався занадто пізно або припинявся занадто рано (21 % учасниць у нашій когорті отримували йод лише протягом короткого періоду часу). Подібне вже спостерігалося в попередніх аналізах [23]. Єдиним звітом, у якому був досягнутий межовий достатній рівень йодурії, було інтервенційне дослідження, яке передбачало прийом 150 мг KI на добу в окремій таблетці [22]. Серед дієтичних добавок KI є найбільш рекомендованою формою, тоді як ламінарії слід уникати через варіацію високих доз [24]. Цікаво, що аналіз ринку США показав, що 24 % полівітамінних добавок для призначення в пренатальному періоді взагалі не містили йоду, а в тих, що містять йод, дози значно відрізнялися (25–290 мг), а деякі інші мали у складі ламінарію [25].

Крім того, оцінювалося споживання селену, і автори дослідження виявили як поганий статус селену, так і неефективність самостійного прийому добавок мікроелементів [26]. Подібне спостереження було зроблено в Латвії, де, незважаючи на широке використання добавок (70 %), вагітні жінки не досягли оптимального рівня селену і йоду. Однак базові концентрації обох мікроелементів були вищими, ніж у Польщі [26]. Тому необхідні місцеві настанови щодо призначення мікроелементів і вітамінних добавок, щоб забезпечити підґрунтя доказової медицини для лікарів і споживачів, з особливим акцентом на групах, яким це буде найбільш корисно, таких як вагітні жінки і пацієнти з автоімунним тиреоїдитом [27, 28]. В інших європейських країнах, де було запроваджено йодування солі, оптимальна йодурія була досягнута в дітей шкільного віку, але не у вагітних жінок [29, 30]. Подібні результати були отримані в португальських вагітних жінок у 1-му триместрі, у яких середня UIC становила 104 мкг/л, 19 % мали UIC < 50 мкг/л, а рівень прийому добавок становив 57 %, незважаючи на чинні впродовж десяти років офіційні рекомендації щодо добавок йоду під час вагітності, що свідчить про погане дотримання настанов [31]. Низький рівень йоду був пов'язаний з недостатністю знань щодо значення йоду і його джерел [32]. Це також потенційно може пояснити результати, отримані в поданому дослідженні.

Слід зазначити, що наша когорта включала також пацієнток із гіпотиреозом, деякі з них отримували лікування LT4, що виділяє 64 % йоду. Можливо, у місцевого населення або осіб з порушеною функцією щитоподібної залози спостерігався надмірний місцевий тканинний дефіцит йоду в щитоподібній залозі або потреба в цьому мікроелементі була занадто великою, щоб ефективно задовольняти її рекомендованою дозою. Однак у наших подальших оцінках результатів ми виключили пацієнток із гіпотиреозом і аномальним ТТГ на основі скоригованих на популяцію контрольних значень, встановлених Польським ендокринологічним товариством для 3-го триместру вагітності (ТТГ 0,11–3,53). Крім того, беручи

Таблиця 4. Вплив йодурії в матері (за критеріями ВООЗ) на показники функції щитоподібної залози

	UIC/crea (мкг/г)			H	P
	< 150	150–249	> 249		
M UIC/crea, мкг/г [Me, Q1-Q3]	64,9[c, d] [35,7–91,2]	182,8[c] [164,3–203,5]	348,2[d] [271–457,1]	60,4	< 0,01
M TSH, мкОд/мл [Mean, SD]*	2,06 ± 0,82[b]	1,42 ± 0,69[b]	1,97 ± 0,73	7,9	0,02
M a-TPO, МО/мл [Me, Q1-Q3]**	11[e] [10–13,5]	10[a, e] [9–11]	13[a] [10,5–16]	7,96	0,02

Примітки: UIC/crea — співвідношення йод/креатинін; Me — медіана; H — результат тесту Kruskal-Wallis; P — рівень вірогідності для тесту Kruskal-Wallis; Q1 — перший квартиль; Q3 — третій квартиль; M — матері; ТТГ — тиреотропін; а-ТПО — антитиреоїдна пероксидаза; post-hoc аналіз виявив вірогідні відмінності між підгрупами з [a] — p = 0,025; [b] — p = 0,014; [c] — p < 0,001; [d] — p < 0,001; [e] — p = 0,063; * — аналіз серед пацієнток, які не отримували левотироксин; ** — аналіз у групі пацієнток із виключеним підвищенням рівня антитиреоїдних антитіл.

до уваги вплив добавок йоду на функцію щитоподібної залози, в оцінювання, що містить параметри щитоподібної залози, були включені лише жінки, які не отримували терапію LT4, і враховувалася наявність або відсутність AIT.

У цьому дослідженні брали участь лише жінки в 3-му триместрі вагітності (за кілька днів до пологів, після госпіталізації), щоб уникнути невідповідності через зміни UIC під час вагітності, коли збільшення об'єму сечі може призвести до зниження концентрації йоду порівняно з 1-м триместром [33]. Це може пояснити нижче значення UIC у цьому дослідженні порівняно з дослідженнями, що також включають 1-й і 2-й триместри вагітності. Однак слід підкреслити, що друга половина 1-го триместру є найбільш вирішальним періодом для споживання йоду щодо стану плода, оскільки плацента є єдиним джерелом постачання достатньої кількості T3 для розвитку центральної нервової системи плода до середини терміну гестації [2].

І навпаки, підвищена популяційна йодурія може бути шкідливою, якщо медіана UIC перевищує 500 мкг/л або добове споживання йоду перевищує 500 мкг (удвічі вище від рекомендованого). Підвищений вміст йоду може мати негативний вплив на ендокринну систему, спричиняючи окиснювальне ушкодження ліпідних мембран, порушуючи метаболізм гормонів щитоподібної залози або посилюючи автоімунні процеси, особливо у вразливих осіб з наявним дефіцитом йоду [34]. Важливо зазначити, що, згідно з одним звітом, вміст йоду і селену в полівітамінних добавках перевищував кількість, зазначену на етикетці виробника, до 25 % [35]. Тому важливо уникати передозування або прийому невідомих доз мікроелементів, а також сумнівних дієтичних добавок.

За даними ВООЗ, йодну достатність при вагітності, що виражається йодурією, можна оцінити лише на популяційному рівні (через вірогідні інтра- та міжіндивідуальні відмінності). Цей показник відображає загальне споживання йоду за останні кілька днів. Середні значення UIC від 150 до 249 мкг/л вважаються оптимальними. Оскільки > 90 % йоду виводиться нирками, UIC у точковому зразку сечі є біомаркером йодного статусу під час вагітності в епідеміологічних дослідженнях, рекомендованих ВООЗ [36]. Проте під час вагітності фізіологічне збільшення ниркової фільтрації та розведення йоду в сечі може призвести до заниження концентрації йоду. Крім того, стан гідратації та щоденна різниця в концентрації йоду також можуть впливати на результати. Отже, доцільним додатковим показником є співвідношення UIC/crea, яке зменшує вплив змін об'єму сечі. У вагітних жінок цей біомаркер корелює з 24-годинною концентрацією йоду в сечі й узгоджується з концентрацією йоду в сироватці крові під час вагітності [33]. Беручи до

Таблиця 5. Порівняння польських досліджень щодо йодурії під час вагітності за останні 14 років

Автор і вид дослідження	Рік	Регіон Польщі	Кількість жінок	Триместр	Медіана UIC, мкг/л	Кількість жінок з UIC > 150 мк/л	Неонатальний TSH > 5 мМО/л на 3-тю добу життя	Метод вимірювання UIC	Добавка йоду (прийом йоду) проти відсутності прийому добавки йоду
D. Filipowicz (2022) (перехресне секційне)	2019 2021	Західний (Познань)	91	3-й	106	28,5 %	6 %	HPLC-UV (точкова проба сечі)	105 (68 %) проти 99, p = 0,55
M. Trofimiuk-Muldner (2020) [13] (перехресне секційне)	2017	Північний, південний, центральний, північно-східний, південно-східний	300	1-й (14,7 %) 2-й (21 %) 3-й (64,7 %)	112			Реакція Sandell-Kolthoff (точкова проба сечі)	
H. Jastrzebska (2016) [22] (проспективне)	2008 2013	Центральний (Варшава)	92	1-й	1-й — 83 3-й — 101		8,77 %	Реакція Sandell-Kolthoff (точкова проба сечі)	151,5 (100 % у 2-му і 3-му) проти 101, p < 0,01
M. Krasnodebska-Kiljanska (2013) [17] (проспективне)		Центральний (Варшава)	62	1-й	1-й — 96 2-й — 122 3-й — 129	14 %	4,41 %		100 % у 2-му і 3-му
A. Zygmunt (2015) [18] (перехресне секційне)	2010	Центральний (Лодзь)	115	1-й (6 %) 2-й (53 %) 3-й (41 %)	1-й — 80,1 2-й — 81,3 3-й — 78,4		2 %	Реакція Sandell-Kolthoff (точкова проба сечі)	129,4 (45 %; 1-й — 0, 2-й — 24,6 %, 3-й — 78,7 %) проти 73,0, p < 0,001
M. Gietka-Czernel (2010) [12] (перехресне секційне)	2007 2008	Центральний (Варшава)	100 (72)	1-й (32 %) 2-й (36 %) 3-й (32 %)	112,6	28 %	2,9 %	Реакція Sandell-Kolthoff (збір сечі протягом 24 годин)	146,9 (35 %; 1-й — 31 %, 2-й — 39 %, 3-й — 34 %) проти 97,3, p < 0,001
T. Milewicz (2011) [16] (перехресне секційне)		Південний (Краків)	500						59 %

Примітки: UIC — концентрація йоду в сечі; TSH — тиреотропін; HPLC-UV — високоефективна рідинна хроматографія з ультрафіолетовим детектуванням.

уваги вищезазначене, у цьому дослідженні оцінювали обидва біомаркери. Крім того, для цілей поданого дослідження була розроблена й валідована нова недорога й селективна методика HPLC-UV для визначення йоду в сечі людини за допомогою іонних пар. Порівняно з попереднім методом, мас-спектрометрією з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-MS), HPLC-UV є менш складною та не вимагає жодного передового обладнання. Порівняно зі спектрофотометричним методом, який використовує реакцію Sandell-Kolthoff, HPLC-UV не передбачає проковтування вихідного матеріалу або використання шкідливих речовин (миш'яку і цезію) [19, 37]. Крім того, HPLC-UV забезпечує кращу селективність речовин, які необхідно визначити в такій складній біологічній матриці, як сеча.

Вплив споживання йоду на щитоподібну залозу може відображатися найнижчими ТТГ і а-ТРО матерів у підгрупі, у якій йодурія була в межах рекомендованих діапазонів. Аналогічно китайська когорта з понад тисячі вагітних жінок виявила нижчий ТТГ у групі з UIC 150–249 мкг/л, ніж у тих, у кого UIC дорівнювала 250 мкг/л або вище. Також у жінок з пізньою вагітністю ризик розвитку субклінічного ГТ був у 2,5 раза вищим, якщо UIC у 1-му триместрі була нижчою за 100 мкг/л [38]. Два рандомізованих контрольованих дослідження продемонстрували менше підвищення рівня ТТГ під час вагітності при прийомі 200–225 мкг йоду на день, і в одному дослідженні нижчий рівень ТТГ у матері був виявлений у 1-му триместрі в групі, яка отримувала добавки [39, 40]. Крім того, у нашому дослідженні спостерігалася слабка позитивна кореляція між UIC матері та ТТГ у пуповинній крові новонародженого. Однак, згідно з метааналізами, у більшості досліджень додавання йоду саме по собі не вплинуло на рівень ТТГ, ft4, а-ТРО у матері та ТТГ у плода [41]. Низька UIC (< 100 мкг/л) була виявлена як незалежний фактор ризику для позитивного а-Tg серед населення, що споживає йод на достатньому рівні [42]. Наше дослідження показало, що найнижчий рівень а-ТРО спостерігався в підгрупі з оптимальною йодурією. Що стосується небажання додавати йод у вагітних жінок, які страждають від AIT, у зв'язку з тим, що надлишок йоду вважається тригером антитиреоїдного автоімунітету, не було виявлено вірогідного збільшення а-ТРО після прийому 100 або 150 мкг на добу [43], і поширеність позитивної реакції на а-ТРО серед вагітних жінок в Ірані не зросла через 2 роки після введення на національному рівні призначення добавок йоду [44]. Слід зазначити, що в нашому дослідженні було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між усіма автотиреоїдними антитілами матері та новонароджених, що довело трансплацентарну передачу антитіл IgG від матері до плода, оскільки новонароджена дитина не здатна виробляти антитіла протягом перших місяців життя. Крім того, більш висока концентрація TRAb у матері була пов'язана з нижчим рівнем ft4 у плода, що може бути пов'язано з наявністю фракції автоантитіл, що блокують рецептор ТТГ, виявлених за допомогою оцінки TRAb, які знижують синтез тиреоїдних гормонів плода.

Таблиця 6. Короткий перелік рекомендацій щодо прийому добавок йоду перед зачаттям, під час вагітності та в період лактації

Автор і рік публікації	Назва настанови	Доза йоду на добу і формула	Період прийому добавки і тривалість	Рекомендація при патології щитоподібної залози
A. Hubalewska-Dydejczyk (2021) [14]	Захворювання щитоподібної залози під час вагітності: рекомендації Польського ендокринологічного товариства	150–200 мкг йоду або 400 мг йодованої олії на рік	Планування вагітності (50 мкг), вагітність і лактація	150 мкг/добу при легкому гіпотиреозі, що лікується низькою дозою LT4[b], менша доза йоду при високій дозі LT4
M. Zimmer (2020) [48]	Рекомендації Польського товариства гінекологів і акушерів щодо прийому добавок під час вагітності	150–200 мкг	Вагітність	Прийом добавки під контролем рівня тиреоїдних гормонів і антитиреоїдних антитіл
E.K. Alexander (2017) [24]	Рекомендації 2017 року Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й менеджменту захворювань щитоподібної залози під час вагітності й після пологів	150 мкг калію йодиду або 400 мг йодованої олії на рік	3 місяці до вагітності, вагітність і лактація	Не призначаються добавки при гіпертиреозі та гіпотиреозі, які лікуються LT4[a]
L. De Groot (2012) [49]	Менеджмент дисфункції щитоподібної залози під час вагітності та після пологів: клінічні практичні рекомендації ендокринного товариства	150–200 мкг калію йодиду або йодату	До зачаття, вагітність і лактація	–
J.H. Lazarus (2014) [50]	Рекомендації 2014 року Європейської тиреоїдної асоціації щодо лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності та в дітей	150 мкг калію йодиду	До зачаття, вагітність і лактація	Необхідність проведення досліджень ефективності й побічних ефектів комбінованого LT4 і йоду або йоду окремо при субклінічному гіпотиреозі

Примітки: LT4 — левотироксин; [a] — слабкі рекомендації, низький рівень доказовості; [b] — сильні рекомендації, високий рівень доказовості.

Неонатальний ТТГ, оцінений у висушеному зразку цільної крові (отриманої при уколі п'яткової зони) через 3–4 дні після народження, може служити чутливим індикатором дефіциту йоду в популяції. Про останній говорять, коли ТТГ перевищує 5 мОд/л у понад 3 % новонароджених, як подано в цьому дослідженні [20, 45]. У новонароджених, які мали низький рівень йоду, спостерігався підвищений захват йоду щитоподібною залозою. Як наслідок, ТТГ підвищується в перші тижні життя, викликаючи неонатальну транзиторну гіпертиреотропінемію. Цей стан зникає спонтанно через 2 тижні, і його слід відрізняти від фізіологічного підвищення ТТГ у перші 36 годин життя внаслідок перинатального стресу. Проте транзиторна гіпертиреотропінемія в новонароджених підвищує ризик розвитку стійкої гіпертиреотропінемії в дитинстві [46]. У даному дослідженні підвищення ТТГ у перші хвилини життя було підтверджено через 3 дні, і фізіологічна концентрація була досягнута в усіх новонароджених, без кореляції з попередніми рівнями ТТГ. Тому слід підкреслити, що слід брати до уваги лише відстрочену оцінку ТТГ.

Настанови Американської асоціації щитоподібної залози рекомендують додавати 150 мкг йоду щодня під час вагітності й лактації, хоча в цьому географічному регіоні була продемонстрована оптимальна йодурія [47]. На відміну від польських рекомендацій для жінок із гіпотиреозом, які лікуються LT4, у них не рекомендується додаткове введення йоду. У цьому дослідженні не було виявлено вірогідних відмінностей між пацієнтками, які отримували лише LT4, лише добавки йоду або отримували як LT4, так і йод. Однак варто мати на увазі, що додавання йоду до LT4 у пацієнтів з гіпотиреозом може покращити йодний статус більшою мірою, ніж прийом окремо йоду або окремо LT4, що зазначено в локальних рекомендаціях (табл. 6). Це підтверджується іншим польським дослідженням, у якому оптимальна UIC була досягнута після додавання 150 мкг KI до стандартної дози LT4 [22]. Однак необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити спостережувану тенденцію.

Проведене дослідження також має кілька обмежень. Середню йодурію оцінювали в гетерогенній групі за тиреоїдним статусом (включно з еутиреоїдними, гіпотиреоїдними жінками, з AIT і без нього, пацієнтками, які отримували LT4). Дані щодо споживання добавок базувалися на опитуванні; отже, неможливо виключити упередженість заниження звітності. Крім того, не проводилося детальне щоденне опитування про харчування; отже, вплив окремих дієт, можливо, багатих на йод, також не розглядався. Проте з дослідження були виключені жінки, які дотримувалися будь-яких певних дієт, а також ті, хто проживали за кордоном протягом тривалого часу, і через обов'язкове йодування солі вихідний йодний статус населення вважався майже рівним. Рівень йоду оцінювали лише в 3-му триместрі вагітності, коли міг би бути задокументований найбільш повний йодний статус з проведенням оцінювання принаймні один раз на триместр, включно з найважливішим для неонатального розвитку 1-м триместром.

У більшості країн універсальні програми йодування солі є неефективними у відновленні адекватної йодурії матері щодо діапазонів, встановлених ВООЗ. Незважаючи на рекомендації щодо додаткового споживання йоду під час вагітності, реальна оцінка призначення цього мікроелемента показала неефективність поточної моделі. Імовірно, необхідно буде провести інтервенційне дослідження, щоб перевірити ефективність дози й уникнути можливої помилки, пов'язаної із самостійним призначенням добавок йоду, нерегулярним прийомом добавки (особливо наприкінці вагітності), впливом ГТ або LT4, а також із різноманітністю заявлених препаратів. Лікарі повинні розглянути можливість призначення калію йодиду як лікарського засобу (з перевіреним складом) і, можливо, як окремої форми. Важливо підвищити обізнаність ендокринологів, гінекологів, лікарів загальної практики та суспільства, особливо вагітних жінок, щодо значення і переваг правильного застосування йоду під час вагітності для матерів та їхніх новонароджених дітей для відновлення належного рівня цього елемента.

На закінчення слід зазначити, що, незважаючи на відповідні рекомендації, проаналізована група вагітних жінок із західної Польщі продемонструвала недостатній рівень йоду, що може мати потенційні негативні наслідки для вагітності й розвитку дитини. Враховуючи те, що цій проблемі можна запобігти, необхідні додаткові заходи для надання більш повної інформації лікарям і медичним працівникам, а також широкій громадськості, включаючи молодих жінок, і поліпшення споживання йоду під час вагітності до рівня, який безпечно дозволяє уникнути йододефіциту.

Список літератури

1. Zimmermann MB. The importance of adequate iodine during pregnancy and infancy. World Rev Nutr Diet. 2016;115:118-24. doi: 10.1159/000442078.

2. Puig-Domingo M, Vila L. The implications of iodine and its supplementation during pregnancy in fetal brain development. Curr Clin Pharmacol. 2013;8(2):97-109. doi: 10.2174/1574884711308020002.

3. Chen X, Wu C, Wang Z, Wu C, Guo Y, Zhu X, et al. Iodine nutrition status and thyroid autoimmunity during pregnancy: a cross-sectional study of 4635 pregnant women. Nutr J. 2022;21(1):7. doi: 10.1186/s12937-022-00760-6.

4. Pearce EN. Iodine deficiency in children. Endocr Dev. 2014;26:130-8. doi: 10.1159/000363160.

5. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, et al. Association of maternal iodine status with child IQ: a meta-analysis of individual participant data. J Clin Endocrinol Metab. 2019. 104(12):5957-67. doi: 10.1210/jc.2018-02559.

6. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC). Lancet Lond Engl. 2013;382(9889):331-7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60436-5.

7. World Health Organization. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. World Health Organization. Switzerland: WHO Press; 2007. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43398.

8. Szybiński Z. Work of the polish council for control of iodine deficiency disorders, and the model of iodine prophylaxis in Poland. Endokrynol Pol. 2012;63(2):156-60.

9. Szybinski Z, Delange F, Lewinski A, Podoba J, Rybakowa M, Wasik R, et al. A programme of iodine supplementation using only iodised household salt is efficient — the case of Poland. Eur J Endocrinol. 2001;144(4):331-7. doi: 10.1530/eje.0.1440331.

10. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, Januszewicz A, Litwin M, Kostka-Jeziorny K, et al. 2015 Guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the polish society of hypertension — short version. Kardiol Pol. 2015;73(8):676-700. doi: 10.5603/KP.2015.0157.

11. Lewiński A, Zygmunt A. Iodine prophylaxis in Poland — new, old challenges. Ann Agric Environ Med. 2014;21(1):1-4.

12. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P, Jastrzębska H, Kondracka A, Snochowska H, et al. Iodine status of pregnant women from central Poland ten years after introduction of iodine prophylaxis programme. Endokrynol Pol. 2010;61(6):646-51.

13. Trofimiuk-Müldner M, Konopka J, Sokołowski G, Dubiel A, Kieć-Klimczak M, Kluczyński Ł, et al. Current iodine nutrition status in Poland (2017): is the polish model of obligatory iodine prophylaxis able to eliminate iodine deficiency in the population? Public Health Nutr. 2020;23(14):2467-77. doi: 10.1017/S1368980020000403.

14. Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Müldner M, Ruchala M, Lewiński A, Bednarczuk T, Zgliczyński W, et al. Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the polish society of endocrinology. Endokrynol Pol. 2021.72(5):425-88. doi: 10.5603/EP.a2021.0089.

15. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the technical consultation. Public Health Nutr. 2007;10(12A):1606-11. doi: 10.1017/S1368980007361004.

16. Milewicz T, Czyżewicz M, Stochmal E, Galicka-Latała D, Hubalewska-Dydejczyk A, Krzysiek J. Intake of iodine-containing multivitamin preparations by pregnant women from the Krakow region of Poland. Endokrynol Pol. 2011;62(4):309-15.

17. Krasnodebska-Kiljańska M, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Niedźwiedzka B, Ołtarzewski M, Grzesiuk W, et al. Iodine supply and thyroid function in the group of healthy pregnant women living in Warsaw. Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek. 2013;34(202):200-4.

18. Zygmunt A, Adamczewski Z, Zygmunt A, Adamczewska K, Trofimiuk-Muldner M, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. An assessment of the effectiveness of iodine prophylaxis in pregnant women — analysis in one of reference gynaecologicalobstetric centres in Poland. Endokrynol Pol. 2015;66(5):404-11. doi: 10.5603/EP.2015.0050.

19. Mikulska AA, Filipowicz D, Główka FK, Szczepanek-Parulska E, Ruchała M, Bartecki M, et al. HPLC analysis of the urinary iodine concentration in pregnant women. Molecules. 2021;26(22):6797. doi: 10.3390/molecules26226797.

20. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd edn. Switzerland: WHO Press; 2007. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781.

21. Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Guzik P, Mostowska A, Walkowiak J. Publication ethics of human studies in the light of the declaration of Helsinki — a mini-review. J Med Sci. 2022;91(2):e700. doi: 10.20883/medical.e700.

22. Jastrzębska H, Kochman M, Bartoszewicz Z, Ołtarzewski M, Dębski R, Zgliczyńskiz W. Iodine supplementation during pregnancy of hypothyroid women treated with l-thyroxine neither influences neonatal TSH nor prevents decrease in maternal free thyroid hormone concentrations in second and third trimesters. Endokrynol Pol. 2016;67(4):367-74. doi: 10.5603/EP.a2016.0049.

23. Zygmunt A, Lewinski A. Iodine prophylaxis in pregnant women in Poland — where we are? (update 2015). Thyroid Res. 2015;8:17. doi: 10.1186/s13044-015-0029-z.

24. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

25. Patel A, Lee SY, Stagnaro-Green A, MacKay D, Wong AW, Pearce EN. Iodine content of the best-selling united states adult and prenatal multivitamin preparations. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2019.29(1):124-7. doi: 10.1089/thy.2018.0386.

26. Filipowicz D, Szczepanek-Parulska E, Kłobus M, Szymanowski K, Chillo TS, Asaad S, et al. Selenium status and supplementation effects in pregnancy-a study on mother-child pairs from a single-center cohort. Nutrients. 2022.14(15):3082. doi: 10.3390/nu14153082.

27. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główka FK. Metabolic characteristics of hashimoto's thyroiditis patients and the role of microelements and diet in the disease management — an overview. Int J Mol Sci. 2022. 23(12):6580. doi: 10.3390/ijms23126580.

28. Filipowicz D, Majewska K, Kalantarova A, Szczepanek-Parulska E, Ruchała M. The rationale for selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis, according to the current state of knowledge. Endokrynol Pol. 2021.72(2):153-62. doi: 10.5603/EP.a2021.0017.

29. Manousou S, Andersson M, Eggertsen R, Hunziker S, Hulthén L, Nyström HF. Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. Eur J Nutr. 2020;59(6):2535-45. doi: 10.1007/s00394-019-02102-5.

30. Andersson M, Hunziker S, Fingerhut R, Zimmerman MB, Herter-Aeberli I. Effectiveness of increased salt iodine concentration on iodine status: trend analysis of cross-sectional national studies in Switzerland. Eur J Nutr. 2020;59(2):581-93. doi: 10.1007/s00394-019-01927-4.

31. Matta Coelho C, Guimarães J, Bracchi I, Xavier Moreira N, Pinheiro C, Ferreira P, et al. Noncompliance to iodine supplementation recommendation is a risk factor for iodine insufficiency in Portuguese pregnant women: results from the IoMum cohort. J Endocrinol Invest. 2022;45(10):1865-74. doi: 10.1007/s40618-022-01813-7.

32. Pinheiro C, Xavier Moreira N, Ferreira P, Matta Coelho C, Guimarães J, Pereira G, et al. Iodine knowledge is associated with iodine status in Portuguese pregnant women: results from the IoMum cohort study. Br J Nutr. 2021;126(9):1331-9. doi: 10.1017/S0007114521000155.

33. Li C, Peng S, Zhang X, Xie X, Wang D, Mao J, et al. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):1290-8. doi: 10.1210/jc.2015-3519.

34. Karbownik-Lewińska M, Stępniak J, Iwan P, Lewiński A. Iodine as a potential endocrine disruptor-a role of oxidative stress. Endocrine. 2022;78(2):219-40. doi: 10.1007/s12020-022-03107-7.

35. Andrews KW, Roseland JM, Gusev PA, Palachuvattil J, Dang PT, Savarala S, et al. Analytical ingredient content and variability of adult multivitamin/mineral products: national estimates for the dietary supplement ingredient database. Am J Clin Nutr. 2017;105(2):526-39. doi: 10.3945/ajcn.116.134544.

36. Wainwright P, Cook P. The assessment of iodine status — populations, individuals and limitations. Ann Clin Biochem. 2019;56(1):7-14. doi: 10.1177/0004563218774816.

37. Cui L, Wen J, Zhou T, Wang S, Fan G. Optimization and validation of an ionpair RP-HPLC-UV method for the determination of total free iodine in rabbit plasma: application to a pharmacokinetic study. BioMed Chromatogr BMC. 2009;23(11):1151-9. doi: 10.1002/bmc.1237.

38. Wang T, Liu Y, Kong Q, Cao X, Liu Y, Xia S, et al. Effect of moderate-to-Severe iodine deficiency in early pregnancy on subclinical hypothyroidism: a longitudinal study in an iodine-sufficient region in China. Front Nutr. 2022;9:839651. doi: 10.3389/fnut.2022.839651.

39. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stincaa S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):853-63. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30332-7.

40. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, Manso J, Plebani M, Faggian D, et al. The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-Moderate iodine deficiency area. Nutrients. 2019;11(11):E2639. doi: 10.3390/nu11112639.

41. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. Am J Clin Nutr. 2020;112(2):389-412. doi: 10.1093/ajcn/nqaa071.

42. Chen X, Chen L, Lian X, Liu X, Shan Z, Shi B, et al. Urinary iodine concentration is inversely associated with thyroglobulin antibodies. Endocr Pract. 2019;25(5):454-60. doi: 10.4158/EP-2018-0252.

43. van Heek L, Staudacher C, Faust M, Chiapponi C, Mettler J, Schmidt M, et al. Avoidance of iodine deficiency/excess during pregnancy in hashimoto's thyroiditis. Nukl Nucl Med. 2021;60(4):266-71. doi: 10.1055/a-1400-3522.

44. Delshad H, Raeisi A, Abdollahi Z, Tohidi M, Hedayati M, Mirmiran P, et al. Iodine supplementation for pregnant women: a cross-sectional national interventional study. J Endocrinol Invest. 2021;44(10):2307-14. doi: 10.1007/s40618-021-01538-z.

45. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. Am J Clin Nutr. 2005;82(2):388-92. doi: 10.1093/ajcn.82.2.388.

46. Cuestas E, Gaido MI, Capra RH. Transient neonatal hyperthyrotropinemia is a risk factor for developing persistent hyperthyrotropinemia in childhood with repercussion on developmental status. Eur J Endocrinol. 2015;172(4):483-90. doi: 10.1530/EJE-13-0907.

47. Sullivan KM. Iodine supplementation for pregnancy and lactation: united states and Canada: recommendations of the American thyroid association. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2007;17(5):483-4. doi: 10.1089/thy.2007.0073.

48. Zimmer M, Sieroszewski P, Oszukowski P, Huras H, Fuchs T, Pawlosek A, et al. Polish society of gynecologists and obstetricians recommendations on supplementation during pregnancy. Ginekol Pol. 2020;91(10):644-53. doi: 10.5603/GP.2020.0159.

49. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbou L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.

50. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B, et al. 2014 European Thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.

Оригінал статті надрукований у Front Endocrinol. 2023;14:1068418, doi: 10.3389/fendo.2023.1068418

Dorota Filipowicz[1], Ewelina Szczepanek-Parulska[1], Aniceta A. Mikulska-Sauermann[2], Marta Karaz niewicz-tada[2], Franciszek K. Gtowka[2], Krzysztof Szymanowski[3], Mariusz Ottarzewski[4], Lutz Schomburg[5], Marek Ruchata[1]

[1] Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

[2] Department of Physical Pharmacy and Pharmacokinetics, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

[3] Department of Perinatology and Gynaecology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

[4] Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

[5] Institute of Experimental Endocrinology, Charité — Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Iodine deficiency and real-life supplementation ineffectiveness in Polish pregnant women and its impact on thyroid metabolism

Abstract. ***Background.*** Iodine is a pivotal component of thyroid hormones, and its deficiency leads to negative pregnancy outcomes. Therefore, during gestation, additional iodine supplementation is recommended. By evaluating a group of women from western Poland, the study updated on iodine status during pregnancy and the effectiveness of iodine supplementation in relation to the maternal and neonatal thyroid function. Patients and methods. A total of 91 women were recruited before the delivery between 2019 and 2021. During the medical interview the patients declared their dietary supplements intake. Thyroid parameters (TSH, ft3, ft4, a-TPO, a-Tg, and TRAb) were measured in the serum of mothers and in the cord blood of newborns after birth. Urinary iodine concentration (UIC) and urine/creatinine (UIC/crea) ratio were assessed in single urine samples using a validated high- performance liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV). Neonatal TSH screening from dried blood spot was analyzed. ***Results.*** Pregnant women showed a median (interquartile range) UIC of 106 (69–156) μg/liter and UIC/crea ratio of 104 (62–221) μg/g, whereas approximately 20 % had UIC/crea below 50 μg/g, indicating iodine deficiency. The iodine supplementation ratio was 68 %. No significant differences in UIC, UIC/crea and thyroid parameters were found between iodine supplemented and non-supplemented groups; however, the highest ioduria was detected when iodine was supplemented in addition to levothyroxine in comparison with both substances administered separately. Patients with UIC/crea within 150–249 μg/g demonstrated the lowest TSH and a-TPO levels. Screening TSH was above 5 mIU/liter in 6 % of children. ***Conclusions.*** Despite the national salt iodization and the recommendation to supplement iodine during gestation, the status of the abovementioned microelement and real-life intake revealed the ineffectiveness of the current iodine-deficiency prophylaxis model in pregnancy.

Keywords: urinary iodine concentration (UIC); micronutrients at pregnancy; iodine; selenium; hypothyroidism; thyroiditis; neonatal cord blood; pregnancy supplementation guidelines

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1370

Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak, M.L. Farmaha, Ya.L. Leshchuk, M.Yu. Horecha
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases

Abstract. ***Background.*** *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a pressing issue in modern society. While excess circulating glucose and insulin resistance contribute to its pathogenesis, the diagnosis poses particular challenges. The purpose of the study was to identify new additional non-invasive diagnostic markers of NAFLD and the risk of developing comorbid diseases in these patients.* ***Materials and methods.*** *The study involved 64 men aged 39 to 62 years: 35 patients were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease according to EASL-EASD-EASO guidelines, 29 patients comprised the control group. The results of complete blood count, biochemical blood tests, and abdominal ultrasound were evaluated in both groups.* ***Results.*** *Patients with NAFLD had significantly higher body weight and body mass index, higher glucose, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, atherogenic index, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase. Additional non-invasive markers of NAFLD were high body mass index, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, atherogenic index, and alanine aminotransferase, which may also indicate future risks of type 2 diabetes and hypertension.* ***Conclusions.*** *Among patients with NAFLD within three years, hypertension occurred in 22.2 % of cases and type 2 diabetes in 20.0 %, which is higher than in patients without NAFLD (8.7 and 4.3 %, respectively). We found that at the time of initial examination, patients with NAFLD had higher body weight and body mass index, as well as higher glucose, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, atherogenic index, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase. From these metrics, we identified high body mass index, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, atherogenic index, alkaline phosphatase as potential non-invasive risk markers for NAFLD. This highlights the importance of studying them for the early diagnosis of type 2 diabetes and hypertension, which could improve the treatment of this cohort of patients in the future.*

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes; hypertension; obesity; non-invasive diagnostic markers*

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing concern in modern society due to its high prevalence, which poses a threat to the health of millions of people [1]. This chronic condition encompasses a diverse spectrum of pathologies, from asymptomatic hepatic steatosis to necroinflammation, with or without centrilobular fibrosis, which can result in cirrhosis and other serious complications [2].

One of the pathogenetic links in the development of the condition, as mentioned above, is an excess of circulating glucose, which, due to the resistance of skeletal muscles to insulin, can be absorbed by the liver and serve as a source for new lipogenesis, particularly saturated long-chain fatty acids, resulting in the further deposition of lipids in the liver and the secretion of very low-density lipoprotein particles. This theory, namely that aging hepatocytes and adipocytes may contribute to the development of metabolic diseases, has been confirmed in recent studies [3]. The disorder most often occurs with obesity, insulin resistance, type 2 diabetes (T2D), dyslipidemia, hypertension, and metabolic syndrome [4]. At the same time, it has been shown that concomitant NAFLD significantly increases the risk of complications compared to the presence of T2D alone. Patients with chronic liver diseases and diabetes demonstrate higher mortality rates, in-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кіхтяк Олеся Павлівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: olesya66k@gmail.com
For correspondence: Olesya Kikhtyak, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: olesya66k@gmail.com
Full list of authors' information is available at the end of the article.

cluding all-cause mortality, cardiovascular mortality, as well as mortality due to non-hepatic oncology [5]. The link between insulin resistance and hypothyroidism, which most often develops against the background of autoimmune thyroiditis, has been studied for a long time. Pathogenetic components of dysbacteriosis and various autoimmune disorders are frequently described, and it is believed that intestinal dysbacteriosis can trigger autoimmune thyroid diseases [6]. Wong et al. [8] described that patients suffering from non-alcoholic steatohepatosis have fecal dysbiosis with lower amounts of *Faecalibacterium* and *Anaerosporobacter* and higher amounts of *Parabacteroides* and *Allisonella*. Positive changes in intestinal microbiota, such as an increase in *Bacteroidetes* and a decrease in *Firmicutes*, correlate with improvement in patients with liver steatosis [8]. It was found that in case of fatty liver disease, already at the stage of steatosis, there is a shift in the composition of the intestinal microbiome with an increase in the total bacterial mass, a lower number of obligate strains, as well as an increase in opportunistic strains, which in turn, due to active participation in metabolic processes, can cause the progression of liver disease [9].

Diagnosing NAFLD is still a challenge. While liver ultrasound is the primary diagnostic method according to the latest guidelines, it has some drawbacks, such as subjective evaluation by the diagnostician, as well as low informativeness in the presence of a high degree of fibrosis or obesity with a body mass index (BMI) of more than 40.0 kg/m^2 [10–13]. Liver biopsy remains the gold standard. However, it is rarely performed for the NAFLD diagnosis as it is an expensive and invasive method and carries risks of sampling errors and serious complications [10, 13]. Considering the above, several non-invasive indices have been introduced in recent years. For their calculation, it is necessary to obtain anthropometric (BMI, waist circumference, etc.) and laboratory indicators (platelets, triglycerides, gamma-glutamine transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin, etc.) [14–17], which, unfortunately, are not always simultaneously available to the physician.

The purpose of the study was to identify new additional non-invasive diagnostic markers of NAFLD and the risk of developing comorbid diseases in these patients.

Materials and methods

Following written informed consent to conduct a randomized comprehensive examination, 64 men aged 39 to 62 years (mean of 46.9 (45.0; 49.8) years) were enrolled. They were referred for a preventive annual check-up in 2020–2021 at the Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" and Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinological Center. The non-inclusion criteria were the presence of alcoholic, medicinal, viral, autoimmune liver damage, and storage diseases.

All patients underwent a thorough examination for NAFLD following EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver — European Association for the Study of Diabetes — European Association for the Study of Obesity) Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [10] using liver ultrasound in the absence of apparent reasons for the secondary build-up of fats in the liver (alcohol abuse, use of hepatotoxic drugs, infection with viral hepatitis, autoimmune and hereditary diseases).

All patients underwent a standard abdominal ultrasound on a Siemens Acuson device (Siemens AG, Germany) with a 2–5 MHz convex probe under standard conditions (in the morning, on an empty stomach, in a horizontal position lying on the back) to detect functional and structural changes in the internal organs, evaluate the size of the liver, its outlines, structure, and echogenicity. Considering that the detection of liver steatosis using ultrasound is subjective due to the assessment of the intensity and specific patterns of echo signals by a doctor [18], we additionally calculated the recommended EASL-EASD-EASO indices of liver steatosis: fatty liver index [14], non-alcoholic fatty liver disease liver fat score [15], hepatic steatosis index for all patients [16].

The exclusion of alcoholic liver damage was based on reports of daily alcohol consumption at a minimum dose of 50.0 g of pure ethanol for a period of 2–5 years and screening for alcohol abuse (CAGE questionnaire — Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener). Hepatitis B viral etiology was identified by analyzing serological markers of hepatitis B virus (HBsAg) and hepatitis C virus using serological markers of hepatitis C virus (anti-HCV). Additionally, the history of acute viral hepatitis was taken into consideration. Autoimmune reactions were evaluated based on the study of serological markers of autoimmune liver damage.

Thus, two groups of patients were formed: 35 patients with confirmed NAFLD using ultrasound and calculated indices of NAFLD (study group, SG) and 29 patients without confirmed NAFLD (control group, CG).

The following demographic and anthropometric data were considered for the study: patients' age, height, and body weight at the time of examination. BMI was calculated according to the A. Quetelet formula:

$$BMI = \frac{mass\ (kg)}{height^2\ (m^2)}.$$

A complete blood count was done using a Sysmex XN-530 analyzer (Sysmex Corporation, Japan) to evaluate the hemoglobin level, the number of red blood cells, and platelets. Biochemical blood serum parameters were analyzed with an automatic analyzer Beckman Coulter AU680 (USA). The levels of total protein, total bilirubin, creatinine, urea, uric acid, glucose, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), alkaline phosphatase, GGT, ALT, and AST were determined. Moreover, all patients were examined using the homeostasis model assessment (HOMA). Variants of the HOMA are calculated differently [20]; our study used HOMA of insulin resistance (HOMA-IR).

It is calculated according to the formula:

$$HOMA\text{-}IR = \frac{fasting\ glycemia\ (mmol/L) \times \times\ fasting\ insulin\ (\mu U/mL)}{22.5},$$

where the constant 22.5 as a normalizing factor is formed from the product of the average fasting insulin content, which is 5 μU/ml, and fasting glucose with a level of 4.5 mmol/L.

The HOMA-IR < 2.5 indicates the absence of insulin resistance.

Additionally, the atherogenic index (AI) was calculated according to the formula:

$$AI = \frac{total\ cholesterol\ (mmol/L) - HDL\ (mmol/L)}{HDL\ (mmol/L)}.$$

AI above 3 is considered to be elevated.

The study was conducted in three steps. In the first step, we analyzed patient data obtained 3 years following the first detected NAFLD regarding the manifestation of type 2 diabetes and hypertension. In the second step, some anthropometric and laboratory indicators, and their peculiarities in patients with and without NAFLD were analyzed retrospectively, and in the third step, new additional non-invasive diagnostic markers of NAFLD were discovered.

The data was processed on a personal computer in Microsoft Excel using descriptive statistics and Student's t-test. The statistical reliability of the markers was evaluated using the SPSS software based on contingency tables with the calculation of indicators of diagnostic value. The correlation between steatosis and the indicator studied was considered confirmed by a module if the association coefficient exceeded 0.5 (or 0.3 for the contingency coefficient). The obtained results were presented as M (p_1; p_2), where M is the arithmetic mean, p_1 is the lower limit of the 95% confidence interval of the arithmetic mean, p_2 is the upper limit of the 95% confidence interval of the arithmetic mean. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results

During the follow-up of patients of both groups after 3 years, we found that hypertension occurred in 2 patients of the CG (8.7 %) and 10 patients of the SG (22.2 %). Type 2 diabetes manifested in 1 patient of the CG (4.3 %) and 9 patients of the SG (20.0 %).

Table 1 represents the results of the assessment of anthropometric and some laboratory characteristics in patients with NAFLD at the time of the initial examination.

As can be seen from Table 1, there was a statistically significant difference between body mass (86.9 (82.2; 91.5) kg vs. 65.8 (61.4; 67.8) kg) and, accordingly, the indicator derived from it, BMI (28.8 (27.7; 29.8) kg/m^2 versus 22.0 (21.2; 22.9) kg/m^2). Additionally, we found a statistically significant difference between the following laboratory indicators: glucose (4.95 (4.7; 5.2) mmol/L vs. 4.4 (4.1; 4.7) mmol/L), the HOMA-IR (6.2 (4.9; 7.4) units vs. 1.8 (1.5; 2.1) units), total cholesterol (5.8 (5.4; 6.2) mmol/L vs. 4.1 (3.7; 4.5) mmol/L), triglycerides (2.1 (1.8; 2.4) mmol/L vs. 1.1 (1.0; 1.3) mmol/L), LDL (4.1 (3.7; 4.5) mmol/L vs. 2.8 (2.6; 3.1) mmol/L), AI (4.9 (4.2; 5.5) units vs. 2.4 (2.0; 2.8) units), alkaline phosphatase (101.7 (87.4; 116.0) U/L vs. 81.2 (74.3; 88.0) U/L), GGT (45.4 (29.1; 61.8) U/L vs. 16.8 (11.3; 22.2) U/L), ALT (71.6 (40.1; 103.1) U/L vs. 18.0 (14.4; 21.6) U/L) and AST (45.2 (31.8; 58.6) U/L vs. 27.1 (20.9; 33.4) U/L). However, we did not find significant differences between the two groups for other laboratory parameters, such as hemoglobin, red blood cells, platelets, total protein, total bilirubin, creatinine, urea, uric acid, and HDL.

The next step of the study is a statistical analysis by calculating the chances of making a correct diagnosis of NAFLD using a separate indicator — a marker. The reliable probability of diagnosis was determined using indicators of diagnostic value: sensitivity, specificity, and accuracy. Based on them, the odds ratio is defined — a number that shows how much the absence or presence of a specific outcome is associated with the presence or absence of a particular disease in a statistical group, and the coefficient of association (or contingency), which characterizes how close the stochastic relationship between qualitative traits — alternative random variables is. The results of the study of sensitivity, specificity, accuracy, and coefficient of association (or con-

Table 1. Anthropometric and laboratory characteristics of patients with NAFLD at the time of initial examination

Parameter	SG	CG
Body mass, kg	86.9 (82.2; 91.5)*	65.8 (61.4; 67.8)
Height, cm	179.1 (176.6; 181.6)	178.3 (176.0; 183.9)
BMI, kg/m^2	28.8 (27.7; 29.8)*	22.0 (21.2; 22.9)
Glucose, mmol/L	4.95 (4.7; 5.2)*	4.4 (4.1; 4.7)
HOMA-IR, units	6.2 (4.9; 7.4)*	1.8 (1.5; 2.1)
Total cholesterol, mmol/L	5.8 (5.4; 6.2)*	4.1 (3.7; 4.5)
Triglycerides, mmol/L	2.1 (1.8; 2.4)*	1.1 (1.0; 1.3)
LDL, mmol/L	4.1 (3.7; 4.5)*	2.8 (2.6; 3.1)
AI, units	4.9 (4.2; 5.5)*	2.4 (2.0; 2.8)
Alkaline phosphatase, U/L	101.7 (87.4; 116.0)*	81.2 (74.3; 88.0)
GGT, U/L	45.4 (29.1; 61.8)*	16.8 (11.3; 22.2)
ALT, U/L	71.6 (40.1; 103.1)*	18.0 (14.4; 21.6)
AST, U/L	45.2 (31.8; 58.6)*	27.1 (20.9; 33.4)

Note: * — p < 0.05 according to Student's t-test, compared to CG values.

Table 2. New additional non-invasive diagnostic markers of NAFLD

Parameter	Sensitivity, %	Specificity, %	Accuracy, %	Association (contingency) coefficient
BMI	88.9	95.5	91.0	0.98*
Glucose	16.7	100.0	37.5	0.21
HOMA-IR	80.0	85.7	81.6	0.92*
Total cholesterol	75.0	86.7	79.1	0.90*
Triglycerides	60.7	66.7	62.8	0.51*
LDL	22.2	100.0	50.0	0.30*
AI	88.9	80.0	85.7	0.93*
Alkaline phosphatase	23.1	100.0	46.4	0.29
GGT	23.1	100.0	48.3	0.29
ALT	51.1	95.7	66.2	0.92*
AST	31.1	82.6	48.5	0.36

Note: * — statistically confirmed correlation between the marker and the risk of NAFLD.

tingency) of anthropometric and laboratory parameters, which differ significantly in the groups, — markers, are given in Table 2.

Based on the data collected, it has been found that only BMI and some laboratory parameters can be considered additional non-invasive risk markers for the presence of NAFLD. BMI equal to or greater than 25.0 kg/m^2 with a sensitivity of 88.9 %, specificity of 95.5 %, and accuracy of 91.0 % suggests the presence of NAFLD. HOMA-IR above 2.5 units, with a sensitivity of 80.0 %, specificity of 85.7 %, and accuracy of 81.6 % suggests the diagnosis of NAFLD. Moreover, some blood lipids, such as total cholesterol, triglycerides, and LDL, have a diagnostic value. Hypercholesterolemia with a sensitivity of 75.0 %, specificity of 86.7 %, and accuracy of 79.1 % indicates the risk of NAFLD. Similarly, an increased level of triglycerides with a sensitivity of 60.7 %, specificity of 66.7 %, and accuracy of 62.8 %, and high LDL with a sensitivity of 22.2 %, specificity of 100.0 % and accuracy of 50.0 % suggest the presence of the studied disease. Accordingly, increased AI confirms NAFLD with a sensitivity of 88.9 %, specificity of 80.0 %, and accuracy of 85.7 %. Among cytolysis markers, only ALT with a sensitivity of 51.1 %, specificity of 95.7 %, and accuracy of 66.2 % indicates the presence of NAFLD.

Discussion

It has been reported that NAFLD poses a significant threat to the health of millions [1]. The association of the disease with obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia has also been described [1, 10–13, 19], which we were able to confirm. Our research group reported a clear causal association between NAFLD and hypertension, as well as type 2 diabetes. Throughout a three-year follow-up observation, we have recorded the occurrence of these diseases in patients with NAFLD.

However, the problem of NAFLD is urgent not only because it is associated with severe diseases and diagnosing it can be difficult. While liver ultrasound is recognized as a first-line method for diagnosing NAFLD, it can sometimes be subjective and insufficiently informative [10]. Significant advances in diagnosing NAFLD were made by introducing non-invasive indices that consider anthropometric and laboratory parameters [14–17] in the diagnostic process. However, this process is imperfect and often requires a comprehensive list of variables. Considering that and given the impact of NAFLD on a patient's quality of life and life expectancy, we have suggested additional markers that can independently indicate the risk of NAFLD in a patient. They can prompt doctors to examine the patients additionally and more thoroughly.

It should be noted separately that the results obtained in our study are in line with the newly proposed diagnostic criteria of metabolic-associated fatty liver disease. This new nosology is being suggested as a replacement for NAFLD. The scientific community is actively discussing the introduction of a new term and its criteria — metabolic-associated fatty liver disease. At this point, a consensus among experts is yet to be reached. Introducing or excluding a new term requires additional cohort-controlled studies in compliance with the principles of evidence-based medicine [20].

According to our retrospective review and statistical analysis, patients with NAFLD typically have higher body weight and BMI, as well as elevated levels of glucose, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, LDL, AI, alkaline phosphatase, GGT, ALT, and AST. Accordingly, we can suggest that parameters, which differed reliably in both groups, can be used as risk markers for the development of NAFLD. While these indicators are closely related to liver steatosis, their cause-and-effect relationship with NAFLD remains open.

The results of our statistical analysis confirm the significance of the chosen approach and indicate the possibility of improving the process of NAFLD diagnosis. An important stage of further research can be the development of even more accurate and affordable methods for determining the characteristics of this disease, which will aid in improving early diagnosis and the effectiveness of NAFLD treatment.

Conclusions

We have found that patients with NAFLD have higher body weight and BMI, as well as higher levels of glucose, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, LDL, AI, alkaline phosphatase, GGT, ALT, and AST. Among these parameters, additional non-invasive markers of NAFLD include high BMI, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, LDL, AI, and ALT, which may also indicate the risk of T2D and hypertension development in this cohort of patients.

References

1. *Pouwels S., Sakran N., Graham Y., Leal A., Pintar T. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC Endocr. Disord. 2022 Mar 14. 22(1). 63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.*
2. *Westfall E., Jeske R., Bader A.R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Common Questions and Answers on Diagnosis and Management. Am. Fam. Physician. 2020 Nov 15. 102(10). 603-612.*
3. *Keles U., Ow J.R., Kuentzel K.B., Zhao L.N., Kaldis P. Liver-derived metabolites as signaling molecules in fatty liver disease. Cell. Mol. Life Sci. 2022 Dec 7. 80(1). 4. doi: 10.1007/s00018-022-04658-8.*
4. *Sheka A.C., Hameed B., Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis — Reply. JAMA. 2020 Sep 1. 324(9). 899-900. doi: 10.1001/jama.2020.10437.*
5. *Tkach S., Pankiv V., Dorofeev A. Relationship between serum 25-hydroxyvitamine D and non-alcoholic fatty liver disease. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023. 19(3). 194-199. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271.*
6. *Moskva K.A., Urbanovych A.M., Lapovets L.J. Microbiota, as a new target of pathogenetic treatment of type 2 diabetes mellitus. Problems of Endocrine Pathology. 2021. 66(4). 85-90. doi: 10.21856/j-PEP.2018.4.09.*
7. *Gutch M., Kumar S., Razi S.M., Gupta K.K., Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian J. Endocrinol. Metab. 2015 Jan-Feb. 19(1). 160-4. doi: 10.4103/2230-8210.146874.*
8. *Wong V.W., Tse C.H., Lam T.T., Wong G.L., Chim A.M. et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis — a longitudinal study. PLoS One. 2013 Apr 25. 8(4). e62885. doi: 10.1371/journal.pone.0062885.*
9. *Komarytsia O., Radchenko O., Moskva K., Borovets M. Changes in gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023. 19(6). 419-423. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309.*
10. *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.*
11. *Jennison E., Patel J., Scorletti E., Byrne C.D. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. Postgrad. Med. J. 2019 Jun. 95(1124). 314-322. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136316.*
12. *Han S.K., Baik S.K., Kim M.Y. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. Clin. Mol. Hepatol. 2023 Feb. 29 (suppl). S5-S16. doi: 10.3350/cmh.2022.0424.*
13. *Cusi K., Isaacs S., Barb D., Basu R., Caprio S. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr. Pract. 2022 May. 28(5). 528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.*
14. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006 Nov 2. 6. 33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.*
15. *Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., Sevastianova K., Bergholm R. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology. 2009 Sep. 137(3). 865-72. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.*
16. *Lee J.H., Kim D., Kim H.J., Lee C.H., Yang J.I. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig. Liver Dis. 2010 Jul. 42(7). 503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.*
17. *Munteanu M., Tiniakos D., Anstee Q., Charlotte F., Marchesini G. et al.; FLIP Consortium and the FibroFrance Group. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016 Oct. 44(8). 877-89. doi: 10.1111/apt.13770.*
18. *Ferraioli G., Soares Monteiro L.B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. World J. Gastroenterol. 2019 Oct 28. 25(40). 6053-6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.*
19. *Huang T.D., Behary J., Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. Intern. Med. J. 2020 Sep. 50(9). 1038-1047. doi: 10.1111/imj.14709.*
20. *Solomentseva T.A. New criteria for metabolically associated fatty liver disease: an advantage or an issue? Review. Modern Gastroenterology. 2023. 4(132). 84-90. doi: 10.30978/MG-2023-4-84 (in Ukrainian).*

Received 22.12.2023
Revised 20.02.2024
Accepted 01.03.2024

Information about authors

Khrystyna Moskva, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: moskva_khrystyna@outlook.com; https://orcid.org/0000-0003-3366-1975

Olesya Kikhtyak, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olesya66k@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1261-1939

Marta Farmaha, MD, PhD, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martafarmaha@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1298-4644

Yaryna Leshchuk, MD, PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yaryna66@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-9214-5762

Marta Horecha, MD, PhD, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: horecha.marta@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4892-1469

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. Moskva Khrystyna — concept and design of the study, collection of materials, writing the paper; Kikhtyak Olesya — analysis of the obtained data, writing the paper; Farmaha Marta, Leshchuk Yaryna — collection and processing of materials; Horecha Marta — analysis of the obtained data.

Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Фармага М.Л., Лещук Я.Л., Гореча М.Ю.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки: нові додаткові неінвазивні діагностичні маркери та ризики розвитку коморбідних захворювань

Резюме. ***Актуальність.*** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є актуальною проблемою сучасного суспільства, у патогенезі якої особливу роль відіграють надлишок циркулюючої глюкози та інсулінорезистентність, а її діагностування викликає певні труднощі. ***Мета:*** виявити нові додаткові неінвазійні діагностичні маркери в пацієнтів із НАЖХП та ризик розвитку в них коморбідних захворювань. ***Матеріали та методи.*** У дослідження залучено 64 чоловіки віком від 39 до 62 років: у 35 встановлено діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки згідно з рекомендаціями EASL-EASD-EASO, 29 осіб увійшли в контрольну групу. В обох групах оцінювали результати загального, біохімічного аналізів крові та ультразвукового обстеження органів черевної порожнини. ***Результати.*** У пацієнтів із НАЖХП були вірогідно вищими маса тіла та індекс маси тіла, вищими — індекс HOMA, рівні глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, лужної фосфатази, гамма-глутамінтрансферази, аланінамінотрасферази, аспартатамінотрансферази й коефіцієнт атерогенності. Усі інші лабораторні показники вірогідно не відрізнялися в обох групах. Додатковими неінвазивними маркерами НАЖХП були високі індекс маси тіла, індекс HOMA, рівні загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, аланінамінотрансферази й коефіцієнт атерогенності, що також може вказувати на ризики розвитку в майбутньому цукрового діабету 2-го типу та артеріальної гіпертензії. ***Висновки.*** Серед пацієнтів із НАЖХП протягом трьох років артеріальна гіпертензія виникала в 22,2 % випадків, а ЦД 2-го типу — у 20,0 %, що вище, ніж в осіб без НАЖХП (8,7 і 4,3 % відповідно). Виявлено, що на момент першого обстеження пацієнти з НАЖХП мали наступні вищі параметри: маса тіла та індекс маси тіла, рівні глюкози, HOMA-IR, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та індекс атерогенності. З цих показників високий індекс маси тіла, HOMA-IR, загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни низької щільності, індекс атерогенності й лужна фосфатаза є потенційними неінвазивними маркерами ризику НАЖХП. Це підкреслює важливість їх вивчення для ранньої діагностики ЦД 2-го типу та артеріальної гіпертензії, що може покращити лікування цієї когорти пацієнтів у майбутньому.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; цукровий діабет 2-го типу; артеріальна гіпертензія; ожиріння; неінвазивні діагностичні маркери

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 616.12-008.318+616.12-073.7+616.12-008.46+616.125 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1371

Кулаєць Н.М.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Особливості перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих із супутніми фібриляцією передсердь та цукровим діабетом

Резюме. ***Актуальність.*** *Серцева недостатність (СН) є завершальною стадією захворювань серцево-судинної системи й однією з основних причин смертності від серцево-судинних захворювань. Поширеність СН останніми роками невпинно зростає і становить ≈ 2 % дорослого населення. До чинників, що погіршують прогноз СН, належить цукровий діабет (ЦД). ЦД 2-го типу — незалежний чинник ризику розвитку СН, а рівень глюкози плазми натще та підвищення вмісту глікованого гемоглобіну A1c (HbA1c) значимо пов'язані зі збільшенням небезпеки розвитку СН. Повідомляється, що ЦД значимо збільшує загрозу СН.* ***Мета****: вивчити особливості перебігу серцевої недостатності, яка виникла на фоні післяінфарктного кардіосклерозу, у хворих із супутніми фібриляцією передсердь (ФП) та цукровим діабетом.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено 398 хворих із СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу, віком 45–65 років (54,3 ± 7,2 року). Серед обстежених 198 (49,7 %) жінок і 200 (50,3 %) чоловіків. 226 (56,8 %) хворих мали постійну форму фібриляції передсердь, 102 (25,6 %) — супутній ЦД 2-го типу. Діагностику ФП, СН здійснювали згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю, затвердженим наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436, та згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року. Окрім загального клінічного та біохімічного аналізів крові, проводили імуноферментний аналіз крові із визначенням мозкового натрійуретичного пептиду, NT-proBNP, галектину-3 та ST-2 . Проводили стандартизоване ехокардіографічне обстеження з розрахунками фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та розмірів серця під час госпіталізації.* ***Результати.*** *Хворі із СН та супутнім ЦД порівняно з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну мають більшу частоту фенотипу захворювання зі збереженою ФВ ЛШ (48,0 %), вищі функціональні класи (ФК; III — 70,0 %) за NYHA та ризик повторної госпіталізації (ВШ = 3,14 (2,05–5,68)). Для пацієнтів із СН та постійною формою ФП, але без наявного ЦД притаманна більш виражена дилатація порожнин серця, нижча ФВ ЛШ (на 15 %) та високий ризик повторної госпіталізації протягом першого року (ВШ = 1,235 (1,024–1,489)). Хворі із СН та супутнім поєднанням ФП і ЦД мають найбільш несприятливий перебіг патології серця: частіше реєструються збільшені розміри лівого шлуночка, гірша його систолічна функція (на 19,3 %), висока частота фенотипу зі зниженою ФВ ЛШ (51,9 %), IV ФК за NYHA (46,2 %), найбільш високий ризик повторної госпіталізації (ВШ = 11,30 (4,73–27,04)) та однорічної смерті (ВШ = 2,95 (2,00–4,36)).* ***Висновки.*** *З урахуванням ризику повторної госпіталізації та однорічної смертності найбільш несприятливим поєднанням супутньої патології у хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу є фібриляція передсердь та цукровий діабет.*

Ключові слова: *серцева недостатність; цукровий діабет; фібриляція передсердь; NT-proBNP; галектин-3; ST-2*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кулаєць Надія Михайлівна, кандидат медичних наук, доцент, докторант, кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com
For correspondence: N.M. Kulaiets, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com
Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Серцева недостатність (СН) є глобальною пандемією, що стосується близько 26 млн людей у світі, результатом чого є понад 1 млн госпіталізацій щорічно [1]. Її поширеність різко зростає із 1 % у 40-річних до 10 % серед хворих віком старше за 75 років [2].

Серед хворих на СН цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та фібриляція передсердь (ФП) трапляються досить часто [3]. Кожна з цих патологій погіршує перебіг СН [4]. Попри досягнення у медикаментозній терапії, 5-річна смертність хворих із СН залишається на рівні 50 % [4].

Стратифікація групи високого ризику та своєчасна корекція медикаментозної терапії як СН, так і коморбідної патології відіграють важливу роль у збільшенні тривалості життя та підвищенні його якості [5].

До основних положень, що стосуються коморбідних захворювань, відносять такі [6]: СН — одне з найчастіших серцево-судинних ускладнень ЦД2, ЦД2 збільшує ризик розвитку СН у 4–5 разів, СН значно погіршує прогноз пацієнтів з ЦД2, СН — незалежний чинник ризику розвитку нових випадків ЦД2, при ЦД2 розвивається раннє субклінічне пошкодження і дисфункція міокарда, інтенсивний контроль глікемії не впливає на події, пов'язані із СН [7].

Мета роботи: вивчити особливості перебігу серцевої недостатності, яка виникла на фоні післяінфарктного кардіосклерозу, у хворих із супутніми фібриляцією передсердь та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Протокол дослідження було затверджено локальним комітетом з питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі проведені дослідження за участю пацієнтів було виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації.

Хворі були залученні у дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку із декомпенсацією СН. У дослідження залучили 398 хворих із СН європеоїдної раси віком 45–65 років (54,3 ± 7,2 року). Серед обстежених 198 (49,7 %) жінок і 200 (50,3 %) чоловіків. 226 (56,8 %) хворих мали постійну форму ФП, 102 (25,6 %) — супутній ЦД2.

Критерії включення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарда в анамнезі, верифікований діагноз СН стадії С, II–IV ФК за NYHA. Критерії виключення: непідписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої етіології, тиреосупресивне лікування, клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, декомпенсація ЦД, хронічна хвороба нирок IV ст.

Діагностику і лікування ФП, СН здійснювали згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із ФП, СН, затвердженим наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 та згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої й хронічної серцевої недостатності 2021 року [8].

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (діапазон норми 0,3–4,0 мМО/л), вільного T_3 (діапазон норми 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного T_4 (діапазон норми 10–25 пмоль/л), глюкози крові (діапазон норми 4,0–5,5 ммлоль/л), глікованого гемоглобіну (норма до 5,6 %) використовували набори реактивів («ТТГ-ИФА», «свТ4-ИФА» та «свТ3-ИФА» компанії «Хема», Україна).

Для визначення сироваткового рівня галектину-3 (діапазон визначення 0,156–10,0 нг/мл), пептиду ST-2 (suppression of tumorigenicity 2, діапазон визначення 12,5–250,0 нг/мл), мозкового натрійуретичного пептиду (BNP, діапазон норми 30–2500 пг/мл), натрійуретичного пептиду (NT-proBNP, діапазон визначення 10–35000 пг/мл) використовували набори реактивів (Human Gal3 (Galectin-3) ELISA Kit (FineTest®), ST-2 Rapid Test (Aspect-PLUS®), BNP Rapid test (NanoEnTek) та IF1002 (GP Getein®) відповідно). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор Immunochem-2100 (High technology, США).

Інструментальні методи включали електрокардіографію (ЕКГ), добове моніторування ЕКГ, ехокардіографію (ЕхоКГ).

ЕКГ у стані спокою реєстрували у 12 стандартних відведеннях за допомогою електрокардіографа Electrokardiograph, ECG 8820G (Німеччина).

Допплерехокардіоскопічне дослідження виконали за допомогою ультразвукової діагностичної системи CARIS-PLUS (Biomedice, Італія). Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри (КДР та КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та інші параметри. Розраховували кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, кінцево-систолічний об'єм ЛШ, кінцево-діастолічний індекс (КДІ) ЛШ, кінцево-систолічний індекс (КСІ) ЛШ, фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індекс (ІММ ЛШ).

Протягом одного року проводили спостереження за хворими, враховували наявність повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петльових діуретиків за призначенням кардіолога), а також смертність.

Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Дані наведені як медіана (Me) й інтерквартильний діапазон [25–75] (розподіл даних відрізнявся від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. У разі потреби порівняти значення показника одночасно у трьох і більше групах використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Єтса при кількості ознак менше ніж 10). Розрахували відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), а також вірогідність частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля — Хенцеля. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica for Windows Release 10.0.

Результати

Проведений статистичний аналіз продемонстрував, що у хворих із СН, яка виникла на тлі ІХС, післяінфарктного кардіосклерозу за наявності постійної форми ФП, порівняно з пацієнтами без зазначеного порушення ритму частіше реєструвалися: III та IV ФК за NYHA (відповідно 66,8 та 17,7 % проти 43,6 та 2,3 %; χ^2 = 57,65; p = 0,0001), вища ЧСС (117,0 [104,0–127,4] хв$^{-1}$ проти 90,0 [84,0–98,0] хв$^{-1}$, p = 0,0001) (табл. 1).

Хворі із СН та ФП порівняно з групою пацієнтів без цієї патології мали вищі рівні: ST-2 (43,0 [38,3–47,3] нг/мл проти 40,2 [37,0–43,0] нг/мл, p = 0,0001), NT-proBNP (на 24,9 %, p = 0,001); більші значення співвідношень NT-proBNP/BNP (на 17,4 %, p = 0,010), NT-proBNP/ST-2 (на 42,9 %, p = 0,018), NT-proBNP/галектин-3 (на 15,7 %, p =0,043), а також тенденцію до збільшення добової кількості шлуночкових екстрасистол (ШЕ) (на 12 %, p = 0,052) за даними холтерівського моніторування ЕКГ (табл. 1).

Хворі із СН та ФП мали більш виражену дилатацію лівого шлуночка (збільшення: КДР до 6,2 [6,1–6,3] см проти 6,0 [5,9–6,2] см, p = 0,0001; КДІ до 64,8 [60,9–67,9] мл/м^2 проти 58,4 [56,6–63,0] мл/м^2, p = 0,0001; КСР до 5,0 [4,6–5,0] см проти 4,6 [4,0–5,0] см, p = 0,0001; КСІ 38,2 [32,2–40,7] мл/м^2 проти 31,3 [23,9–37,0] мл/м^2, p = 0,0001 та ІММ 120,8 [110,8–141,5] г/м^2 проти 114,7 [103,6–129,6] г/м^2, p = 0,003), лівого передсердя (на 7,5 %, p = 0,0001), правого шлуночка (2,9 [2,7–3,0] см проти 2,8 [2,7–2,9] см, p = 0,0001) та правого передсердя (4,9 [4,5–5,1] см проти 4,7 [4,3–5,0] см, p = 0,0001), меншу ФВ ЛШ (на 14,6 %, p = 0,0001) порівняно з пацієнтами без ФП.

Більший відсоток хворих із СН та ФП мали фенотип захворювання зі зниженою (≤ 40 %) ФВ ЛШ (51,8 проти 29,8 %, χ^2 = 20,67; p = 0,0001) та рідше мали фенотип зі збереженою ФВ ЛШ (16,8 проти 43,9 %, χ^2 = 17,18; p = 0,0001) порівняно з пацієнтами без ФП.

Пацієнти із СН та ФП мали вищий ризик повторної госпіталізації (ВШ = 1,606 (1,073–2,403), χ^2 = 5,34; p = 0,021) та тенденцію до збільшення ризику смерті (ВШ = 2,288 (0,945–5,544), p = 0,06) протягом першого року спостереження (табл. 1).

Таким чином, у хворих із СН та ФП (постійна форма), що виникла в результаті післяінфарктного кардіосклерозу, на відміну від пацієнтів з її відсутністю, СН має більш несприятливий перебіг: високий функціональний клас за NYHA, частіше реєструються гіпертрофія та дилатація камер серця, гірша систолічна функція міокарда, вищий ризик повторної госпіталізації та тенденція до збільшення однорічної смертності.

Подальший статистичний аналіз продемонстрував, що серед хворих із СН та супутнім ЦД порівняно з пацієнтами без зазначеної коморбідної патології було більше чоловіків (61,8 проти 46,3 % відповідно, χ^2 = 7,27; p = 0,007), частіше реєструвався IV ФК за NYHA (23,5 проти 3,7 % відповідно) та рідше — II ФК (16,7 проти 40,5 % відповідно, χ^2 = 46,47; p = 0,0001); вищі рівні ІМТ (на 12,8 %, p = 0,001), глікемії натще (26,3 %, p = 0,0001), глікованого гемоглобіну (на 27,8 %, p = 0,0001). Пацієнти із ЦД мали тенденцію до збільшення креатиніну сироватки крові (на 25,8 %, p = 0,067) (табл. 2).

Хворі з СН та ЦД порівняно з групою пацієнтів без цієї коморбідної патології мали вищі рівні: галектину-3 (на 11,1 %, p = 0,001), NT-proBNP (на 33,4 %, p = 0,0001); менше значення співвідношення: ST-2/галектин-3 (на 12,7 %, p = 0,0001); більші величини співвідношень NT-proBNP/BNP (на 54,7 %, p = 0,0001), NT-proBNP/ST-2 (на 77,0 %, p = 0,0001) та NT-proBNP/галектин-3 (на 34,8 %, p = 0,002); збільшення добової кількості шлуночкових екстрасистол (1250,0 [312,0–3000,0] та 500,0 [200,0–1970,0] відповідно, p = 0,052) (табл. 2).

Хворі із СН та ЦД мали менш виражену дилатацію лівих відділів серця (КДР 6,0 [5,9–6,2] см проти 6,2 [5,9–6,3] см, p = 0,0001; КДІ 60,5 [58,3–64,8] мл/м^2 проти 62,8 [58,6–66,5] мл/м^2, p = 0,002; КСР до 4,7 [4,0–5,0] см проти 4,8 [4,4–5,0] см, p = 0,001; КСІ 33,8 [24,8–38,7] мл/м^2 проти 35,5 [29,6–40,0] мл/м^2, p = 0,013); ЛП 4,0 [3,9–4,2] см проти 4,2 [4,1–4,3] см, p = 0,0001) порівняно з пацієнтами без ЦД.

Менший відсоток хворих із СН та ЦД мали фенотип захворювання зі зниженням (≤ 40 %) ФВ ЛШ (33,3 проти 44,9 % відповідно, χ^2 = 4,2; p = 0,041); частіше реєструвалося ожиріння (44,1 проти 32,4 % відповідно, χ^2 = 4,53; p = 0,034) та надмірна маса тіла (62,7 проти 51,7 % відповідно, χ^2 = 3,74; p = 0,053) порівняно з пацієнтами без ЦД.

Пацієнти із СН та ЦД мали вищі ризики повторної госпіталізації (ВШ = 7,79 (4,55–13,34), χ^2 = 65,72; p = 0,0001) та смерті (ВШ = 4,82 (2,16–10,78), χ^2 = 17,19; p = 0,0001) протягом першого року спостереження (табл. 2).

На наступному етапі аналізу усі 398 хворих були розподілені на чотири групи: I група — пацієнти із СН та синусовим ритмом, без ЦД (n = 122 (30,7 %)); II група — хворі із СН та ФП, без ЦД (n = 174 (43,7 %)); III група — пацієнти із СН, синусовим ритмом та супутнім ЦД (n = 50 (12,6 %)); IV група — хворі із СН та поєднанням ФП і ЦД (n = 52 (13,1 %)).

Статистичний аналіз продемонстрував, що вищезазначені групи були порівнянними за віком (табл. 3).

Поряд із цим для групи хворих із СН та ФП, без ЦД (II група) порівняно з пацієнтами із СН, які не мали ні ФП, ні ЦД (I група), характерним є більший відсоток хворих із III ФК за NYHA (71,8 проти 32,8 % відповідно; χ^2 = 47,74, p = 0,0001); вища ЧСС (на 30,0 %, p = 0,0001); сироваткові рівні: ST-2 (на 15,3 %, p = 0,0001), NT-proBNP (на 16,7 %, p = 0,001) (табл. 3).

У хворих із СН та ФП, але за відсутності ЦД порівняно з пацієнтами із СН без супутньої патології є більш вираженою дилатація лівих відділів серця: більші КДР ЛШ (6,2 [6,1–6,3] см проти 6,0 [5,9–6,2] см відповідно, при p = 0,0001), КСР (5,0 [4,6–5,1] см проти 4,7 [4,3–5,0] см відповідно, p = 0,0001), розмір лівого передсердя (4,4 [4,2–4,6] см проти 4,0 [3,9–4,1] см відповідно, при p = 0,0001); менша величина ФВ ЛШ (на 15,6 %, χ^2 = 7,87; p = 0,007).

Таблиця 1. Характеристика груп хворих із СН за наявністю супутньої ФП

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих із СН (n = 398)		χ^2; p
	Без ФП (n = 172)	Із ФП (n = 226)	
Вік, роки	58,0 [54,0–65,0]	58,0 [54,0–68,0]	> 0,05
Стать, n (%): — жінки — чоловіки	 85 (49,4) 87 (50,6)	 113 (50,0) 113 (50,0)	0,01; > 0,05
ФК за NYHA, n (%): — II — III — IV	 93 (54,1) 75 (43,6) 4 (2,3)	 44 (19,5) 151 (66,8) 31 (13,7)	57,65; 0,0001
САТ, мм рт.ст.	135,0 [120,0–150,0]	135,0 [130,0–145,5]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	80,0 [71,3–80,0]	80,0 [75,0–80,0]	> 0,05
ЧСС, $хв^{-1}$	90,0 [84,0–98,0]	117,0 [104,0–127,4]	0,0001
ІМТ, кг/м^2	29,4 [27,4–30,9]	29,2 [25,8–31,2]	> 0,05
$вТ_3$, пмоль/л	2,8 [2,4–3,5]	2,7 [2,5–3,4]	> 0,05
$вТ_4$, пмоль/л	14,6 [11,1–16,5]	14,5 [11,2–16,5]	> 0,05
ТТГ, мМО/л	1,5 [0,9–2,3]	1,7 [1,0–2,6]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,5–6,3]	5,9 [5,5–6,2]	> 0,05
Глікований гемоглобін, %	5,5 [5,0–6,0]	5,5 [5,0–6,0]	> 0,05
Креатинін крові, мкмоль/л	98,7 [75,8–122,8]	98,3 [68,5–123,7]	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	2,0 [1,3–2,2]	1,9 [1,3–2,3]	> 0,05
ST-2 , нг/мл	40,2 [37,0–43,0]	43,0 [38,3–47,3]	0,0001
ST-2/галектин-3, УО	20,94 [17,76–29,51]	23,86 [17,28–32,81]	> 0,05
BNP, пг/мл	90,5 [80,6–92,5]	90,5 [83,4–90,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	760,0 [330,0–1073,0]	949,0 [227,0–2284,1]	0,002
NT-proBNP/BNP, УО	8,69 [3,75–11,86]	10,20 [2,95–25,24]	0,010
NT-proBNP/ST-2, УО	17,91 [8,42–26,03]	25,60 [6,64–53,13]	0,018
NT-proBNP/галектин-3, УО	402,11 [242,92–657,60]	465,10 [133,27–1175,36]	0,043
ШЕ, комплексів/добу	500,0 [338,7–1500,0]	560,0 [200,0–2300,0]	0,052
Спарені ШЕ, куплетів/добу	13,0 [6,0–32,3]	10,0 [6,0–23,0]	> 0,05
КДР, см	6,0 [5,9–6,2]	6,2 [6,1–6,3]	0,0001
КДІ, мл/м^2	58,4 [56,6–63,0]	64,8 [60,9–67,9]	0,0001
КСР, см	4,6 [4,0–5,0]	5,0 [4,6–5,0]	0,0001
КСІ, мл/м^2	31,3 [23,9–37,0]	38,2 [32,2–40,7]	0,0001
ФВ, %	46,5 [38,9–57,8]	39,7 [37,9–49,0]	0,0001
ІММ, г/м^2	114,7 [103,6–129,6]	120,8 [110,8–141,5]	0,003
ЛП, см	4,0 [3,9–4,1]	4,3 [4,2–4,4]	0,0001
ПШ, см	2,8 [2,7–2,9]	2,9 [2,7–3,0]	0,0001
ПП, см	4,7 [4,3–5,0]	4,9 [4,5–5,1]	0,0001
ФВ ≤ 40 %, n (%)	50 (29,8)	117 (51,8)	20,67; 0,0001
ФВ 41–49 %, n (%)	62 (36,0)	71 (34,4)	0,94; > 0,05
ФВ ≥ 50 %, n (%)	60 (34,9)	38 (16,8)	17,18; 0,0001
Ожиріння, n (%)	68 (39,5)	73 (32,3)	2,23; > 0,05
Надмірна маса тіла, n (%)	87 (50,6)	130 (57,5)	1,90; > 0,05
ЦД2, n (%)	50 (29,1)	52 (23,0)	1,88; > 0,05
ПТВ, n (%)	34 (19,8)	43 (19,0)	0,34; > 0,05
ПГ, n (%)	66 (38,4)	113 (50,0)	5,34; 0,021
Смерть, n (%)	7 (4,1)	20 (8,8)	3,53; 0,060

Таблиця 2. Характеристика груп хворих із СН за наявністю супутнього ЦД

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих із СН (n = 398)		χ^2; p
	Без ЦД (n = 296)	Із ЦД (n = 102)	
Вік, роки	58,0 [54,0–67,0]	58,0 [53,8–66,3]	> 0,05
Стать, n (%): — жінки — чоловіки	 159 (53,7) 137 (46,3)	 39 (38,2) 63 (61,8)	7,27; 0,007
ФК за NYHA, n (%): — II — III — IV	 120 (40,5) 165 (55,7) 11 (3,7)	 17 (16,7) 61 (59,8) 24 (23,5)	46,47; 0,0001
САТ, мм рт.ст.	135,0 [130,0–150,0]	136,0 [132,0–156,0]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	80,0 [75,0–80,0]	80,0 [75,0–80,0]	> 0,05
ЧСС, $хв^{-1}$	102,7 [94,3–117,0]	102,7 [90,0–123,5]	> 0,05
ІМТ, кг/м^2	29,0 [26,4–30,4]	32,7 [30,0–36,5]	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,4–6,2]	7,2 [6,9–8,3]	0,0001
Глікований гемоглобін, %	5,4 [4,9–5,8]	6,9 [5,6–7,5]	0,0001
Креатинін крові, мкмоль/л	88,0 [69,4–123,5]	110,7 [98,7–123,7]	0,067
Галектин-3, нг/мл	1,8 [1,3–2,1]	2,0 [1,4–2,8]	0,001
ST-2 , нг/мл	41,4 [37,0–47,3]	41,7 [38,2–43,9]	> 0,05
BNP, пг/мл	90,5 [83,4–90,8]	90,1 [80,6–92,8]	> 0,05
ST-2/галектин-3, УО	23,7 [18,42–33,9]	20,7 [14,6–28,1]	0,0001
NT-proBNP, пг/мл	760,0 [209,0–1456,0]	1014,0 [689,3– 2367,3]	0,0001
NT-proBNP/BNP, УО	8,6 [2,8–15,7]	13,3 [8,0–26,9]	0,0001
NT-proBNP/ST-2, УО	17,4 [4,9–33,2]	30,8 [16,8–63,2]	0,0001
NT-proBNP/галектин-3, УО	372,5 [119,9–869,6]	502,2 [281,8–1010,5]	0,002
ШЕ, комплексів/добу	500,0 [200,0–1970,0]	1250,0 [312,0–3000,0]	0,008
Спарені ШЕ, куплетів/добу	10,0 [7,0–25,0]	13,0 [5,0–23,0]	> 0,05
КДР, см	6,2 [5,9–6,3]	6,0 [5,9–6,2]	0,0001
КДІ, мл/м^2	62,8 [58,6–66,5]	60,5 [58,3–64,8]	0,002
КСР, см	4,8 [4,4–5,0]	4,7 [4,0–5,0]	0,001
КСІ, мл/м^2	35,5 [29,6–40,0]	33,8 [24,8–38,7]	0,013
ФВ, %	42,2 [38,3–49,7]	46,1 [38,6–55,1]	> 0,05
ІММ, г/м^2	117,8 [112,2–136,4]	113,2 [102,7–130,8]	> 0,05
ЛП, см	4,2 [4,1–4,3]	4,0 [3,9–4,2]	0,0001
ПШ, см	2,8 [2,7–3,0]	2,8 [2,7–3,0]	> 0,05
ПП, см	4,2 [4,0–4,2]	4,2 [3,9–4,2]	> 0,05
ФВ ≤ 40 %, n (%)	133 (44,9)	34 (33,3)	4,2; 0,041
ФВ 41–49 %, n (%)	96 (32,4)	37 (36,3)	0,50; > 0,05
ФВ ≥ 50 %, n (%)	67 (22,6)	31 (30,4)	2,46; > 0,05
Ожиріння, n (%)	96 (32,4)	45 (44,1)	4,53; 0,034
Надмірна маса тіла, n (%)	153 (51,7)	64 (62,7)	3,74; 0,053
ФП, n (%)	174 (58,8)	52 (51,0)	1,88; > 0,05
ПГ, n (%)	98 (33,1)	81 (79,4)	65,72; 0,0001
Смерть, n (%)	11 (3,7)	16 (15,7)	17,19; 0,0001

Таблиця 3. Характеристика груп хворих із СН за наявністю супутньої патології

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих із СН (n = 398)				p_{II-IV}; χ^2
	Без ФП та без ЦД (I група, n = 122)	Із ФП (II група, n = 174)	Із ЦД (III група, n = 50)	Із ФП та ЦД (IV група, n = 52)	
Вік, роки	58,0 [54,0–65,0]	58,0 [54,0–68,0]	58,0 [52,0–65,25]	58,0 [55,0–67,0]	> 0,05
Стать, n (%): — жінки — чоловіки	67 (54,9) 55 (45,1)	92 (52,9) 82 (47,1)	18 (36,0) 32 (64,0)*	21 (40,4) 31 (59,6)	> 0,05
ФК за NYHA, n (%): — II — III — IV	78 (63,9) 40 (32,8) 4 (3,3)	42 (24,1) 125 (71,8)* 7 (4,0)	15 (30,0) 35 (70,0)* 0 (0)	2 (3,8) 26 (50,0) 24 (46,2)*	0,0001; 82,86
САТ, мм рт.ст.	140,0 [130,0–150,0]	135,0 [130,0–145,5]	137,0 [128,8–147,0]	140,0 [130,0–147,0]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	80,0 [75,0–80,0]	80,0 [75,0–80,0]	80,0 [70,0–80,0]	80,0 [75,0–80,0]	> 0,05
ЧСС, $хв^{-1}$	90,0 [84,0–99,0]	117,0 [102,0–123,5]*	90,0 [80,0–96,0]	123,5 [117,0–130,0]*	0,0001
ІМТ, кг/м^2	29,8 [28,0–31,3]	29,0 [27,0–32,0]	32,7 [29,5–35,0]*	30,2 [27,8–32,0]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,5–6,2]	5,5 [4,9–6,1]	6,9 [6,0–7,2]*	7,0 [6,3–7,8]*	0,0001
Глікований гемоглобін, %	5,5 [4,5–5,9]	5,4 [5,0–5,8]	6,5 [5,8–7,7]*	6,7 [5,7–7,6]*	0,0001
Креатинін крові, мкмоль/л	97,5 [75,5–121,3]	83,5 [68,5–123,7]	110,5 [98,7–130,0]*	120,5 [93,4–123,7]*	0,016
Галектин-3, нг/мл	1,8 [1,2–2,1]	1,8 [1,3–2,1]	2,1 [1,5–2,7]*	1,9 [1,4–2,8]	0,033
ST-2, нг/мл	38,5 [35,8–43,0]	44,4 [38,4–50,2]*	42,9 [41,8–43,0]*	41,8 [34,2–44,6]	0,019
ST-2/галектин-3, УО	21,24 [17,95–34,49]	24,82 [19,1–33,90]	20,70 [15,32–26,12]	21,42 [12,1–30,0]	0,002
BNP, пг/мл	90,5 [80,9–90,8]	90,5 [85,7–90,8]	89,7 [75,5–97,5]	90,5 [80,6–90,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	760,0 [175,0–879,0]	886,6 [323,0–2284,1]*	855,0 [531,0–1374,0]*	1786,2 [941,2–3086,2]*	0,002
NT-proBNP/BNP, УО	8,7 [2,3–10,9]	7,9 [2,8–25,2]	10,2 [5,3–18,2]*	23,5 [11,3–34,1]*	0,0001
NT-proBNP/ST-2, УО	17,4 [3,3–22,7]	17,1 [4,9–48,4]	19,8 [12,3–32,9]*	42,7 [21,9–63,2]*	0,001
NT-proBNP/галектин-3, УО	372,5 [205,5–671,3]	374,4 [109,2–1158,0]	473,0 [281,8–660,9]	874,9 [295,1–1312,0]*	0,051
ШЕ, комплексів/добу	500,0 [350,0–1500,0]	527,5 [200,0–2075,0]	400,0 [200,0–1500,0]	2000,0 [350,0–3075,0]*	0,001
Спарені ШЕ, куплетів/добу	15,0 [7,75– 40,0]	13,0 [8,0–40,0]	16,0 [12,0–43,5]	34,0 [15,3–125,0]*	0,0001
КДР, см	6,0 [5,9–6,2]	6,2 [6,1–6,3]*	5,9 [5,9–6,1]*	6,2 [6,0–6,2]*	0,0001
КДІ, мл/м^2	59,6 [56,6–64,1]	64,8 [61,1–67,5]	58,36 [57,25–60,7]	64,1 [58,8–67,9]*	0,0001
КСР, см	4,7 [4,3–5,0]	5,0 [4,6–5,1]*	4,3 [3,9–4,6]*	4,9 [4,7–5,0]*	0,0001
КСІ, мл/м^2	32,2 [26,0–38,1]	38,2 [32,2–41,0]	26,1 [22,3–33,7]*	38,0 [34,0–40,0]*	0,0001
ФВ, %	46,1 [38,3–55,1]	38,9 [37,2–49,4]*	49,1 [43,5–63,2]*	37,2 [36,6–45,3]*	0,001
ІММ, г/м^2	121,3 [112,3–131,8]	117,8 [111,4–141,5]	103,5 [98,4–118,7]*	114,4 [110,3–146,9]	0,009
ЛП, см	4,0 [3,9–4,1]	4,4 [4,2–4,6]*	4,2 [4,0–4,5]*	4,4 [4,1–4,7]*	0,0001
ПШ, см	2,8 [2,7–2,9]	2,8 [2,7–3,0]	2,8 [2,7–3,0]	2,9 [2,7–3,1]*	> 0,05
ПП, см	4,2 [4,0–4,3]	4,2 [4,0–4,2]	4,3 [3,8–4,3]	4,2 [4,0–4,3]	> 0,05
ФВ ≤ 40 %, n (%)	43 (35,2)	90 (51,7)*	7 (14,0)*	27 (51,9)*	0,0001; 23,61
ФВ 41–49 %, n (%)	43 (35,2)	53 (30,5)	19 (38,0)	18 (34,6)	> 0,05
ФВ ≥ 50 %, n (%)	36 (29,5)	31 (17,8)*	24 (48,0)*	7 (13,5)*	0,0001; 23,30
Ожиріння, n (%)	47 (38,5)	53 (30,5)	28 (56,0)*	29 (55,8)*	0,001; 10,99
Надмірна маса тіла, n (%)	52 (42,6)	101 (58,0)*	12 (24,0)*	15 (28,8)	0,001; 18,01
ПГ, n (%)	32 (26,2)	66 (37,9)*	34 (68,0)*	47 (90,4)*	0,0001; 49,58
Смерть, n (%)	6 (4,9)	5 (2,9)	1 (2,0)	15 (28,8)*	0,0001; 41,15

Примітка: * — вірогідність різниці порівняно з пацієнтами I групи.

51,7 % хворих II групи мають знижену систолічну функцію ЛШ порівняно з 35,2 % першої групи. І тільки 17,8 % пацієнтів із СН та ФП мають збережену систолічну функцію ЛШ, тоді як у групі хворих із СН без супутньої патології цей показник сягає 29,5 % (p = 0,018). Серед хворих із ФП більше хворих із передожирінням (на 36,2 %, p = 0,009).

У хворих із СН та супутньою ФП був вищий ризик повторної госпіталізації порівняно з пацієнтами без ФП (I група) (ВШ = 1,235 (1,024–1,489), p = 0,035).

Серед хворих із СН та супутнім ЦД (за умови відсутності супутньої ФП) (III група) порівняно з пацієнтами першої групи (без супутньої патології) було більше чоловіків (64,0 проти 45,1 % відповідно, χ^2 = 5,08; p = 0,024), частіше реєструвався III ФК за NYHA (70,0 проти 32,8 % відповідно) та рідше — II ФК (30,0 проти 63,9 % відповідно, χ^2 = 20,46; p = 0,0001); вищі рівні ІМТ (на 9,7 %, p = 0,001), глікемії натще (на 25,5 %, p = 0,0001), глікованого гемоглобіну (на 25,5 %, p = 0,0001), креатиніну сироватки крові (на 13,3 %, p = 0,028) (табл. 3).

Хворі із СН та ЦД порівняно з групою пацієнтів без супутньої патології мали вищі рівні: галектину-3 (на 16,7 %, p = 0,003), NT-proBNP (на 12,5 %, p = 0,015); ST-2 (на 11,4 %, p = 0,002); вищі значення співвідношень: NT-proBNP/BNP (на 17,2 %, при p = 0,01), NT-proBNP/ST-2 (на 24,1 %, p = 0,033).

Хворі із СН, синусовим ритмом та супутнім ЦД мали менш виражену дилатацію лівого шлуночка (КДР 5,9 [5,9–6,1] см проти 6,0 [5,9–6,2] см, p = 0,001; КСР на 8,3 %, p = 0,001; КСІ на 19,8 %, p = 0,001; ІММ на 14,8 %, p = 0,0001) та лівого передсердя (4,2 [4,0–4,5] см проти 4,0 [3,9–4,1] см відповідно, p = 0,001) порівняно з пацієнтами із СН без зазначеної супутньої патології.

Менший відсоток хворих із СН та ЦД мали фенотип захворювання зі зниженою (≤ 40 %) ФВ ЛШ (14,0 проти 35,2 % відповідно, χ^2 = 7,76, p = 0,005), але більша частка мала фенотип зі збереженою ФВ ЛШ (48,0 проти 29,5 % відповідно, χ^2 = 5,34, p = 0,021), більшу ФВ ЛШ (на 6,5 %, p = 0,01) порівняно з пацієнтами із СН без супутньої патології.

У групі хворих із СН та супутнім ЦД частіше реєструвалося ожиріння (45,5 %, χ^2 = 4,4; p = 0,036) та передожиріння (на 64,3 %, χ^2 = 10,63; p = 0,0001) порівняно з пацієнтами без ЦД.

Пацієнти із СН та ЦД мали вищі ризики повторної госпіталізації (ВШ = 3,14 (2,05–5,68), χ^2 = 26,17; p = 0,0001) протягом першого року спостереження (табл. 3).

У хворих IV групи (СН та поєднання ФП і ЦД) порівняно з пацієнтами I групи (СН без супутньої патології) частіше реєструвався IV ФК за NYHA (46,2 проти 3,3 % відповідно) та рідше — II ФК (3,8 проти 63,9 % відповідно) (χ^2 = 73,13; p = 0,0001); вищі рівні ІМТ (на 9,7 %, p = 0,001); були вищими ЧСС (на 37,2 хв$^{-1}$ (37,2 %, p = 0,0001), рівень глюкози крові натще (на 27,3 %, p = 0,0001), глікований гемоглобін (на 21,8 %, p = 0,0001), креатинін сироватки крові (на 23,6 %, p = 0,008) (табл. 3).

Хворі із СН та супутнім поєднанням ФП та ЦД порівняно з групою пацієнтів без супутньої патології (I група) мали вищий рівень NT-proBNP (на 135,0 %, p = 0,0001); вищі значення співвідношень: NT-proBNP/BNP (на 170,1 %, p = 0,0001), NT-proBNP/ST-2 (на 145,4 %, p = 0,0001), NT-proBNP/галектин-3 (на 135,2 %, p = 0,0001).

Також слід відзначити, що хворі IV групи порівняно з пацієнтами I групи мали більшу добову кількість поодиноких (2000,0 [350,0–3075,0] комплексів/добу проти 500,0 [350,0–1500,0] комплексів/добу відповідно, p = 0,0001) та парних (34,0 [15,3–125,0] куплетів/добу проти 15,0 [7,75–40,0] куплетів/добу відповідно, p = 0,03) шлуночкових екстрасистол.

Хворі із СН та поєднанням ФП і ЦД мали більш виражену дилатацію ЛШ (збільшення: КДР до 6,2 [6,0–6,2] см проти 6,0 [5,9–6,2] см, p = 0,024; КДІ до 64,1 [58,8–67,9] мл/м^2 проти 59,6 [56,6–64,1] мл/м^2, p = 0,0001; КСР до 4,9 [4,7–5,0] см проти 44,7 [4,3–5,0] см, p = 0,027; КСІ 38,0 [34,0–40,0] мл/м^2 проти 32,2 [26,0–38,1] мл/м^2, p = 0,0001), лівого передсердя (на 10,0 %, p = 0,0001), правого шлуночка (2,9 [2,7–3,1] см проти 2,8 [2,7–2,9] см, p = 0,014); нижчу величину ФВ ЛШ (на 19,3 %, p = 0,012) порівняно з пацієнтами із СН без супутніх ФП та ЦД (табл. 3).

Більший відсоток хворих IV групи порівняно з пацієнтами I групи мали фенотип захворювання із зниженням (≤ 40 %) ФВ ЛШ (51,9 проти 35,2 % відповідно, χ^2 = 4,22; p = 0,04) та рідше мали фенотип із збереженою ФВ ЛШ (13,5 проти 29,5 %, χ^2 = 5,05; p = 0,025).

У групі хворих із СН та супутніми ФП і ЦД частіше реєструвалося ожиріння (55,8 %, χ^2 = 4,4; p = 0,036) порівняно з пацієнтами без ФП та ЦД.

Пацієнти із СН та поєднанням ФП та ЦД мали вищі ризики повторної госпіталізації (ВШ = 11,30 (4,73–27,04), χ^2 = 60,54; p = 0,0001) та смерті (ВШ = 2,95 (2,00–4,36), χ^2 = 19,67; p = 0,0001) протягом першого року спостереження (табл. 3).

У ході проведеного аналізу було встановлено, що хворі IV групи мають більший відсоток IV ФК за NYHA не тільки порівняно з I групою, але щодо пацієнтів II групи (46,2 проти 4,0 % відповідно) та III групи (46,0 проти 0 % відповідно) (χ^2 = 82,86; p = 0,0001) (табл. 3). ЧСС була більшою у хворих IV групи порівняно з пацієнтами III групи (на 37,2 %), але вірогідно не відрізнялася від такої у II групи. ЧСС у пацієнтів, які не мали ФП, але мали ЦД (III група), була нижчою на 23,1 % порівняно з такою у II групі (p = 0,0001).

Пацієнти III та IV груп порівняно з хворими II групи мали вищі рівні глюкози (відповідно на 25,4 та 27,2 %, p = 0,0001), глікованого гемоглобіну (відповідно на 18,2 та 21,8 %, p = 0,0001), креатиніну сироватки крові (відповідно на 32,3 та 44,3 %, p = 0,016). Слід зазначити, що пацієнти III та IV груп не відрізнялися за зазначеними параметрами між собою (табл. 3).

Галектин-3 був вірогідно більшим у хворих III групи порівняно з II групою (на 16,7 %, p = 0,033), водночас не відрізняючись від такого у IV групі.

ST-2 був вірогідно більшим у хворих II групи порівняно з III (на 44,4 [38,4–50,2] нг/мл проти 42,9 [41,8–43,0] нг/мл відповідно) та IV групи (на 6,2 %) (p = 0,019). Вірогідної різниці за вказаним параметром між хворими III та IV груп не було.

Величина співвідношення ST-2/галектин-3 була найменшою у хворих, що мали ЦД (III та IV групи), порівняно із зазначеним параметром у II групі хворих (p = 0,002).

У пацієнтів IV групи (СН у поєднанні із ФП і ЦД) порівняно з хворими II та III груп реєструвалися найвищий рівень NT-proBNP (p = 0,002) та значення співвідношень NT-proBNP/BNP (p = 0,0001), NT-proBNP/ST-2 (p = 0,001), NT-proBNP/галектин-3 (p = 0,051) (табл. 3).

Також хворі IV групи порівняно з пацієнтами II та III груп мали найбільшу кількість поодиноких (2000,0 [350,0–3075,0] комплексів/добу проти 527,5 [200,0–2075,0] комплексів/добу та 400,0 [200,0–1500,0] комплексів/добу відповідно, p = 0,001) та групових (34,0 [15,3–125,0] куплетів/добу проти 13,0 [8,0–40,0] куплетів/добу та 16,0 [12,0–43,5] куплетів/добу відповідно, p = 0,0001) ШЕ.

Хворі із СН та супутньою ФП, незалежно від наявності ЦД, порівняно з пацієнтами без зазначеного порушення ритму мали більші КДР ЛШ (p = 0,0001), КДІ ЛШ (p = 0,0001), КСР ЛШ (p = 0,0001), КСІ ЛШ (p = 0,0001), ІММ ЛШ (p = 0,009), меншу ФВ ЛШ (p = 0,001) та більший розмір ЛП (p = 0,0001) (табл. 3).

Серед хворих II та IV груп (із супутньою ФП без ЦД) порівняно з III групою вірогідно вищий відсоток фенотипу СН зі зниженою ФВ ЛШ (відповідно 51,7 та 51,9 проти 14,0 %, при χ^2 = 23,61; p = 0,0001) та найменші частки фенотипу СН зі збереженою ФВ ЛШ (відповідно 17,8 та 13,5 проти 48,0 %, при χ^2 = 23,30; p = 0,0001) (табл. 3).

Серед хворих III та IV груп (із супутнім ЦД без ФП) порівняно з II групою вірогідно вищий відсоток пацієнтів із ожирінням (56,0 та 55,8 проти 30,5 % відповідно, χ^2 = 10,99; p = 0,001) (табл. 3).

Слід зазначити, що серед хворих із СН, які мали поєднання ФП і ЦД (IV група) порівняно з II та III групами була найбільша частота повторної госпіталізації (90,4 проти 37,9 та 68,0 % відповідно, χ^2 = 49,58; p = 0,0001) та однорічної смертності (28,8 проти 2,9 та 2,0 % відповідно, χ^2 = 41,15; p = 0,0001) (табл. 3).

Таким чином, у хворих із поєднанням ЦД та ФП, на відміну від пацієнтів з його відсутністю, СН має більш несприятливий перебіг: частіше реєструються збільшення розмірів ЛШ та зниження систолічної функції ЛШ, вищий ризик повторної госпіталізації та однорічної смертності.

Обговорення

ЦД на тлі макро- та мікроциркуляторних ускладнень розглядається одночасно як чинник небезпеки приєднання СН (як і захворювання, що погіршує перебіг останньої) [9]. Зокрема, ЦД2 серед етіологічних чинників СН (поряд із хронічними обструктивними захворюваннями легень) посідає 3-тє — 4-те місце [10].

Метааналіз 21 дослідження із загальною кількістю хворих > 1,1 млн осіб продемонстрував, що поєднання ЦД2 із артеріальною гіпертензією (АГ) і захворюваннями периферичних судин є статистично значущим чинником небезпеки розвитку СН [11]. Аналіз за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса й показника виживаності Каплана — Мейєра, а також результатів обстеження 20 810 пацієнтів без діагностованого ЦД виявив значиме збільшення ризику приєднання СН в осіб з підвищеними значеннями препрандіальної глікемії навіть за відсутності ЦД [12].

Аналіз взаємозв'язку між контролем глікемії та розвитком СН у хворих на ЦД (після врахування низки чинників, зокрема віку, статі, АГ, ожиріння, вживання алкоголю, прийому лікарських препаратів із груп інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і бета-адреноблокаторів) виявив, що приріст концентрації глікованого гемоглобіну (HbA1c) на кожен 1 % сприяв збільшенню ризику СН на 8 %. Серед пацієнтів з рівнем HbA1c ≥ 10 % (порівняно з даними, отриманими в групі з HbA1c < 7 %) ризик розвитку СН збільшувався в 1,56 раза [13].

Вивчення впливу ЦД на розвиток і перебіг СН довело, що у хворих на ЦД при СН відбувається вираженіше (ніж при СН без ЦД) збільшення маси міокарда ЛШ, товщини стінок і об'ємів камер серця, а також спостерігається міокардіальний фіброз. У пацієнтів із ЦД2 та ожирінням кількість епікардіального жиру, рівень тригліцеридів, інсулінорезистентність (ІР) негативно корелювали зі швидкостями систолічного і діастолічного наповнення ЛШ під час проведення ЕхоКГ. Окрім того, вважають, що гіперінсулінемія безпосередньо сприяє гіпертрофії міокарда. Пригнічення гіперінсулінемії істотно знижує дисфункцію міокарда, зменшує гіпоксію міокарда. Аналогічно специфічне для кардіоміоцитів зниження експресії рецепторів інсуліну запобігає ішемії та гіпертрофії ЛШ, послаблює систолічну дисфункцію ЛШ [14].

Існують докази прямого зв'язку між перфузією міокарда, постачанням кисню, доступністю енергетичного субстрату та функцією міокарда в пацієнтів із ЦД, що свідчить про мікроциркуляторне ушкодження як причину появи діабетичної кардіоміопатії. Зміни енергетичного метаболізму міокарда є центральними для дисфункції серця при ЦД, оскільки порушена функція мітохондрій та скорочувальна дисфункція спостерігаються у хворих із ЦД, але не в «метаболічно здорових» пацієнтів з ожирінням на ранній стадії ІР [15].

Якщо розглядати безпосередньо питання етіології та патогенезу досліджуваної коморбідності, необхідно зазначити, що причинний зв'язок ЦД і СН взаємно спрямований. Зокрема, тривалий перебіг ЦД, потенціювання ендотеліальної дисфункції, дисліпопротеїнемії, гіперкоагуляції, а також безпосереднього впливу гіперглікемії на функцію і морфологію міокарда провокують розвиток та прогресування дисфункції міокарда, а також СН. З іншого боку, перебіг СН у результаті гіпоперфузії органів і гіперактивації нейрогуморальних систем, патофізіологічних зрушень, що сприяють збільшенню концентрації глюкози в крові, може ускладнюватися розвитком ЦД. ЦД і СН часто виникають одночасно; кожна хвороба самостійно збільшує небезпеку розвитку іншої. У хворих на ЦД діапазон СН становить від 9 до 22 %, що в 4 рази перевищує загальну чисельність хворих із СН, а її поширеність є ще вищою в пацієнтів із ЦД віком ≥ 60 років [16].

Обсерваційні дослідження постійно демонструють 2–4-кратний підвищений ризик СН у хворих на ЦД. Зокрема, результати Framingham Heart Study довели, що ЦД асоціювався з майже 2-кратним збільшенням небезпеки

приєднання СН у чоловіків і 4-кратним зростанням у жінок (навіть після корекції інших чинників серцево-судинного ризику). Аналіз результатів випробування Heart and Soul Study, проведеного в пацієнтів з ІХС, продемонстрував, що ЦД поєднувався також з вищою скоригованою загрозою приєднання СН (відносний ризик 3,34; 95% ДІ 1,65–6,76). Ризик СН, пов'язаний із ЦД, може бути навіть вищим у молодих дорослих пацієнтів і жінок [17].

Водночас ЦД — важливий предиктор розвитку симптоматичної СН у пацієнтів із ЦД2. Окрім того, незадовільний глікемічний контроль пов'язаний з більшою небезпекою розвитку СН; кожне збільшення HbA1c на 1 % супроводжується зростанням ризику інцидентної СН на 8–36 % [18]. Загроза інцидентної СН серед хворих із ЦД зростає зі старшим віком, захворюваннями периферичних артерій, ретинопатією, тривалістю ЦД, ожирінням, АГ та збільшенням умісту N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). У проспективному когортному дослідженні серед 18 084 осіб без ЦД (однак з високим ризиком ССЗ) доведено, що зростання рівня глюкози в плазмі крові натще на 1 ммоль/л асоціюється з підвищеною небезпекою госпіталізації з приводу СН у 1,23 раза (95% ДІ 1,03–1,47) [19]. Аналогічно результати ARIC-trial продемонстрували, що збільшення вмісту HbA1c супроводжується поступово зростаючим ризиком госпіталізації унаслідок розвитку СН у пацієнтів без ЦД або СН. Низка авторів вважають, що підвищення ймовірності виникнення СН і розвитку діастолічної дисфункції ЛШ зумовлено резистентністю до інсуліну [17].

Водночас патофізіологічні механізми взаємозв'язків СН і ЦД2 залишаються не зовсім зрозумілими. Зокрема, часте поєднання ЦД, АГ і ІХС залишає дискутабельним питання щодо того, у яких випадках діастолічна дисфункція ЛШ безпосередньо обумовлена глікометаболічними розладами, а в яких — спільним впливом цих захворювань. Із клінічного погляду такий факт обґрунтовує необхідність профілактики розвитку СН у хворих на ЦД, зокрема коморбідних станів.

Нейрогормональна активація, що спостерігається за СН (підвищення рівня кортизолу та катехоламінів), збільшує рівень глюкози в крові; активація симпатичної нервової системи стимулює глюконеогенез і глікогеноліз, збільшує синтез глюкози в печінці. Іншими потенційними механізмами, що зв'язують СН і ЦД2, є хронічне запалення низької інтенсивності в посмугованих м'язах і жировій тканині, активація низки факторів, включно з фактором некрозу пухлини α й інтерлейкінами тощо. Зміна передачі сигналу інсуліну в посмугованих м'язах, печінці, жировій тканині, міокарді спричиняє різні системні метаболічні порушення і може сприяти розвитку ЦД2, а також посилювати ушкодження міокарда за СН [20].

Висновки

Хворі із серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом 2-го типу порівняно з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну мають більшу частоту фенотипу захворювання зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, вищі ФК за NYHA та ризик повторної госпіталізації.

Для пацієнтів із серцевою недостатністю та постійною формою фібриляції передсердь, без наявного цукрового діабету, притаманними є більш виражена дилатація порожнин серця, нижча фракція викиду лівого шлуночка та високий ризик повторної госпіталізації протягом року.

Хворі із серцевою недостатністю та супутнім поєднанням фібриляції передсердь і цукрового діабету мають найбільш несприятливий перебіг патології серця: частіше реєструються збільшені розміри лівого шлуночка, гірша його систолічна функція, висока частота фенотипу зі зниженою фракцією викиду, IV ФК за NYHA, найбільш високий ризик повторної госпіталізації та однорічної смертності.

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

Список літератури

1. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J. Am. Coll. Cardiol. 2014 Apr 1. 63(12). 1123-1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24491689.

2. Yin Q.S., Shi B., Dong L., Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. J. Geriatr. Cardiol. 2014 Mar. 11(1). 79-82. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.014. PMID: 24748886; PMCID: PMC3981988.

3. Castaño Rodríguez S., Coma-Canella I., López Salazar B., Barba Cosials J. Echocardiographic findings and NT-proBNP level in type-2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. Rev. Esp. Cardiol. 2009 Oct. 62(10). 1184-8. English, Spanish. doi: 10.1016/s1885-5857(09)73334-1. PMID: 19793525.

4. Shen W.F. An intriguing association between congestive heart failure and diabetes mellitus. Chin. Med. J. (Engl). 2010 Mar 20. 123(6). 643-5. PMID: 20368079.

5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A,. Böhm M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2023 Oct 1. 44(37). 3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: Eur. Heart J. 2024 Jan 1. 45(1). 53. PMID: 37622666.

6. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Connelly K.A., Gilbert R.E., Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. Can. J. Diabetes. 2018 Apr. 42 Suppl. 1. S196-S200. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.026. PMID: 29650096.

7. Serhiyenko V., Serhiyenko A. Diabetes mellitus and congestive heart failure. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022. 18(1). 57-69. https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.

8. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021 Sep 21. 42(36). 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur. Heart J. 2021 Oct 14. PMID: 34447992.

9. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M. et al. 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.

10. Jerkins T., McGill J.B., Bell D.S.H. Heart failure and diabetes: Clinical significance and epidemiology of this two-way association. Diabetes Obes. Metab. 2023 Jul. 25 Suppl. 3. 3-14. doi: 10.1111/dom.15062. Epub 2023 Apr 5. PMID: 36949650.

11. Haile T.G., Mariye T., Tadesse D.B., Gebremeskel G.G., Asefa G.G., Getachew T. Prevalence of hypertension among type 2 diabetes mellitus patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. Int. Health. 2023 May 2. 15(3). 235-241. doi: 10.1093/inthealth/ihac060. PMID: 36055967; PMCID: PMC10153558.

12. Uthman O.A., Ayorinde A., Oyebode O., Sartori J., Gill P., Lilford R.J. Global prevalence and trends in hypertension and type 2 diabetes mellitus among slum residents: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022 Feb 24. 12(2). e052393. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052393. PMID: 35210339; PMCID: PMC8883228.

13. Chen S., Zhu Y., Jin S., Zhao D., Guo J., Chen L., Huang Y. Association of glycemic control with hypertension in patients with diabetes: a population-based longitudinal study. BMC Cardiovasc. Disord. 2023 Oct 10. 23(1). 501. doi: 10.1186/s12872-023-03478-3. PMID: 37817110; PMCID: PMC10566157.

14. Levelt E., Mahmod M., Piechnik S.K., et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes. Diabetes. 2016 Jan. 65(1). 44-52. doi: 10.2337/db15-0627.

15. Montaigne D., Marechal X., Coisne A. et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. Circulation. 2014 Aug 12. 130(7). 554-564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008476.

16. Serhiyenko V., Serhiyenko O. Diabetes mellitus and arterial hypertension. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2021. 17(2). 175-188. https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.

17. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019 Aug 13. 140(7). e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.

18. Wang B., Yang Y., Li X. Interaction of Hypertension and Insulin Resistance Exacerbates the Occurrence of Diabetes Mellitus in Healthy Individuals. J. Diabetes Res. 2022 Apr 19. 2022. 9289812. doi: 10.1155/2022/9289812. PMID: 35493612; PMCID: PMC9042628.

19. Jia G., Sowers J.R. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Hypertension. 2021 Nov. 78(5). 1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34601960; PMCID: PMC8516748.

20. Seferovic J.P., Claggett B., Seidelmann S.B., et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May. 5(5). 333-340. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.

Отримано/Received 12.01.2024
Рецензовано/Revised 18.03.2024
Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024

Information about author
N.M. Kulaiets, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1778-8431

Conflicts of interests. Author 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.

N.M. Kulaiets
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The features of heart failure of ischemic origin in patients with concomitant atrial fibrillation and diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** Heart failure (HF) is the final stage of the cardiovascular diseases and one of the main causes of mortality due to them. The prevalence of HF has been steadily increasing in recent years and is ≈ 2 % of the adult population. Diabetes mellitus (DM) is among factors that worsen the prognosis of HF. Type 2 DM is an independent risk factor for the occurrence of HF, and the level of fasting plasma glucose, as well as an increased content of HbA1c are significantly associated with an elevated risk of developing HF. The purpose of the study was to investigate the features of the course of HF, which occurred against the background of postinfarction cardiosclerosis, in patients with concomitant atrial fibrillation (AF) and DM. ***Materials and methods.*** Three hundred and ninety-eight patients with HF on the background of postinfarction cardiosclerosis aged 45–65 (54.3 ± 7.2) years were examined, 198 (49.7 %) women and 200 (50.3 %) men. Two hundred and twenty-six (56.8 %) patients had permanent AF, 102 (25.6 %) had concomitant type 2 DM. Diagnoses of AF and HF were carried out in accordance with the clinical protocol for providing medical care to patients with atrial fibrillation and heart failure approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 3, 2006 No. 436 and in accordance with the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In addition to general clinical and biochemical blood tests, enzyme immunoassays were performed to determine brain natriuretic peptide, NT-proBNP, galectin-3 and ST-2. A standardized echocardiographic examination was conducted with calculations of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and heart dimensions during hospitalization. ***Results.*** Patients with HF and concomitant DM, compared to participants without impaired carbohydrate metabolism, have a higher frequency of the disease phenotype with preserved LVEF (48.0 %), higher New York Heart Association functional classes (FC III — 70.0 %) and the risk of re-hospitalization (hazard ratio (HR) = 3.14 (2.05–5.68)). For patients with HF and a permanent AF, but without existing DM, a more pronounced dilatation of the heart cavities, a lower LVEF (by 15 %) and a high risk of re-hospitalization during the first year (HR = 1.235 (1.024–1.489)) are typical. Patients with HF and a concomitant combination of AF and DM have the most unfavorable course of heart pathology: the increased size of the left ventricle is more often registered, and its systolic function is worse (by 19.3 %), with high frequency of the phenotype with reduced LVEF (51.9 %), FC IV (46.2 %), the highest risk of re-hospitalization (HR = 11.30 (4.73–27.04)) and one-year death (HR = 2.95 (2.00–4.36)). ***Conclusions.*** Given the risk of re-hospitalization and one-year mortality, the most unfavorable combination of concomitant pathology in patients with heart failure of ischemic origin is atrial fibrillation and diabetes mellitus.

Keywords: heart failure; diabetes mellitus; atrial fibrillation; NT-proBNP; galectin-3; ST-2

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 618.03-06:616.441-002-073.7:612.882.3 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1372

O.S. Paienok[1], A.V. Paienok[1], B.V. Zadorozhna[1], B.R. Hrytsyshyn[2], S.V. Ihnatovych[2]
[1] Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
[2] Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

The influence of thyroid disorders on the state of brain's bioelectrical activity in pregnant women

Abstract. ***Background.*** *Thyroid disease is the second most common endocrine disorder after diabetes in pregnancy. Thyroid hormones are crucial for the growth and maturation of many target tissues, especially the brain and skeleton. During critical periods in the first trimester of pregnancy, maternal thyroxine is essential for fetal development as it supplies thyroid hormone-dependent tissues. The purpose of the study was to research the features of the bioelectrical activity of the brain in pregnant women with thyroid pathology and determine the frequency of such changes.* ***Materials and methods.*** *The state of bioelectrical activity of the brain was evaluated by electroencephalography in 160 pregnant women with thyroid pathology. The biopotentials of the brain in the subjects were studied with software and hardware complex DX-NT32 (DX Complexes software, Kharkiv, Ukraine) and computer processing of electroencephalography data. Electrodes in the amount of 16 pieces were applied according to the international scheme 10/20 in the bipolar interpretation.* ***Results.*** *Specific changes in electroencephalograms characteristic of each type of thyroid pathology and dependent on its severity were revealed in pregnant women. Acquired disorders adversely affect the course of pregnancy and childbirth in women with thyroid pathology. Increased anxiety with depressive tendencies, reduced general activity, a feeling of depression, anxiety, and low mood were detected in women with thyroid disorders. The identified criteria make it possible to attribute these changes to the manifestations of a pathological neurotic state in conditions of maladaptation, which was confirmed by electroencephalography data.* ***Conclusions.*** *The detected disorders of spontaneous and evoked brain activity indicate the existence of a cerebral basis of psychological stress, which has a qualitative effect on electroencephalography. Acquired disorders negatively affect the course of pregnancy, childbirth, perinatal outcomes, and future development of the child.*

Keywords: *pregnant women; thyroid gland; diffuse non-toxic goiter; diffuse toxic goiter; electroencephalography*

Introduction

Thyroid disease is the second most common endocrine disorder after diabetes in pregnancy. Thyroid hormones are crucial for the growth and maturation of many target tissues, especially the brain and skeleton. During critical periods in the first trimester of pregnancy, maternal thyroxine is essential for fetal development as it supplies thyroid hormone-dependent tissues. The ontogeny of mature thyroid function involves organogenesis, and maturation of the hypothalamus, pituitary, and the thyroid gland; it is almost complete by the 12th-14th gestational week. In case of maternal hypothyroidism, substitution with levothyroxine must be started in early pregnancy. After the 14th gestational week, fetal brain development may already be irreversibly affected by lack of thyroid hormones [1].

Thyroid disorders represent one of the most frequent complications of pregnancy associated with adverse obstetric, fetal, and neonatal outcomes, especially in case of delayed diagnosis and suboptimal management [2]. Adequate thyroid hormone availability is important for an uncomplicated pregnancy and optimal fetal growth and development. Overt thyroid disease is associated with a wide range of adverse obstetric and child development outcomes. An increasing number of studies now indicate that milder forms of thyroid

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Паєнок Олександр Станіславович, доктор медичних наук, професор, доцент кафедри акушерства і гінекології, медичний факультет № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alex.payenok@gmail.com
For correspondence: Oleksandr Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com
Full list of authors' information is available at the end of the article.

dysfunction are also associated with these adverse pregnancy outcomes. The definitions of both overt and subclinical thyroid dysfunction have changed considerably over the past few years, as new data indicate that the commonly used fixed upper limits of 2.5 or 3.0 mU/l for thyroid-stimulating hormone (TSH) are too low to define an abnormal thyroid function [3].

Research shows that during pregnancy, the size of the thyroid gland increases by 10 % in countries with adequate iodine stores and by approximately 20 to 40 % in countries with iodine deficiency. During pregnancy, thyroid hormone production increases by around 50 % along with a similar increase in total daily iodine requirements. Thyroid dysfunction in pregnant women including hypothyroidism and hyperthyroidism requires close monitoring and treatment as warranted. Occasionally, pregnancy may be complicated by thyroid nodules and thyroid cancer requiring further intervention [4].

It should be noted that metabolic and vascular disorders caused by a deficiency of thyroid hormones in the body of a pregnant woman contribute to brain damage, affect subcortical and mesodiencephalic structures, which play a significant role in brain electrogenesis [5, 6]. Electroencephalography (EEG) remains the main method for assessing the functional state of the brain. It makes it possible to determine the localization, degree and nature of disorders in the brain in various pathologies by the severity and nature of changes in bioelectrical activity [7].

The aim of our study was to research the features of the bioelectrical activity of the brain in pregnant women with thyroid pathology and determine the frequency of such changes.

Materials and methods

The state of bioelectrical activity of the brain according to the EEG data was studied in 160 pregnant women with different thyroid disorders (Table 1).

The diagnosis of thyroid pathology was established based on clinical data, the results of hormonal studies (serum levels of TSH and free thyroxine).

The biopotentials of the brain in the subjects were studied with software and hardware complex DX-NT32 (DX Complexes software, Kharkiv, Ukraine) and computer processing of EEG. Electrodes in the amount of 16 pieces were applied according to the international scheme 10/20 in the bipolar interpretation [8]. The examination was carried out in a semi-reclining position of the patient in a darkened room. The examination protocol consisted of 7 functional tests of 32 seconds each with closed and open eyes; 3 sequential stages of hyperventilation, combined photo-audio stimulation in 2 and 20 Hz mode. Recording artifacts were extracted by means of digital filtering both during the recording process and the analysis of the archived electroencephalographic curve (with filters FTS-35 Hz; FAC-0.35 Hz) [9].

The use of computer EEG analysis made it possible to reduce subjectivity in the interpretation of bioelectrical activity; and the use of the homographic EEG method in the system allowed for assessing the spatial localization of the focus of pathological activity.

Results

An important point for determining the specificity of EEG changes depending on the type and severity of thyropathies was, in our opinion, the uniformity of age and timing of gestational parameters among the groups. Therefore, the results of the distribution of the examined pregnant women are presented in Table 1.

As it is shown in Table 1, the age criterion and gestational period of the subjects were homogeneous, with no significant differences ($p > 0.05$).

During the electroencephalographic examination of pregnant women with stage 1 diffuse non-toxic goiter, regular alpha and beta rhythms were recorded. The percentage of theta and delta activity did not exceed the permissible limits of normal EEG (up to 15 %). We have not registered irritative, diffuse or paroxysmal changes in this group of pregnant women.

Changes in the bioelectrical activity of the brain detected on the EEG with stage 2 diffuse non-toxic goiter were mainly bore signs of diffuse disorganization of a polymorphic nature of various variants of paroxysmal manifestations, as well as a decrease reactivity on functional tests. Attention was drawn to a decrease in alpha and beta rhythms, in their amplitude and frequency (Fig. 1). The percentage of theta and delta waves of activity increased to 30 %. These changes increased depending on the progression of the severity of diffuse non-toxic goiter.

Table 1. Age and gestational age of pregnant women with thyroid pathology

Group	n	Age	Weeks of pregnancy
Pregnant women with stage 1 diffuse non-toxic goiter	60	26.17 ± 0.68	20.83 ± 0.11
Pregnant women with stage 2 diffuse non-toxic goiter	40	27.53 ± 0.87 $p_1 > 0.05$	20.73 ± 0.18 $p_1 > 0.05$
Pregnant women with stage 1 diffuse toxic goiter	20	24.85 ± 1.16 $p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$	20.50 ± 0.25 $p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$
Pregnant women with stage 2 diffuse toxic goiter	20	26.30 ± 1.17 $p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$; $p_3 > 0.05$	20.55 ± 0.22 $p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$; $p_3 > 0.05$
Pregnant women after thyroidectomy	20	28.40 ± 1.07 $p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$; $p_3 > 0.05$; $p_4 > 0.05$	20.80 ± 0.19 $p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$; $p_3 > 0.05$; $p_4 > 0.05$

Notes: significance of differences in the corresponding indicators of pregnant women: p_1 — with stage 1 diffuse non-toxic goiter; p_2 — with stage 2 diffuse non-toxic goiter; p_3 — with stage 1 diffuse toxic goiter; p_4 — with stage 2 diffuse toxic goiter.

During the examination of pregnant women with diffuse toxic goiter, the bioelectrical activity of the brain was represented by slow-wave and acute-wave activity with signs of irritation of medio-basal structures in the form of flashes of sharp alpha-wave waves (Fig. 1).

At the same time, clinical manifestations of anxiety, irritability, nervousness, vegetative-vascular paroxysms were noted. A decrease in the content of TSH against the background of replacement therapy led to the occurrence of hypersynchronous alpha rhythm, paroxysmal activity of the affect sphere, which modified neurological symptoms in a drug-compensated hypothyroid state. Thyroid pathology affects not only the dysregulatory restructuring of the brain, but also the stability of cortical-subcortical-stem structures. When compensating for hypothyroidism, there is a potential reversibility of the above changes.

Weak correlation in pregnant women with a long history of thyroid disorders indicates the development of persistent cerebral disorders, which are associated not only with impaired thyroid function, but also with other pathological processes triggered in the body under hypothyroid conditions (lipid peroxidation, dyslipoproteinemia, cerebral hemodynamic disorders).

In all pregnant women with diffuse toxic goiter and thyrotoxicosis, interhemispheric asymmetry was pronounced due to the formation of a focus of slow-wave activity in the frontal-pole areas, the frontal intermittent rhythmic delta activity. These waves were detected only in the group of pregnant women with thyrotoxicosis (Fig. 2).

A characteristic EEG feature in pregnant women with hypothyroidism was the presence of sleep spindles and K-complexes corresponding to the second stage of sleep in healthy people. Sleep spindles presented in the form of flashes of diffuse activity with a frequency of 11–15 Hz, which were most pronounced in the central leads with an amplitude of 50 mV. The duration of the spindles was 0.5 to 3 seconds with bilaterally synchronous placement, suggesting a connection with the central median subcortical centers (thalamic specific and nonspecific nuclei). K-complexes arose spontaneously or in response to photostimulation, as flashes of activity of two-phase high-amplitude waves with an initial negative phase, lasting approximately 0.5 seconds.

Thus, it can be argued that for thyrotoxicosis, the characteristic EEG sign is the frontal intermittent rhythmic delta activity. With hypothyroidism in pregnant women, an EEG study reveals an epileptiform background.

Discussion

Thyroid dysfunctions such as hypothyroidism, thyrotoxicosis and thyroid nodules may develop during pregnancy leading to abortion, placental abruptions, preeclampsia, preterm delivery and reduced intellectual function in the offspring [11]. Epidemiological data have shown the significant role of maternal thyroid hormone in fetal neurologic development and maternal health [12].

It has been suggested that the deleterious effects of thyroid dysfunction can also extend beyond pregnancy and delivery to affect neuro-intellectual development in the early life of the child [13]. Pregnancy poses an important challenge to the maternal thyroid gland as hormone requirements are increased during gestation as a result of an increase in thyroid-binding globulin, the stimulatory effect of human chorionic gonadotropin on TSH receptors and increased peripheral thyroid hormone requirements [14].

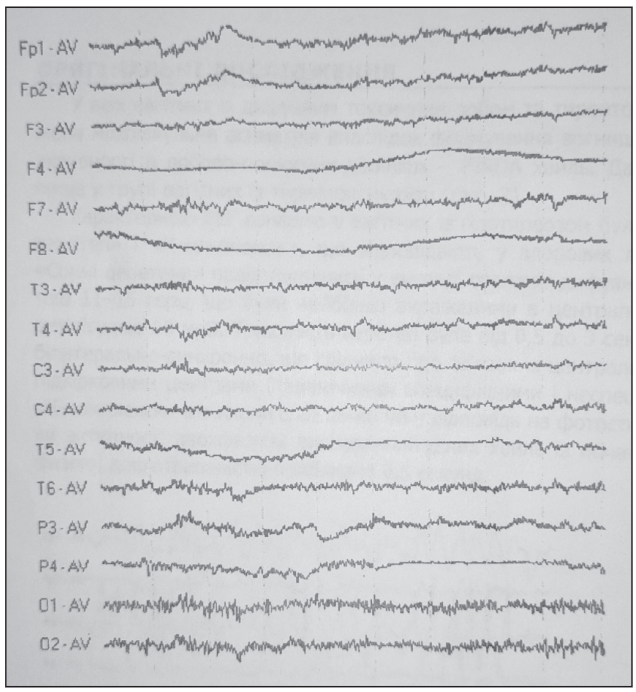


Figure 1. EEG of pregnant woman M., 26 years old (second trimester), with stage 2 diffuse non-toxic goiter

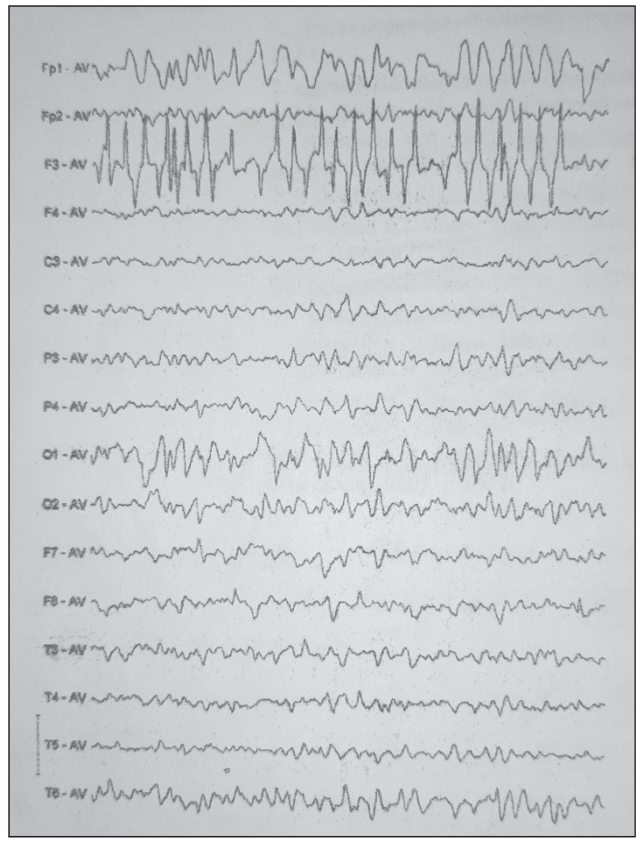


Figure 2. EEG of pregnant woman M., 28 years old (second trimester), with stage 2 diffuse non-toxic goiter and thyrotoxicosis

Maternal thyroid dysfunction is associated with increased risk for early abortion, preterm delivery, neonatal morbidity, and other obstetric complications. Early diagnosis of thyroid dysfunction in pregnant women and treatment for thyroid dysfunction during pregnancy is important and cost-effective to avoid both fetal and maternal complications secondary to thyroid dysfunction [15].

Different studies have shown that thyroid dysfunction is common in pregnancy. The major causes for this dysfunction are hormonal and metabolic changes during pregnancy leading to profound alterations in the biochemical parameters of the thyroid function [16]. Understanding the normal physiological adaptation of the pituitary-thyroidal axis in pregnancy enables us to manage cases of thyroid dysfunction. Uncorrected thyroid function in pregnancy has adverse effects on fetal and maternal well-being [17].

Thyroid disease usually affects females of the reproductive age group and caring for these women during pregnancy requires close monitoring of both the mother and the fetus. Appropriate diagnosis, and management of thyroid dysfunction in the pre-pregnancy, pregnancy and post-pregnancy periods are important to minimize the risk of complications, long-term effects in the mother and fetus [18].

Clinical evaluation of the patient's symptoms as well as laboratory testing should be done carefully to assess thyroid function during pregnancy [19]. All pregnant mothers are advised to undergo thyroid function testing, and those with thyroid dysfunction should be given appropriate treatment and follow-up until thyroid function returns to normal. Developmental follow-up of the babies born to mothers with thyroid dysfunction is also recommended in order to identify cognitive and other deficiencies as early as possible and provide appropriate management [20].

Anxiety and depression symptoms in pregnancy typically affect between 10 and 25 % of women. Elevated symptoms of depression and anxiety are associated with increased risk of preterm birth, postpartum depression, and behavioral difficulties in children.

Conclusions

Increased anxiety with depressive tendencies reduced general activity; a feeling of depression, anxiety, and low mood were detected in women with thyroid disorders.

The identified criteria make it possible to attribute these changes to the manifestations of a pathological neurotic state in conditions of maladaptation, which was confirmed by electroencephalography data.

The detected disorders of spontaneous and evoked brain activity indicate the existence of a cerebral basis of psychological stress, which has a qualitative effect on electroencephalography. Acquired disorders adversely affect the course of pregnancy, childbirth, perinatal outcomes, and future development of the child.

References

1. Springer D., Jiskra J., Limanova Z., Zima T., Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2017 Mar. 54(2). 102-116. doi: 10.1080/10408363.2016.1269309.

2. Tsakiridis I., Giouleka S., Kourtis A., Mamopoulos A., Athanasiadis A., Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. Obstet. Gynecol. Surv. 2022 Jan. 77(1). 45-62. doi: 10.1097/OGX.0000000000000960.

3. Korevaar T.I.M., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat. Rev. Endocrinol. 2017 Oct. 13(10). 610-622. doi: 10.1038/nrendo.2017.93.

4. Yap Y.W., Onyekwelu E., Alam U. Thyroid disease in pregnancy. Clin. Med. (London). 2023 Mar. 23(2). 125-128. doi: 10.7861/clinmed.2023-0018.

5. Björnholm L., Orell O., Kerkelä M., Honka U., Laasonen S. et al. Maternal Thyroid Function During Pregnancy and Offspring White Matter Microstructure in Early Adulthood: A Prospective Birth Cohort Study. Thyroid. 2023 Oct. 33(10). 1245-1254. doi: 10.1089/thy.2022.0699.

6. Korevaar T.I., Muetzel R., Medici M., Chaker L., Jaddoe V.W. et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jan. 4(1). 35-43. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.

7. Cao J., Zhao Y., Shan X., Wei H.L., Guo Y. et al. Brain functional and effective connectivity based on electroencephalography recordings: A review. Hum. Brain Mapp. 2022 Feb 1. 43(2). 860-879. doi: 10.1002/hbm.25683.

8. Wang N., Zhang L., Liu G. EEG-based research on brain functional networks in cognition. Biomed. Mater. Eng. 2015. 26 Suppl. 1. S1107-14. doi: 10.3233/BME-151407.

9. Stevenson N.J., Lai M.M., Starkman H.E., Colditz P.B., Wixey J.A. Electroencephalographic studies in growth-restricted and small-for-gestational-age neonates. Pediatr. Res. 2022 Dec. 92(6). 1527-1534. doi: 10.1038/s41390-022-01992-2.

10. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 Mar. 27(3). 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

11. Alemu A., Terefe B., Abebe M., Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. Int. J. Reprod. Biomed. 2016 Nov. 14(11). 677-686.

12. Taylor P.N., Zouras S., Min T., Nagarahaj K., Lazarus J.H., Okosieme O. Thyroid screening in early pregnancy: pros and cons. Frontiers in Endocrinology. 2018. 9. 626. doi: 10.3389/fendo.2018.00626.

13. Lee S.Y., Pearce E.N. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021. 106(3). 883-892. doi: 10.1210/clinem/dgaa945.

14. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. 105(5). e2015-e2023. doi: 10.1210/clinem/dgz275.

15. Ferreira J.L., Gomes M., Príncipe R.M. Controversial Screening for Thyroid Dysfunction in Preconception and Pregnancy: An Evidence-Based Review. Journal of Family & Reproductive Health. 2020. 14(4). 209. doi: 10.18502/jfrh.v14i4.5204.

16. Cherenko M.S., Cherenko S.M. Management of thyroid disorders during and after pregnancy. Reproductive Endocrinology. 2019. 45. 14-18. doi: 10.18370/2309-4117.2019.45.14-18.

17. Buldyhina Y., Strafun L., Terekhova H., Shliakhtych S., Pankiv V. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and in the postpartum period. A fragment of 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2019. 15(2). 165-177. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166111.

18. Romanenko T., Chayka O. Features of Thyroid Function in Pregnant Women Against Iodine Deficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022. 4(60). 89-94. doi: 10.22141/2224-0721.4.60.2014.76687.

19. Iwen K.A., Lehnert H. Thyroid and pregnancy. Internist (Berlin). 2018 Jul. 59(7). 654-660 (in German). doi: 10.1007/s00108-018-0435-0.

20. Bogović Crnčić T., Girotto N., Ilić Tomaš M., Krištofić I., Klobučar S. et al. Innate Immunity in Autoimmune Thyroid Disease during Pregnancy. Int. J. Mol. Sci. 2023 Oct 22. 24(20). 15442. doi: 10.3390/ijms242015442.

Received 27.12.2023
Revised 04.03.2024
Accepted 20.03.2024

Information about authors

Oleksandr Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8517-7424

Anzhelika Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neuropathology and Neurosurgery of Postgraduate Education, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: a.payenok@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0531-751X

Bozhena Zadorozhna, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neuropathology and Neurosurgery of Postgraduate Education, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: bozhenazadorozhna@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6717-5233

Bohdan Hrytsyshyn, PhD, Obstetrician and Gynecologist, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: bohdanhrytsyshyn@gmail.com; https://orcid.org/0009-0007-9819-7866

Serhii Ihnatovych, Obstetrician and Gynecologist, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: sergiyignatovich@gmail.com

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

Паєнок О.С.[1], Паєнок А.В.[1], Задорожна Б.В.[1], Грицишин Б.Р.[2], Ігнатович С.В.[2]
[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
[2] КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна

Вплив патології щитоподібної залози на стан біоелектричної активності головного мозку у вагітних

Резюме. ***Актуальність.*** Захворювання щитоподібної залози під час вагітності є другими за поширеністю ендокринними розладами після гестаційного діабету. Гормони щитоподібної залози мають вирішальне значення для росту та дозрівання багатьох тканин, особливо головного мозку й скелета. У критичні періоди в першому триместрі вагітності материнський тироксин необхідний для розвитку плода, оскільки він забезпечує тканини, залежні від тиреоїдних гормонів. ***Мета дослідження:*** вивчити особливості біоелектричної активності головного мозку у вагітних із патологією щитоподібної залози та частоту таких змін. ***Матеріали та методи.*** У 160 вагітних із патологією щитоподібної залози визначали стан біоелектричної активності головного мозку методом електроенцефалографії. Біопотенціали досліджували за допомогою програмно-апаратного комплексу DX-NT32 з програмним забезпеченням DX Complexes (Харків, Україна) та комп'ютерної обробки електроенцефалограм. Електроди в кількості 16 штук застосовували за міжнародною схемою 10/20 в біполярній інтерпретації. ***Результати.*** Виявлено специфічні зміни на електроенцефалограмах, характерні для кожного виду тиреоїдної патології, що залежать від її тяжкості. Встановлені порушення негативно впливають на перебіг вагітності та пологів у жінок із патологією щитоподібної залози. У таких пацієнток виявлено підвищену тривожність із депресивними нахилами, зниження загальної активності, відчуття пригніченості, тривоги, зниження настрою. Виявлені критерії дають змогу віднести ці зміни до проявів патологічного невротичного стану в умовах дезадаптації, що підтверджено даними електроенцефалографії. ***Висновки.*** Порушення спонтанної та викликаної діяльності мозку свідчать про наявність церебральної основи психологічного стресу, що має якісний ефект на електроенцефалографічні дані. Набуті порушення негативно впливають на перебіг вагітності, пологи, перинатальні наслідки та подальший розвиток дитини.

Ключові слова: вагітність; щитоподібна залоза; дифузний нетоксичний зоб; дифузний токсичний зоб; електроенцефалографія

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

UDC 616.36-003.826-06:616-056.52:616.379-008.64:616.34-008.87 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1373

T.M. Bentsa
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and type 2 diabetes and gut dysbiosis

Abstract. *The increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) parallels the global epidemic of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) worldwide. NAFLD increases the risk of T2DM, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Conversely, obesity and T2DM increase morbidity and mortality from NAFLD. Synchronous metabolic dysfunction in obesity and T2DM and gut dysbiosis exacerbate hepatic and systemic inflammation due to direct activation of innate and adaptive immune responses. Gut dysbiosis can contribute to the emergence and development of NAFLD, as well as acceleration of its progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Currently, lifestyle changes based on diet and exercise are the first step in the treatment of patients with NAFLD. Specific dietary interventions contribute to the improvement of NAFLD by modulating the gut-liver axis. Physical activity increases the sensitivity of insulin receptors, and in combination with diet leads to a reliably significant improvement in biochemical and histological indicators in patients with NAFLD combined with obesity and T2DM. Physical activity also modulates gut microbiota composition. Specific pharmacological treatment is performed mainly in patients with nonalcoholic steatohepatitis and biopsy-proven fibrosis, as well as a high risk of progression (older age, T2DM, metabolic syndrome, persistent elevation of alanine aminotransferase). However, there are few available treatment options for NAFLD. Since gut microbiota is actively involved in the pathogenesis of NAFLD, exposure to it with probiotics, prebiotics or synbiotics in order to improve the liver phenotype is reasonable. At the congress of the European Association for the Study of the Liver, which took place in Vienna on June 21–24, 2023, a new classification and nomenclature of NAFLD was adopted. It was proposed to replace the term "nonalcoholic fatty liver disease" with the term "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease". This diagnosis is established in patients with confirmed steatosis of the liver and one of five cardiometabolic risk factors: obesity, T2DM, insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis. The concept of "nonalcoholic steatohepatitis" has been changed to the concept of "metabolic dysfunction-associated steatohepatitis". Coordination of the views of international and domestic experts in the field of studying this pathology will be important for clinical practice and scientific research.*

Keywords: *nonalcoholic fatty liver disease; nonalcoholic steatohepatitis; type 2 diabetes mellitus; obesity; gut microbiota; gut dysbiosis*

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases, which in recent years has become an epidemic of the 21st century [1]. An increase in the prevalence of this pathology occurs in parallel with the global epidemic of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the world [2]. NAFLD increases the risk of T2DM, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Conversely, obesity and T2DM increase morbidity and mortality from NAFLD [3]. NAFLD is also closely related to our lifestyle. High-calorie diets that contain saturated fatty acids, refined carbohydrates, and fructose contribute to both obesity and NAFLD [4].

It is known that up to 80 % of patients with NAFLD suffer from obesity and have a body mass index > 30 kg/m^2. A greater amount of visceral adipose tissue in morbidly obese individuals contributes to the development of NAFLD [5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бенца Тетяна Михайлівна, доктор медичних наук, професор кафедри терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bentsa_t@i.ua; тел.: +380(66)7375644
For correspondence: Tetiana Bentsa, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bentsa_t@i.ua; phone: +380(66)7375644
Full list of author's information is available at the end of the article.

According to the results of a meta-analysis of 10 studies, the prevalence of NAFLD among patients with T2DM was 55.5 %, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was 37.3 % [6]. T2DM is closely correlated with the severity of NAFLD, the progression of NASH, the severity of fibrosis, and the development of hepatocellular carcinoma [7, 8].

At the stage of steatosis, NAFLD is characterized by a relatively benign and slowly progressive course. But NASH often remains unrecognized for a long time, in the absence of adequate treatment in 50 % of cases it progresses and can lead to the development of fibrosis and cirrhosis of the liver [9]. Approximately 5 % of patients with NAFLD may develop complications of liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma during long-term follow-up [10].

Gut microbiota (GM) is an "invisible organ" of the human body, vital for normal metabolism and immunomodulation. The number and diversity of microbes differ in the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, they are most abundant in the intestines [11]. 100 trillion microorganisms (i.e. bacteria, viruses, parasites, and fungi) colonize the gastrointestinal tract. In particular, 95 % of them belong to the types of *Firmicutes* (gram-positive), *Bacteroidetes* (gram-positive) and *Actinobacteria* (gram-positive). GM is a complex community that exists symbiotically and supports important human physiological functions, namely digestion, metabolism, and defense [12].

Many researchers consider GM as a "metabolic organ" that plays a vital role in liver metabolism and function. Synchronous metabolic dysfunction, obesity, and associated nutritional disturbances can alter GM, which in turn exacerbates hepatic and systemic inflammation through direct activation of innate and adaptive immune responses [13]. GM may contribute to the onset and development of NAFLD, as well as the acceleration of its progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Imbalance between beneficial and pathogenic bacteria leads to a condition called gut dysbiosis. Complementary to the classical "two-hit" theory or the updated "multiple-hit" model, gut dysbiosis is also a causative factor in NAFLD and contributes to its progression by modulating host energy metabolism, insulin sensitivity, immune response, and inflammation [14].

During the initiation and progression of NAFLD, many gut bacterial metabolites, bacterial components and other harmful substances enter the liver through the portal vein due to the breakdown of the intestinal mucosal barrier caused by various stimuli, with increased intestinal permeability [15]. Dysbiosis-induced translocation of bacterial components, endotoxemia, initiation of inflammatory cascades with cytokine release, altered biochemical metabolism, and various metabolites produced by GM (i.e., bile acids, short-chain fatty acids, aromatic amino acid derivatives, branched-chain amino acids, lipopolysaccharides, choline, trimethylamine, ethanol, etc.) can accelerate liver damage and fibrosis and thus modulate susceptibility to NAFLD [16, 17].

It has been found that the metabolites of intestinal microorganisms change depending on the severity and stage of liver fibrosis and can be used as diagnostic markers of NAFLD [18]. Elevated levels of choline and its derivatives contribute to atherosclerosis, as they are closely related to cholesterol and triglyceride metabolism. An excess amount of lipopolysaccharide activates adenylate cyclase in the intestinal mucosa, damages the mitochondria and lysosomes of epithelial cells, which leads to necrosis of apical cells of intestinal villi and autolysis of epithelial cells [19]. Furthermore, intestinal lipopolysaccharides are key drivers of inflammation and chronic liver damage through the release of large amounts of pro-inflammatory cytokines (such as tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukins 1β, and 6) and chemokines that mediates inflammation and pathological liver damage. Thus, lipopolysaccharides cause inflammation and serious metabolic changes in the body, such as increased fat intake and elevated levels of circulating free fatty acids and triglycerides. The deposition of free fatty acids in the liver can also cause inflammation and insulin resistance (IR), which further contributes to the development of NAFLD [20, 21].

Mouries J. et al. [22] found that not only bacterial metabolites, but also the bacteria themselves can reach the liver. They identified bacteria in the liver parenchyma of mice fed with high-fat diet and suggested their free migration. Accordingly, bacteria and their metabolites can reach the liver through the portal system and cause an inflammatory reaction, liver damage and fibrosis [23]. GM and its metabolites can act as molecular conductors between the intestine and the liver [24].

Several studies have shown that patients with NAFLD have pronounced gut dysbiosis, in which the relative abundance of *Proteus* and *Enterobacter* increases, and *Ruminococcus* and *Lactobacillus* decrease [25]. As simple steatosis progressed to severe liver fibrosis, the number of gram-negative bacteria increased, especially *Proteus* bacteria [26].

A meta-analysis of 15 studies published from 2012 to 2020 showed that patients with NAFLD had higher numbers of *Escherichia*, *Prevotella* and *Streptococcus* and lower amount of *Coprococcus*, *Faecalibacterium* and *Ruminococcus* [27]. In non-obese NAFLD patients compared to non-NAFLD ones, microbiota changes were also described, including an increase in gram-negative bacteria (85.21 vs. 71.8 %) and a decrease in gram-positive bacteria (14.79 vs. 28.2 %). Moreover, a decrease in diversity and changes at the phylum level with a higher number of *Bacteroidetes* and a lower number of *Firmicutes* was found [28]. Compared to healthy individuals, the number of intestinal bacteria, especially gram-negative, was significantly increased in patients with obesity or NAFLD and was accompanied by apparent endotoxemia [29].

Gut dysbiosis is associated with the severity of NAFLD, in particular, patients with NASH showed an increase in the number of *Bacteroidetes* (i.e., *Bacteroidia* class) and a decrease in the number of *Firmicutes* (i.e., *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Lactobacillaceae* and *Peptostreptococcaceae* families). Additionally, differences have also been described among lean, overweight, and obese patients with NASH. In lean patients with NASH, fewer *Faecalibacterium* and *Ruminococcus* were found, the fecal microbiota of overweight NASH patients was enriched in *Bifidobacterium* and in obese patients, more *Lactobacilli* were detected [30].

GM changes with obesity and T2DM, revealing changes in its composition and impaired function with a negative impact on the host's metabolism. Obesity is characterized by a decrease in microbial gene richness (MGR). In addition, the prevalence of patients with low MGR increases with

increasing severity of obesity: from 40 % in mild obesity to 75 % in severely obese individuals [31]. Obese people with low MGR also have reduced numbers of bacteria that produce short-chain fatty acids, which are involved in hydrogen and methane production and have the potential to manage oxidative stress. At the same time, the bacteria involved in the remodeling of the intestinal mucus change. For example, some overweight, obese, and prediabetic patients have decreased *Akkermansia muciniphila*. In patients with low MGR, there is also an increased number of bacteria capable of synthesizing lipopolysaccharides, which is also associated with participation in the pathogenesis of NAFLD, in particular, IR and an unfavorable lipid profile [32].

Currently, lifestyle intervention based on diet and exercise are the first step of treatment for patients with NAFLD [33]. Specific dietary interventions help improve NAFLD by modulating the gut-liver axis [21]. Today, the recommended goal is to reduce the patient's weight by 7–10 % [4]. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) demonstrated that weight loss in patients with T2DM for up to 6 years resulted in a reduction in liver fat (from 16.0 ± 1.3 % to 3.1 ± 0.5 %, $p < 0.0001$) and pancreas and restoration of β-cell function [34].

A vegan diet is high in fermentable fibre, which supports microbial growth [35]. A systematic review found an increase in the number of *Bacteroidetes* at the type level and *Prevotella* at the genus level [36]. Eating processed food is associated with intestinal barrier disruption and GM changes. In addition, a high-salt diet is associated with decreased numbers of lactobacilli [35].

A low-calorie Mediterranean diet is recommended, which is rich in minimally processed plant foods, monounsaturated fats from extra virgin olive oil, seafood, but lower in saturated fat, red meat, and dairy products. This diet has a low glycemic load compared to conventional Western diets and has demonstrated its ability to improve metabolic parameters and reduce weight [37]. The Mediterranean diet has been shown to be associated with reduced levels of inflammatory biomarkers, effective in preventing cardiovascular disease risk factors [38]. In NAFLD patients with metabolic syndrome who followed this diet, there was a decrease in liver fat, liver transaminase levels, a decrease in body mass index, and an improvement in IR [39]. Adherence to the Mediterranean diet modulates GM towards coloration, as evidenced by a higher ratio of bifidobacteria and *E.coli*, and an increase in the number of *Prevotella*. Whole grain fiber and polyphenols increase the number of bifidobacteria and lactobacilli, which has a positive effect on NAFLD [40].

Regular physical activity involves 150–300 minutes of moderate-intensity aerobic exercise or 75–150 minutes of high-intensity aerobic exercise per week [41]. Physical activity increases the sensitivity of insulin receptors, and in combination with diet leads to a reliably significant improvement in biochemical and histological indicators in patients with NAFLD combined with obesity and T2DM. Markers of systemic inflammation, steatosis (fatty liver index), fibrosis-related parameters (FIB-4 and transient elastography) decreased, and liver enzymes decreased by 15 %, indicating an overall benefit of exercise in such patients [42]. Physical activity also modulates GM composition. In obese and overweight people who followed a Mediterranean diet and physical activity for a year, the number of *Firmicutes*, especially *Lachnospiraceae*, decreased [43].

Specific pharmacological treatment is performed mainly in patients with NASH and biopsy-proven fibrosis, as well as a high risk of progression (older age, T2DM, metabolic syndrome, persistent elevation of alanine aminotransferase (ALT)). However, there are few available treatment options for NAFLD [44]. Since GM is actively involved in the pathogenesis of NAFLD, exposure to it with probiotics, prebiotics or synbiotics to improve the liver phenotype is reasonable [45].

Probiotics contain live microorganisms (or their components) similar to the beneficial bacteria normally present in the gastrointestinal tract of a healthy person [46]. These beneficial bacteria can reduce lipid deposition, endotoxemia, oxidative stress, and inflammation by regulating TNF-α, NF-κB, and collagen expression levels. Types of probiotics for therapeutic use are chosen on the basis of safety and functionality. For example, some strains of *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* and *Saccharomyces* can regulate the immune system, reduce inflammation of the gastrointestinal tract, as well as promote the growth and survival of intestinal epithelial cells, improve the intestinal barrier function [47].

Clinical studies on patients with NAFLD have shown that strains of *Lactobacillus*, *Streptococcus*, and *Bifidobacterium* play an ameliorative role by restoring the levels of the liver enzymes aspartate aminotransferase (AST) and ALT [46]. For example, AST and ALT levels are significantly decreased in patients with NAFLD after a 3-month treatment with *Lactobacillus bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* [48].

A pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy found a significant decrease in intrahepatic triglycerides after 6 months of taking a probiotic cocktail of 6 bacteria. A favorable clinical response was also observed for GM: an increase in the number of *Agathobaculum*, *Dorea*, *Blautia* and *Ruminococcus* [49].

Thus, the use of probiotics has shown promising results in correcting gut dysbiosis and regulating metabolic pathways that inhibit the progression of NAFLD through the gut-liver axis [50].

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics defines prebiotics as substrates that are broken down by host microorganisms into metabolites that promote the growth of beneficial bacteria [51]. Inulin and fructooligosaccharides are most often used. Prebiotics stimulate the growth of *Bifidobacteria* and *Lactobacteria*, normalize the level of endotoxins in the plasma. This improved glucose tolerance and led to weight loss in obese patients [52].

The beneficial effects of prebiotics on the course of NAFLD is explained by the reduction of *de novo* lipogenesis, weight and fat loss, improvement of blood glucose control, restoration of GM and reduction of inflammation. Clinical studies have also demonstrated the therapeutic effects of prebiotics on the progression of NAFLD/NASH by modulating glucose homeostasis and lipid metabolism [53].

Synbiotics are a combination of probiotics and prebiotics. NASH patients treated with *Bifidobacterium* and fructooligosaccharides for 6 months had significantly lower serum ALT and AST levels compared to the placebo group, indicating the potential benefits of synbiotics [54]. In patients with

NAFLD confirmed by ultrasound, who were randomized to receive a synbiotic cocktail of *Bifidobacterium animalis* and inulin or a placebo for 24 weeks, a significant reduction in steatosis and improvement in liver enzyme activity were determined [55]. A meta-analysis of 15 randomized controlled trials, which included 782 patients with NAFLD, showed that synbiotics significantly reduced liver steatosis, ALT, AST, lipoprotein, triglyceride, and cholesterol levels, TNF-α expression, the degree of liver stiffness, and IR [56].

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a treatment method aimed at restoring GM disorders by transferring donor stool with minimal manipulation into the patient's gut. There are different types of FMT depending on the type of material and the form of administration. FMT can be administered with fresh or frozen material via enema, colonoscopy, upper gastrointestinal tract (by gastroscopy, nasogastric or nasojejunal tube) or by oral capsules [57].

A study of the clinical effectiveness of FMT in NAFLD patients showed that due to the positive influence of functional microbiomes from the feces of healthy people, not only GM was improved, but also fat accumulation in the liver of the subjects was reduced [58, 59]. After FMT from healthy vegan donors to NAFLD patients, there were improvements in the biochemical liver profile, indicators of necroinflammation in liver biopsies (reduction of lobular inflammation, hepatocellular ballooning). Regarding the correction of dysbiosis, an increase in the number of *Ruminococcus*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium* and *Prevotella copri* were observed [60]. The results of another study on FMT from healthy donors to NAFLD patients showed a significant improvement in liver fat absorption (measured by FibroScan, fibrosis stage was not analysed), GM modulation with a decrease in the number of *Proteobacteria* and an increase in *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* and *Actinobacteria* phyla [58].

At the congress of the European Association for the Study of the Liver, which took place in Vienna on June 21–24, 2023, a new classification and nomenclature of NAFLD was adopted. It was proposed to replace the term "nonalcoholic fatty liver disease" with the term "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease". This diagnosis is established in patients with confirmed steatosis of the liver and one of five cardiometabolic risk factors: obesity, T2DM, IR, hyperlipidemia, atherosclerosis. The concept of "nonalcoholic steatohepatitis" has been changed to the concept of "metabolic dysfunction-associated steatohepatitis" [61]. Coordination of the views of international and domestic experts in the field of studying this pathology will be important for clinical practice and scientific research.

References

1. *Chan W.-K., Chuah K.-H., Rajaram R.B., Lim L.-L., Ratnasingam J., Vethakkan S.R. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J. Obes. Metab. Syndr. 2023. 32(3). 197-213. doi: 10.7570/jomes23052.*
2. *Tilg H., Byrne C.D., Targher G. NASH drug treatment development: challenges and lessons. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2023. 8(10). 943-954. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00159-0.*
3. *Mohammadi Z., Poustchi H., Motamed-Gorji N., Eghtesad S., Hekmatdoost A., Saniee P., Merat S. Fecal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review. Arch. Iran. Med. 2020. 23(1). 44-52.*
4. *Aron-Wisnewsky J., Warmbrunn M.V., Nieuwdorp M., Clément K. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity? Gastroenterology. 2020. 158(7). 1881-1898. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.049.*
5. *Gerges S.H., Wahdan S.A., Elsherbiny D.A., El-Demerdash E. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. Life Sci. 2021. 271. 119220. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119220.*
6. *Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J. Hepatol. 2019. 71(4). 793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.*
7. *Lee C.-H., Lui D.T., Lam K.S.L. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. J. Diabetes Investig. 2022. 13(6). 930-940. doi: 10.1111/jdi.13756.*
8. *Ciardullo S., Vergani M., Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment. J. Clin. Med. 2023. 12(17). 5597. doi: 10.3390/jcm12175597.*
9. *Leung H., Long X., Ni Y., Qian L., Nychas E. et al. Risk assessment with gut microbiome and metabolite markers in NAFLD development. Sci. Transl. Med. 2022. 14(648). eabk0855. doi: 10.1126/scitranslmed.abk0855.*
10. *Powell E.E., Wong V.W.-S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet. 2021. 397(10290). 2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.*
11. *Chen H.-T., Huang H.-L., Li Y.-Q., Xu H.-M., Zhou Y.-J. Therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease: A microbiota-centered view. World J. Gastroenterol. 2020. 26(16). 1901-1911. doi: 10.3748/wjg.v26.i16.1901.*
12. *Stražar M., Temba G.S., Vlamakis H., Kullaya V.I., Lyamuya F. et al. Gut microbiome-mediated metabolism effects on immunity in rural and urban African populations. Nat. Commun. 2021. 12(1). 4845. doi: 10.1038/s41467-021-25213-2.*
13. *Tilg H., Adolph T.E., Dudek M., Knolle P. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. Nat. Metab. 2021. 3(12). 1596-1607. doi: 10.1038/s42255-021-00501-9.*
14. *Lechner S., Yee M., Limketkai B.N., Pham E.A. Fecal microbiota transplantation for chronic liver diseases: Current understanding and future direction. Dig. Dis. Sci. 2020. 65(3). 897-905. doi: 10.1007/s10620-020-06100-0.*
15. *Kaushal K., Agarwal S., Sharma S., Goswami P., Singh N. et al. Demonstration of gut-barrier dysfunction in early stages of non-alcoholic fatty liver disease: A proof-of-concept study. J. Clin. Exp. Hepatol. 2022. 12(4). 1102-1113. doi: 10.1016/j.jceh.2022.01.006.*
16. *Rauf A., Khalil A.A., Rahman U.U., Khalid A., Naz S. et al. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2022. 62(22). 6034-6054. doi: 10.1080/10408398.2021.1895064.*
17. *Winston J.A., Theriot C.M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. Gut Microbes. 2020. 11(2). 158-171. doi: 10.1080/19490976.2019.1674124.*
18. *Lee G., You H.J., Bajaj J.S., Joo S.K., Yu J. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. Nat. Commun. 2020. 11(1). 4982. doi: 10.1038/s41467-020-18754-5.*
19. *Mungamuri S.K., Vijayasarathy K. Role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease progression. Crit. Rev. Oncog. 2020. 25(1). 57-70. doi: 10.1615/CritRevOncog.2020035667.*

20. Zheng Y., Shi H., Zhou Y., Wang A., Kang D., Kang L. Effects of endoplasmic reticulum stress, liver function, insulin resistance and vascular endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-Grand). 2022. 67(5). 210-217. doi: 10.14715/cmb/2021.67.5.29.

21. Grander C., Grabherr F., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. Cardiovasc. Res. 2023. 119(9). 1787-1798. doi: 10.1093/cvr/cvad095.

22. Mouries J., Brescia P., Silvestri A., Spadoni I., Sorribas M. et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. J. Hepatol. 2019. 71(6). 1216-1228. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.005.

23. Bauer K.C., Littlejohn P.T., Ayala V., Creus-Cuadros A., Finlay B.B. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Gut-Liver Axis: Exploring an Undernutrition Perspective. Gastroenterology. 2022. 162(7). 1858-1875.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.058.

24. Han H., Jiang Y., Wang M., Melaku M., Liu L. et al. Intestinal dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): focusing on the gut-liver axis. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2023. 63(12). 1689-1706. doi: 10.1080/10408398.2021.1966738.

25. Oh T.G., Kim S.M., Caussy C., Fu T., Guo J. et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. Cell. Metab. 2020. 32(5). 878-888.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.005.

26. Pettinelli P., Arendt B.M., Schwenger K.J.P., Sivaraj S., Bhat M. et al. Relationship between hepatic gene expression, intestinal microbiota, and inferred functional metagenomic analysis in NAFLD. Clin. Transl. Gastroenterol. 2022. 13(7). e00466. doi: 10.14309/ctg.0000000000000466.

27. Li F., Ye J., Shao C., Zhong B. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2021. 20(1). 22. doi: 10.1186/s12944-021-01440-w.

28. Schwimmer J.B., Johnson J.S., Angeles J.E., Behling C., Belt P.H. et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2019. 157(4). 1109-1122. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.028.

29. Li Q., Rempel J.D., Yang J., Minuk G.Y. The effects of pathogen-associated molecular patterns on peripheral blood monocytes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J. Clin. Exp. Hepatol. 2022. 12(3). 808-817. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.011.

30. Duarte S.M.B., Stefano J.T., Miele L., Ponziani F.R., Souza-Basqueira M. et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018. 28(4). 369-384. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.014.

31. Aron-Wisnewsky J., Prifti E., Belda E., Ichou F., Kayser B.D. et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. Gut. 2019. 68(1). 70-82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316103.

32. Marjot T., Moolla A., Cobbold J.F., Hodson L., Tomlinson J.W. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. Endocr. Rev. 2020. 41(1). bnz009. doi: 10.1210/endrev/bnz009.

33. Yefimenko T., Mykytyuk M. Non-alcoholic fatty liver disease: time for changes. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2021. 17(4). 334-345. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350.

34. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C., Brosnahan N., Thom G. et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018. 391(10120). 541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.

35. Armet A.M., Deehan E.C., O'Sullivan A.F., Mota J.F., Field C.J. et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. Cell. Host Microbe. 2022. 30(6). 764-785. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.016.

36. Losno E.A., Sieferle K., Perez-Cueto F.J.A., Ritz C. Vegan diet and the gut microbiota composition in healthy adults. Nutrients. 2021. 13(7). 2402. doi: 10.3390/nu13072402.

37. Tkach S., Pankiv V., Dorofeev A. Relationship between serum 25-hydroxyvitamine D and non-alcoholic fatty liver disease. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023. 19(3). 194-199. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271.

38. Bentsa T.M. The dietary treatment of obesity. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023. 19(5). 376-382. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1302.

39. Bullón-Vela V., Abete I., Tur J.A., Pintó X., Corbella E. et al. Influence of lifestyle factors and staple foods from the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease among older individuals with metabolic syndrome features. Nutrition. 2020. 71. 110620. doi: 10.1016/j.nut.2019.110620.

40. Mitsou E.K., Kakali A., Antonopoulou S., Mountzouris K.C., Yannakoulia M. et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. Br. J. Nutr. 2017. 117(12). 1645-1655. doi: 10.1017/S0007114517001593.

41. Younossi Z.M., Corey K.E., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2021. 160(3). 912-918. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.051.

42. Huber Y., Pfirrmann D., Gebhardt I., Labenz C., Gehrke N. et al. Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019. 50(8). 930-939. doi: 10.1111/apt.15427.

43. Muralidharan J., Moreno-Indias I., Bulló M., Lopez J.V., Corella D. et al. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. Am. J. Clin. Nutr. 2021. 114(3). 1148-1158. doi: 10.1093/ajcn/nqab150.

44. Bentsa T.M. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: diagnostic and therapeutic aspects. Review. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023. 6(134). 59-68. doi: 10.30978/MG-2023-6-59.

45. Behrouz V., Aryaeian N., Zahedi M.J., Jazayeri S. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. J. Food Sci. 2020. 85(10). 3611-3617. doi: 10.1111/1750-3841.15367.

46. Xie C., Halegoua-De Marzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter? Nutrients. 2019. 11(11). 2837. doi: 10.3390/nu11112837.

47. Kim S.-K., Guevarra R.B., Kim Y.-T., Kwon J., Kim H. et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. J. Microbiol. Biotechnol. 2019. 29(9). 1335-1340. doi: 10.4014/jmb.1906.06064.

48. Meroni M., Longo M., Dongiovanni P. The role of probiotics in nonalcoholic fatty liver disease: A new insight into therapeutic strategies. Nutrients. 2019. 11(11). 2642. doi: 10.3390/nu11112642.

49. Ahn S.B., Jun D.W., Kang B.-K., Lim J.H., Lim S., Chung M.-J. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. Sci. Rep. 2019. 9(1). 5688. doi: 10.1038/s41598-019-42059-3.

50. Khan A., Ding Z., Ishaq M., Bacha A.S., Khan I. et al. Understanding the effects of gut microbiota dysbiosis on nonalcoholic fatty liver disease and the possible probiotics role: recent updates. Int. J. Biol. Sci. 2021. 17(3). 818-833. doi: 10.7150/ijbs.56214.

51. Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S., Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: Current evidence and perspectives. Curr. Obes. Rep. 2019. 8(3). 317-332. doi: 10.1007/s13679-019-00352-2.

52. Koopman N., Molinaro A., Nieuwdorp M., Holleboom A.G. Review article: can bugs be drugs? The potential of probiotics and prebiotics as treatment for non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019. 50(6). 628-639. doi: 10.1111/apt.15416.

53. Fernández-Musoles R., Tejedor A.G., Laparra J.M. Immunonutritional contribution of gut microbiota to fatty liver disease. Nutr. Hosp. 2020. 37(1). 193-206. doi: 10.20960/nh.02775.

54. Jafarpour D., Shekarforoush S.S., Ghaisari H.R., Nazifi S., Sajedianfard J., Eskandari M.H. Protective effects of synbiotic diets of Bacillus coagulans, Lactobacillus plantarum and inulin against acute cadmium toxicity in rats. BMC Complement. Altern. Med. 2017. 17(1). 291. doi: 10.1186/s12906-017-1803-3.

55. Bakhshimoghaddam F., Shateri K., Sina M., Hashemian M., Alizadeh M. Daily consumption of symbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial. J. Nutr. 2018. 148(8). 1276-1284. doi: 10.1093/jn/nxy088.

56. Liu L., Li P., Liu Y., Zhang Y. Efficacy of probiotics and synbiotics in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Dig. Dis. Sci. 2019. 64(12). 3402-3412. doi: 10.1007/s10620-019-05699-z.

57. Allegretti J.R., Mullish B.H., Kelly C., Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. Lancet. 2019. 394(10196). 420-431. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.

58. Xue L., Deng Z., Luo W., He X., Chen Y. Effect of fecal microbiota transplantation on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. 12. 759306. doi: 10.3389/fcimb.2022.759306.

59. Barrio M.D., Lavín L., Santos-Laso A., Arias-Loste M.T., Odriozola A. et al. Faecal Microbiota Transplantation, Paving the Way to Treat Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2023. 24(7). 6123. doi: 10.3390/ijms24076123.

60. Witjes J.J., Smits L.P., Pekmez C.T., Prodan A., Meijnikman A.S. et al. Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis. Hepatol. Commun. 2020. 4(11). 1578-1590. doi: 10.1002/hep4.1601.

61. Kim G.-A., Moon J.H., Kim W. Critical appraisal of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Implication of Janus-faced modernity. Clin. Mol. Hepatol. 2023. 29(4). 831-843. doi: 10.3350/cmh.2023.0277.

Received 09.01.2024
Revised 18.03.2024
Accepted 21.03.2024

Information about author

Tetiana Bentsa, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: bentsa_t@i.ua; phone: +380(66)7375644; https://orcid.org/0000-0001-9427-2549

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

Бенца Т.М.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки, пов'язана з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, та дисбіоз кишечника

Резюме. Збільшення поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) відбувається паралельно глобальній епідемії ожиріння та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) у світі. НАЖХП підвищує ризик ЦД2, серцево-судинних захворювань і хронічної хвороби нирок. І навпаки, ожиріння і ЦД2 збільшують захворюваність і смертність від НАЖХП. Синхронна метаболічна дисфункція при ожирінні і ЦД2 та дисбіоз кишечника посилюють печінкове та системне запалення за рахунок прямої активації вроджених і адаптивних імунних реакцій. Дисбіоз кишечника може призводити до виникнення та розвитку НАЖХП, а також прискорення її прогресування в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному. У даний час зміна способу життя на основі дієти і фізичних вправ є першим кроком лікування пацієнтів із НАЖХП. Конкретні дієтичні втручання сприяють покращенню стану при НАЖХП шляхом модуляції осі «кишечник — печінка». Фізичні навантаження підвищують чутливість рецепторів до інсуліну, а в поєднанні з дієтою приводять до вірогідного покращення біохімічних і гістологічних показників в осіб із НАЖХП, асоційованою з ожирінням та ЦД2. Фізична активність також модулює склад кишкової мікробіоти. Специфічне фармакологічне лікування проводиться головним чином у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом та фіброзом, підтвердженим біопсією, а також із високим ризиком прогресування (літній вік, ЦД2, метаболічний синдром, стійке підвищення рівня аланінамінотрансферази). Однак доступних варіантів лікування НАЖХП мало. Оскільки кишкова мікробіота бере активну участь у патогенезі НАЖХП, вплив на неї пробіотиками, пребіотиками або синбіотиками з метою покращення фенотипу печінки є доцільним. На конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки, що відбувся у Відні 21–24 червня 2023 року, прийнято нову класифікацію та номенклатуру НАЖХП. Запропоновано замінити термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» на термін «стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією». Такий діагноз установлюють у пацієнтів, які мають підтверджений стеатоз печінки та один із п'яти кардіометаболічних факторів ризику: ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, гіперліпідемію, атеросклероз. Поняття «неалкогольний стеатогепатит» змінено на поняття «стеатогепатит, пов'язаний із метаболічною дисфункцією». Узгодження поглядів міжнародних та вітчизняних експертів у галузі вивчення цієї патології матиме важливе значення для клінічної практики та наукових досліджень.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; неалкогольний стеатогепатит; цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; кишкова мікробіота; дисбіоз кишечника

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1374

I. Kamyshna[1], L. Pavlovych[2], V. Pankiv[3], A. Khodorovska[2], O. Bilous[2], O. Kamyshnyi[1]
[1] I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
[2] Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[3] Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The molecular fundamentals of neurorehabilitation and their modulation by thyroid hormones

Abstract. *Neurological disorders affect a large population, often leading to different levels of disability and resulting in a decreased quality of life. Neurorehabilitation is the process of restoring the functions of the nervous system after injuries, diseases, or other impairments. The molecular basis of neurorehabilitation includes various aspects such as changes in gene expression, regulation of synaptic connections, nerve cell growth, and repair, among others. Typical objectives in rehabilitating the patient with neurologic disease are to minimize pain, reestablish normal neural pathways, prevent secondary complications, and ultimately improve quality of life. It is also essential not to worsen neurologic function or pain in patients with spinal instability. A decreased free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone levels upon admission may predict an unfavorable outcome at the end of early rehabilitative treatment. Thus, thyroid hormone levels are not only important during acute treatment but also in prolonged critical illness. Thyroid hormones, specifically thyroxine and triiodothyronine, can influence these molecular processes through their receptors in nervous tissue. Thyroid hormones are essential for the normal functioning of the nervous system, including neurogenesis (the formation of new neurons) and synaptic plasticity (changes in the strength and structure of connections between neurons). Research has shown that thyroid hormones can affect the expression of genes related to the growth and survival of neurons, as well as synaptic plasticity processes, which may be relevant for rehabilitation after nervous system injuries. A deficiency of thyroid hormones such as in hypothyroidism can lead to disturbances in the development and functioning of the nervous system, which, in turn, can complicate the neurorehabilitation process. Thus, understanding the molecular basis of neurorehabilitation and the influence of thyroid hormones can help improve approaches to the rehabilitation of patients with various nervous system impairments.*
Keywords: *neurorehabilitation; nervous system; thyroid hormones; physical therapy*

The molecular foundation of neurorehabilitation encompasses complex biological processes and molecular mechanisms underlying the restoration of nervous system functions following injuries, diseases, or other impairments. Neurorehabilitation promotes the stimulation of neurogenesis, the formation of new neurons. This process occurs in major neurogenic zones such as the hippocampus and subventricular zone and can be enhanced through physical exercises and specialized training. The neurogenic zones in the brain include regions where the formation of new neurons, the deposition of neuroglial cells, and their subsequent differentiation occur [1, 2]. These neurogenic zones are crucial for regulating brain functions in adults such as learning, memory, and mood regulation.

Thyroid hormones play a vital role in both brain development and optimal brain function, contributing to various bodily functions throughout life. Beginning with prenatal development, they support the growth and specialization of the nervous system [3]. In adulthood, they are instrumental in sustaining concentration, memory, metabolic rate, ther-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Камишна Ірина Іванівна, доктор медичних наук, доцент, кафедра медичної реабілітації, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: Kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; тел.: +380(95)4313068
For correspondence: Iryna Kamyshna, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: Kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; phone: +380(95)4313068
Full list of authors' information is available at the end of the article.

mogenesis, cardiovascular health, and nutritional processes [4]. Moreover, thyroid hormones participate in intricate mechanisms like gene regulation, memory consolidation, and learning processes.

Recent advancements in medical and molecular research have significantly enhanced our comprehension of the pivotal role and intricate mechanisms of thyroid hormones. Studies have revealed their involvement in pivotal processes including neurogenesis, neuronal and glial cell differentiation, myelination, and synaptogenesis [5].

Thyroid hormones within the brain are known to regulate multiple pathways that contribute to structural aspects during development, including neurogenesis, cell migration, myelination, and the differentiation of neurons and glial cells. These hormones also impact adult neurogenesis, primarily occurring in two brain regions: the subventricular zone of the lateral ventricles and the dentate gyrus [6]. This neurogenesis is often linked with cognitive deficits, psychiatric disorders, and depression. Administration of thyroid hormones stimulates neurogenesis in these brain regions, while hypothyroidism suppresses it. It's well-documented that thyroid disorders can lead to cognitive dysfunction and psychological deficits, such as anxiety and depression [7–9]. The correlation between thyroid hormone deficiency and anxiety and depression has been extensively researched [10, 11].

Experimental studies on rats have revealed that hypothyroidism leads to a reduction in the activity of choline acetyltransferase and a decrease in the levels of this enzyme, which is involved in the synthesis of acetylcholine. Acetylcholine is a crucial neurotransmitter that plays a key role in the regulation of memory, cognitive functions, and learning ability [12]. Disruptions in acetylcholine synthesis due to a decreased choline acetyltransferase activity may result in memory dysfunction and cognitive impairments in patients with hypothyroidism [10]. These findings suggest a comprehensive impact of hypothyroidism on neurotransmitter systems and brain structures, particularly in the context of the hippocampus, providing insight into the association between hypothyroidism and cognitive deficits.

Studies indicate a decline in cognitive function during hypothyroidism due to diminished synaptic plasticity in the hippocampus. Notably, research highlights the critical role of thyroid hormone receptor α1 in regulating the survival of adult hippocampal progenitors, emphasizing its importance in governing the maturation processes of neuronal precursors [13].

Autoimmune disorders of the thyroid gland impact the transcriptional activity of genes that regulate neurogenesis and neurotrophins. This influence can potentially lead to depression and neurological complications.

Our research has revealed that the transcriptional activity of genes regulating nerve impulse transmission, including BDNF, CBLN1, and MEF2C, is likely lower in patients with hypothyroidism, by 2.8–41.8 times ($p \leq 0.003$–0.001) compared to the control group, while that of GDNF is increased by 5–10.7 times ($p \leq 0.005$). Conversely, in patients with autoimmune thyroiditis, there is higher expression of BDNF, CBLN1, and PNOC by 3.4–4.6 times ($p \leq 0.03$), with a decreased expression of GDNF and NTSR1 by 3.6–21.0 times ($p \leq 0.005$), respectively. No changes in the transcriptional activity of genes CNTF, CRH, GALR1, GALR2, HCRT, NPFF, and NPY were found in all observation groups [14].

We also discovered that the expression of certain neurogenesis-regulating genes is reduced in all patients, regardless of thyroid gland pathology: NGFR, NRG1, and NTF3 by 4.43–17.4 times ($p \leq 0.015$), while genes ARTN, PSPN, TFG, MT3, NELL1 showed no change in their transcriptional activity ($p > 0.05$). Additionally, lower expression was found in primary hypothyroidism for the FGF2 gene by 20.1–20.8 times ($p < 0.001$), and in patients with autoimmune thyroiditis without hypothyroidism, for GFRA3, NTRK1, and NTRK2 genes by 6.4–10.5 times ($p \leq 0.002$) [15, 16].

Restoring connections between neurons (synapses) is a crucial step in neurorehabilitation. Physical activity and specialized tasks can facilitate the formation of new synapses and improve communication between neurons.

Neurorehabilitation, including physical exercises and cognitive training, can support brain plasticity, which is crucial for recovery after injuries. Physical activity promotes the production of neurotrophic factors such as BDNF. These molecules play a key role in the survival and growth of neurons. Physical rehabilitation can influence molecular mechanisms aimed at reducing inflammation and stress responses in nervous tissue. Muscles produce myokines (biologically active substances) during physical activity, which can influence molecular processes in the nervous system, contributing to recovery. Understanding these molecular aspects allows for the development of more effective neurorehabilitation strategies targeting specific molecular mechanisms to enhance nervous system recovery. The molecular foundations of neurorehabilitation involve understanding the intricate processes underlying neural plasticity, repair, and regeneration in the nervous system following injury or disease. Neuroplasticity refers to the inherent ability of the brain to modify and adjust in response to various experiences. This concept encompasses the brain's capacity to undergo changes, reorganization, or growth in neural networks. These changes can manifest as functional adaptations following brain damage, where the brain redistributes functions from affected areas to undamaged regions, or as structural modifications resulting from learning, leading to alterations in the brain's physical configuration [17–19]. Recent research has provided evidence that the brain continues to generate new neural pathways and modify existing ones to accommodate novel experiences, acquire new knowledge, and form fresh memories [18–20].

Neurorehabilitation relies heavily on the concept of neuroplasticity, which refers to the brain's ability to reorganize its structure and function in response to experience, learning, and injury. Molecular processes underlying neuroplasticity include changes in synaptic strength, dendritic branching, axonal sprouting, and neurogenesis.

The brain can reorganize and form new neural connections in response to learning or experience. Neurorehabilitation aims to harness neuroplasticity to promote recovery and functional improvement after neurological injury or disease. Neuroplasticity is the ability of the nervous system, particularly the brain, to reorganize and change in response to

experience, learning, and external influences. This process involves the creation of new connections between neurons, changes in the strength of synaptic connections (connections between neurons), and the redistribution of functional areas in the brain. Neuroplasticity plays a crucial role in learning, memory, recovery after injury, and adaptation to new conditions. For example, in case of brain damage due to injury or disease, neuroplasticity allows other parts of the brain to take on the functions of the damaged areas. Additionally, neuroplasticity enables us to improve our skills and adapt to new environmental conditions. This process is most active in early life but continues throughout life. Utilizing neuroplasticity in treatment involves stimulating this process to restore functions in individuals with various neurological conditions or after brain injuries [21–24].

Synapses are the connections between neurons where information is transmitted. Molecular mechanisms such as long-term potentiation and long-term depression play critical roles in synaptic plasticity, allowing synapses to strengthen or weaken in response to activity patterns. Neurorehabilitation aims to harness these mechanisms to promote functional recovery by enhancing synaptic connections in damaged neural circuits. Synaptogenesis is the process of forming new synapses, or connections, between neurons in the brain. It plays a crucial role in neuroplasticity, which is the brain's ability to reorganize and adapt in response to learning, experience, and injury. Synaptogenesis is essential for the establishment of neural circuits, the transmission of signals between neurons, and the overall functioning of the nervous system. In neurorehabilitation, synaptogenesis is a key mechanism underlying the recovery of function after brain injuries or neurological disorders. Here are several ways in which synaptogenesis contributes to neurorehabilitation. Synaptogenesis allows for the formation of new connections between neurons, facilitating the re-establishment of neural circuits that may have been disrupted due to injury or disease. New synapses improve the communication between neurons, leading to more efficient signal transmission and neural processing [25–27]. This can result in improvements in cognitive functions, motor skills, and sensory abilities. Synaptogenesis is closely associated with neuroplasticity, the brain's ability to adapt and reorganize in response to changes in the environment or internal factors. By promoting synaptogenesis, neurorehabilitation interventions can enhance the brain's capacity for recovery and adaptation. The formation of new synapses is essential for learning and memory processes. Neurorehabilitation strategies that stimulate synaptogenesis may facilitate learning of new skills and the retention of information, thereby promoting functional recovery. Synaptogenesis is also involved in neuroprotection and repair mechanisms in the brain. By promoting the formation of new synapses, neurorehabilitation interventions may help mitigate damage, promote tissue repair, and support overall brain health.

In summary, synaptogenesis plays a crucial role in neurorehabilitation by facilitating the restoration of neural connectivity, enhancing neural communication, promoting neural plasticity and adaptation, supporting learning and memory processes, and contributing to neuroprotection and repair. Strategies aimed at promoting synaptogenesis are integral to the rehabilitation process and can lead to improvements in functional outcomes and quality of life for individuals with neurological conditions or brain injuries.

Inflammation is a double-edged sword in neurorehabilitation. While acute inflammation helps clear debris and initiate repair processes, chronic inflammation can exacerbate tissue damage and impair recovery. Molecular signaling pathways involved in the inflammatory response such as cytokines and chemokines need to be carefully regulated to promote healing without causing further harm.

Neurotransmitters such as dopamine, serotonin, glutamate, and gamma-aminobutyric acid play essential roles in modulating neural activity and synaptic transmission. Imbalances in neurotransmitter levels are associated with various neurological disorders [28]. Neurorehabilitation strategies may target these neurotransmitter systems to restore normal function and promote recovery.

Molecular processes regulating gene expression and epigenetic modifications play crucial roles in neurorehabilitation. Changes in gene expression patterns can influence neuronal survival, synaptic plasticity, and axonal regeneration. Epigenetic modifications such as DNA methylation and histone acetylation regulate gene expression without altering the underlying DNA sequence and are implicated in neuroplasticity and recovery processes. Understanding these molecular mechanisms provides insights into the development of novel neurorehabilitation strategies aimed at enhancing functional recovery and improving outcomes for individuals with neurological injuries or diseases. By targeting specific molecular pathways, researchers and clinicians can design interventions to promote neural repair, rewiring, and regeneration, ultimately restoring lost function and improving quality of life.

Neurogenesis is the process of generating new neurons (nerve cells) in the brain. While it was previously believed that neurogenesis primarily occurs during early development and decreases with age, emerging research suggests that it can occur throughout life, particularly in certain brain regions such as the hippocampus. The role of neurogenesis in neurorehabilitation lies in the fact that stimulating the formation of new neurons may promote the recovery of functions after brain injuries or neurological disorders. New neurons may contribute to improving memory, learning, and other cognitive functions, which is particularly important for patients with memory disorders or other cognitive deficits. Neurogenesis may also impact emotional state and mental health, helping reduce depression and stress often observed in patients with neurological disorders. New neurons can integrate into motor pathways in the brain, helping restore motor skills after brain injuries or damage to motor areas. Stimulating neurogenesis can help the brain adapt to new conditions such as recovery after injuries or changes in the environment [29, 30].

Overall, neurogenesis plays a crucial role in neurorehabilitation, and stimulating it can be beneficial for improving brain functions and enhancing the quality of life for patients with neurological disorders or after brain injuries. By adhering to these basic principles, neurorehabilitation aims to promote recovery, improve functional outcomes, and enhance the overall well-being of individuals with neurological conditions or injuries.

Neurotrophic factors are molecules that support the growth, survival, and differentiation of neurons. BDNF, NGF, and GDNF are examples of neurotrophic factors involved in neurorehabilitation. They promote neuronal survival, axonal growth, and synaptic plasticity, facilitating recovery after injury. Additionally, we also observed a decrease in the level of neurotrophic factors in patients with thyroid pathology [31, 32].

Neurotrophic factors promote the survival of neurons and stimulate the growth of new neurites, which are essential for the regeneration of damaged neural pathways. By providing trophic support to neurons, these factors can enhance the recovery of neural function following injury or disease. Neurotrophic factors play a vital role in synaptic plasticity, the ability of synapses to strengthen or weaken over time in response to activity and experience [33]. They promote the formation of new synapses and modulate synaptic strength, which is essential for learning, memory, and functional recovery, have neuroprotective effects, helping mitigate damage and prevent cell death in the nervous system. Also, they can stimulate repair mechanisms such as axonal sprouting and remyelination, which contribute to the restoration of neural function after injury. Neurotrophic factors promote neuroplasticity, the brain's ability to reorganize and adapt in response to changes in the environment or internal factors. They facilitate the structural and functional changes necessary for neural adaptation and recovery of function during rehabilitation. By supporting neuronal survival, regeneration, synaptic plasticity, and neuroprotection, neurotrophic factors contribute to the overall process of functional recovery during neurorehabilitation. Neurotrophic factors help restore neural circuits, improve synaptic connectivity, and enhance the recovery of motor, sensory, and cognitive functions.

The main neurotrophic factors and their role in neurorehabilitation include BDNF, which is crucial for promoting neuron survival, growth, and synaptic plasticity. In neurorehabilitation, it can aid in the regeneration and strengthening of neural connections, enhancing cognitive and motor functions. NGF supports the survival and growth of sensory and sympathetic neurons, contributing to the development of neural networks. It may play a role in improving perception and motor skills during neurorehabilitation. GDNF is essential for the survival and growth of dopaminergic neurons, which are important for motor coordination and control. In neurorehabilitation, GDNF may help restore functions in patients with movement disorders like Parkinson's disease. The role of these neurotrophic factors in neurorehabilitation is to promote neuron survival, growth, and regeneration, support synaptic plasticity, and facilitate functional recovery following injuries or neurological disorders. Utilizing strategies that stimulate the production and activity of these factors can improve the effectiveness of neurorehabilitation programs and aid in the recovery process [34, 35].

BDNF is a protein known to stimulate neurogenesis, promote neuron and microglia survival, enhance neuroplasticity, and contribute to cell differentiation in the hippocampus. BDNF is also released from skeletal muscles during exercise, facilitating communication between the nervous and muscular systems [36].

Both short-term and prolonged exercise regimens have been shown to result in elevated levels of BDNF both peripherally and in the brain. This is supported by numerous studies [37, 38], as well as a comprehensive review [39].

Irisin, often referred to as the exercise hormone, is another protein released from skeletal muscles during physical activity and is involved in metabolic processes within the body. This is particularly relevant in the context of preventative and therapeutic interventions for age-related conditions such as senile dementia, obesity, and type 2 diabetes [40].

Irisin originates from a transmembrane precursor protein known as FNDC5. In addition to its predominant expression in muscle tissue, FNDC5 is also highly expressed in the brain. The processed form of FNDC5 has been identified in the cerebrospinal fluid and various brain regions. Several studies have indicated that irisin plays a crucial role in regulating brain metabolism and inflammation. Given the significant impact of metabolism and inflammation on stroke outcomes, our published study demonstrated that low-frequency vibration therapy administered after middle cerebral artery occlusion led to a notable reduction in innate immune response, improvement in motor function, and reduction in infarct volume in reproductively senescent female rats [41].

Irisin, an exercise-induced myokine, is released following cleavage of the membrane-bound precursor protein FNDC5, which is also expressed in the hippocampus. Our research reveals reduced levels of FNDC5/irisin in the hippocampi and cerebrospinal fluid of individuals with Alzheimer's disease (AD), as well as in experimental AD models. Knockdown of brain FNDC5/irisin in mice impaired long-term potentiation and novel object recognition memory. Conversely, increasing brain levels of FNDC5/irisin restored synaptic plasticity and memory in AD mouse models. Peripheral overexpression of FNDC5/irisin improved memory deficits, while inhibition of either peripheral or brain FNDC5/irisin weakened the neuroprotective effects of physical exercise on synaptic plasticity and memory in AD mice. By demonstrating that FNDC5/irisin plays a crucial role in mediating the beneficial effects of exercise in AD models, our findings highlight FNDC5/irisin as a novel agent capable of counteracting synaptic dysfunction and memory impairment in AD [42].

Physical exercises impact the production of irisin through various physiological mechanisms. When engaging in physical activity, especially aerobic exercises such as running, swimming, or cycling, muscle contractions stimulate the release of irisin from skeletal muscles. This process is particularly prominent during moderate to high-intensity exercise sessions. Irisin is primarily produced and secreted by skeletal muscle cells in response to exercise-induced stress. The signaling pathways involved in irisin release include the activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, a key regulator of mitochondrial biogenesis and energy metabolism. Its activation triggers the expression of FNDC5, which is then cleaved to produce irisin. Additionally, factors such as oxidative stress, and hormonal changes during exercise contribute to the regulation of irisin secretion. For exam-

ple, irisin release may be influenced by the activation of the sympathetic nervous system and the secretion of catecholamines like epinephrine and norepinephrine [43]. Once released into the bloodstream, irisin can exert various metabolic effects on different tissues, including the browning of white adipose tissue, modulation of glucose metabolism, and enhancement of energy expenditure. These metabolic effects are thought to contribute to the overall health benefits associated with regular physical activity, including improved insulin sensitivity, weight management, and cardiovascular health.

While research on the use of irisin in neurorehabilitation is still relatively new, the prospects of its application look promising. Considering its potential beneficial properties for the brain and nervous system, irisin could become an interesting subject for further research and development of neurorehabilitation approaches [43].

The effect of physical exercises on the expression of neurotrophic factors involves a complex interplay of biological mechanisms. During physical exercise, increased blood flow and oxygen delivery to the brain stimulate neuronal activity, leading to the release of neurotransmitters and activation of intracellular signaling pathways. These pathways, in turn, regulate the expression of neurotrophic factor genes, promoting their synthesis and release. BDNF, for example, has been implicated in synaptic plasticity, neurogenesis, and neuronal survival, all of which contribute to improved cognitive function and mood regulation. Furthermore, physical exercise can modulate the expression of neurotrophic factors in specific brain regions involved in motor control, learning, and memory. For instance, aerobic exercise has been shown to increase BDNF levels in the hippocampus, a brain region critical for learning and memory formation. Similarly, resistance training has been associated with elevated levels of NGF and GDNF in the motor cortex and basal ganglia, enhancing motor skill acquisition and movement coordination [44–46].

Overall, the upregulation of neurotrophic factors through physical exercise represents a key mechanism by which regular physical activity promotes brain health and function. Understanding the molecular pathways involved in this process may offer insights into the development of targeted interventions for neurological disorders and cognitive decline. Therefore, comprehending the molecular underpinnings of neurorehabilitation and the impact of thyroid hormones can enhance strategies for rehabilitating patients with diverse nervous system impairments.

References

1. Cope E.C., Gould E. Adult Neurogenesis, Glia, and the Extracellular Matrix. Cell Stem Cell. 2019 May 2. 24(5). 690-705. doi: 10.1016/j.stem.2019.03.023.

2. Hussain G., Akram R., Anwar H., Sajid F., Iman T. et al. Adult neurogenesis: a real hope or a delusion? Neural Regen. Res. 2024 Jan. 19(1). 6-15. doi: 10.4103/1673-5374.375317.

3. Göbel A., Göttlich M., Reinwald J., Rogge B., Uter J.C. et al. The Influence of Thyroid Hormones on Brain Structure and Function in Humans. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2020 Jun. 128(6–7). 432-436. doi: 10.1055/a-1101-9090.

4. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H., Zaman A., Iervasi G., Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 2017 Jan. 14(1). 39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.

5. Fanibunda S.E., Desouza L.A., Kapoor R., Vaidya R.A., Vaidya V.A. Thyroid Hormone Regulation of Adult Neurogenesis. Vitam. Horm. 2018. 106. 211-251. doi: 10.1016/bs.vh.2017.04.006.

6. Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019 Apr 3. 10. 209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.

7. Bauer M., Whybrow P.C. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. J. Endocrinol. Invest. 2021 Nov. 44(11). 2341-7. doi: 10.1007/s40618-021-01600-w.

8. Yang R., Du X., Li Z., Zhao X., Lyu X. et al. Association of Subclinical Hypothyroidism With Anxiety Symptom in Young First-Episode and Drug-Naïve Patients With Major Depressive Disorder. Front. Psychiatry. 2022 Jun 24. 13. 920723. doi: 10.3389/fpsyt.2022.920723.

9. Fu J., Zhao Q., Li J., Chen X., Peng L. Association between thyroid hormone levels in the acute stage of stroke and risk of poststroke depression: A meta-analysis. Brain Behav. 2024 Jan. 14(1). e3322. doi: 10.1002/brb3.3322.

10. Wu X., Zhang K., Xing Y., Zhou W., Shao Y. et al. Dysregulated thyroid hormones correlate with anxiety and depression risk in patients with autoimmune disease. J. Clin. Lab. Anal. 2021 Jan. 35(1). e23573. doi: 10.1002/jcla.23573.

11. Guo J., Wang J., Xia Y., Jiang S., Xu P. et al. Thyroid Function Affects the Risk of Post-stroke Depression in Patients With Acute Lacunar Stroke. Front. Neurol. 2022 Mar 3. 13. 792843. doi: 10.3389/fneur.2022.792843.

12. Tan Z.S., Vasan R.S. Thyroid function and Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 2009. 16(3). 503-7. doi: 10.3233/JAD-2009-0991.

13. Yang Y.T., Jin S., Bai Y.B., Liu Y., Hogervorst E. Association of Subclinical Thyroid Dysfunction with Cognitive Impairment in Rats: The Role of Autophagy. J. Nippon Med. Sch. 2023. 90(5). 372-380. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2023_90-506.

14. Kamyshna I., Kamyshnyi A. Transcriptional Activity of Neurotrophins Genes and Their Receptors in the Peripheral Blood in Patients with Thyroid Diseases in Bukovinian Population of Ukraine. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021 May 2. 9(A). 208-216. doi: 10.3889/oamjms.2021.6037.

15. Bilous I.I., Pavlovych L.L., Kamyshnyi A.M. Primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis alter the transcriptional activity of genes regulating neurogenesis in the blood of patients. Endocrine Regulations. 2021 Jan 29. 55(1). 5-15. doi: 10.2478/enr-2021-0002.

16. Kamyshna I.I., Pavlovych L.B., Maslyanko V.A., Kamyshnyi A.M. Analysis of the transcriptional activity of genes of neuropeptides and their receptors in the blood of patients with thyroid pathology. Journal of Medicine and Life. 2021 Mar-Apr. 14(2). 243-249. doi: 10.25122/jml-2020-0183.

17. Cavaleiro C., Martins J., Gonçalves J., Castelo-Branco M. Memory and Cognition-Related Neuroplasticity Enhancement by Transcranial Direct Current Stimulation in Rodents: A Systematic Review. Neural Plast. 2020 Feb 25. 2020. 4795267. doi: 10.1155/2020/4795267.

18. De Sousa Fernandes M.S., Ordônio T.F., Santos G.C.J., Santos L.E.R., Calazans C.T. et al. Effects of Physical Exercise on

Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. Neural Plast. 2020 Dec 14. 2020. 8856621. doi: 10.1155/2020/8856621.

19. Sebastianelli L., Saltuari L., Nardone R. How the brain can rewire itself after an injury: the lesson from hemispherectomy. Neural Regen. Res. 2017 Sep. 12(9). 1426-1427. doi: 10.4103/1673-5374.215247.

20. Molina-Hidalgo C., Stillman C.M., Collins A.M., Velazquez-Diaz D., Ripperger H.S. et al. Changes in stress pathways as a possible mechanism of aerobic exercise training on brain health: a scoping review of existing studies. Front. Physiol. 2023 Oct 11. 14. 1273981. doi: 10.3389/fphys.2023.1273981.

21. Shidlovskyy O., Shidlovskyy V., Sheremet M., Pankiv I., Kravtsiv V. et al. Pathogenetic mechanisms, clinical signs and consequences of the autoimmune thyroiditis impact on body systems (a literature review). International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2022. 18(1). 70-77. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1147.

22. Dąbrowski J., Czajka A., Zielińska-Turek J., Jaroszyński J., Furtak-Niczyporuk M. et al. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. Neural Plast. 2019 Feb 27. 2019. 9708905. doi: 10.1155/2019/9708905.

23. De Oliveira R.M.W. Neuroplasticity. J. Chem. Neuroanat. 2020 Oct. 108. 101822. doi: 10.1016/j.jchemneu.2020.101822.

24. Raciti L., Formica C., Raciti G., Quartarone A., Calabrò R.S. Gender and Neurosteroids: Implications for Brain Function, Neuroplasticity and Rehabilitation. Int. J. Mol. Sci. 2023 Mar 1. 24(5). 4758. doi: 10.3390/ijms24054758.

25. Qi C., Luo L.D., Feng I., Ma S. Molecular mechanisms of synaptogenesis. Front. Synaptic Neurosci. 2022 Sep 13. 14. 939793. doi: 10.3389/fnsyn.2022.939793.

26. Shan L., Zhang T., Fan K., Cai W., Liu H. Astrocyte-Neuron Signaling in Synaptogenesis. Front. Cell. Dev. Biol. 2021 Jul 2. 9. 680301. doi: 10.3389/fcell.2021.680301.

27. Sarnat H.B. Sequences of synaptogenesis in the human fetal and neonatal brain by synaptophysin immunocytochemistry. Front. Cell. Neurosci. 2023 Feb 3. 17. 1105183. doi: 10.3389/fncel.2023.1105183.

28. Da Y., Luo S., Tian Y. Real-Time Monitoring of Neurotransmitters in the Brain of Living Animals. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2023 Jan 11. 15(1). 138-157. doi: 10.1021/acsami.2c02740.

29. Kim T.A., Syty M.D., Wu K., Ge S. Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease. Zool. Res. 2022 May 18. 43(3). 481-496. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.479.

30. Fares J., Bou Diab Z., Nabha S., Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. Int. J. Neurosci. 2019 Jun. 129(6). 598-611. doi: 10.1080/00207454.2018.1545771.

31. Kamyshna I., Pavlovych L., Kamyshnyi A. Association between Serum Brain-derived Neurotrophic Factor and 25-OH Vitamin D Levels with Vitamin D Receptors Gene Polymorphism (rs2228570) in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021 Aug 31. 9(A). 659-664. doi: 10.3889/oamjms.2021.6631.

32. Kamyshna I.I., Pavlovych L.B., Sydorchuk L.P., Malyk I.V., Kamyshnyi A.M. BDNF blood serum linkage with BDNF gene polymorphism (rs6265) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. Endocrine Regulations. 2021 Dec 7. 55(4). 193-203. doi: 10.2478/enr-2021-0021.

33. Severini C. Neurotrophic Factors in Health and Disease. Cells. 2022 Dec 22. 12(1). 47. doi: 10.3390/cells12010047.

34. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Stec Z., Breazeale S., Davis T.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: A systematic review. Neurosci. Biobehav. Rev. 2023 Apr. 147. 105078. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105078.

35. Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E. New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism. Int. J. Mol. Sci. 2022 Jul 20. 23(14). 8011. doi: 10.3390/ijms23148011.

36. Marinus N., Hansen D., Feys P., Meesen R., Timmermans A., Spildooren J. The Impact of Different Types of Exercise Training on Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis. Sports Med. 2019 Oct. 49(10). 1529-1546. doi: 10.1007/s40279-019-01148-z.

37. Yarrow J.F., White L.J., McCoy S.C., Borst S.E. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). Neurosci. Lett. 2010 Jul 26. 479(2). 161-5. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.058.

38. Goekint M., De Pauw K., Roelands B., Njemini R., Bautmans I. et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. Eur. J. Appl. Physiol. 2010 Sep. 110(2). 285-93. doi: 10.1007/s00421-010-1461-3.

39. Knaepen K., Goekint M., Heyman E.M., Meeusen R. Neuroplasticity — exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. Sports Med. 2010 Sep 1. 40(9). 765-801. doi: 10.2165/11534530-000000000-00000.

40. Liu S., Cui F., Ning K., Wang Z., Fu P. et al. Role of irisin in physiology and pathology. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022 Sep 26. 13. 962968. doi: 10.3389/fendo.2022.962968.

41. Huberman M.A., d'Adesky N.D., Niazi Q.B., Perez-Pinzon M.A., Bramlett H.M., Raval A.P. Irisin-Associated Neuroprotective and Rehabilitative Strategies for Stroke. Neuromolecular Med. 2022 Jun. 24(2). 62-73. doi: 10.1007/s12017-021-08666-y.

42. Lourenco M.V., Frozza R.L., de Freitas G.B., Zhang H., Kincheski G.C. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. Nat. Med. 2019 Jan. 25(1). 165-175. doi: 10.1038/s41591-018-0275-4.

43. Tang X.Q., Liao R.Y., Zheng L.J., Yang L.L., Ma Z.L. et al. Aerobic exercise reverses the NF-κB/NLRP3 inflammasome/5-HT pathway by upregulating irisin to alleviate post-stroke depression. Ann. Transl. Med. 2022 Dec. 10(24). 1350. doi: 10.21037/atm-22-5443.

44. Horowitz A.M., Fan X., Bieri G., Smith L.K., Sanchez-Diaz C.I. et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. Science. 2020 Jul 10. 369(6500). 167-173. doi: 10.1126/science.aaw2622.

45. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srour M. Neurogenesis, neuronal migration, and axon guidance. Handb. Clin. Neurol. 2020. 173. 25-42. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00004-6.

46. Mahalakshmi B., Maurya N., Lee S.D., Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. Int. J. Mol. Sci. 2020 Aug 16. 21(16). 5895. doi: 10.3390/ijms21165895.

Received 09.01.2024
Revised 16.03.2024
Accepted 25.03.2024

Information about authors

Iryna Kamyshna, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: Kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; phone: +380(95)4313068; https://orcid.org/0000-0002-4483-1856

Larysa Pavlovych, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: pavlovych.l@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-7261-6141

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, 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)7926247; https://orcid.org/0000-0002-9205-9530

Alla Khodorovska, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: khodorovska.alla@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-0957-111X

Oleksandra Bilous, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: office@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-7785-2453

Oleksandr Kamyshnyi, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kamyshnyi_om@tdmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-3141-4436

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.

Камишна І.[1], Павлович Л.[2], Паньків В.[3], Ходоровська А.[2], Білоус О.[2], Камишний О.[1]

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

[2] Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Молекулярні основи нейрореабілітації та їх модуляція тиреоїдними гормонами

Резюме. Неврологічні розлади вражають велику частину населення, часто призводячи до інвалідності та істотного погіршення якості життя. Нейрореабілітація — це процес відновлення функцій нервової системи після травм, хвороб або інших уражень. Молекулярні основи нейрореабілітації включають у себе різні аспекти, такі як зміни в експресії генів, регуляція синаптичних зв'язків, нейрогенез тощо. Основними завданнями реабілітації пацієнта з неврологічним захворюванням є мінімізація больового синдрому, відновлення функціонального стану нервових шляхів, запобігання вторинним ускладненням і зрештою поліпшення якості життя. Зниження рівнів вільного трийодтироніну та тиреотропного гормону при госпіталізації може запобігти несприятливим результатам наприкінці раннього реабілітаційного лікування. Таким чином, рівень гормонів щитоподібної залози важливий не тільки під час лікування гострих станів, але й протягом тривалого періоду реабілітації. Гормони щитоподібної залози, зокрема тироксин і трийодтиронін, можуть впливати на ці молекулярні процеси через свої рецептори в нервовій тканині. Тиреоїдні гормони мають важливе значення для нормального функціонування нервової системи, включаючи процеси нейрогенезу (утворення нових нейронів) і синаптичної пластичності (зміни в силах та структурі зв'язків між нейронами). Дослідження показали, що гормони щитоподібної залози можуть впливати на експресію генів, пов'язаних із ростом та виживанням нейронів, а також на процеси синаптичної пластичності, що має значення для реабілітації після уражень нервової системи. Дефіцит гормонів щитоподібної залози при гіпотиреозі може призвести до порушень у розвитку та функціонуванні нервової системи, що, в свою чергу, ускладнює процес нейрореабілітації. Таким чином, розуміння молекулярних основ нейрореабілітації і впливу гормонів щитоподібної залози може допомогти у вдосконаленні підходів до реабілітації пацієнтів із різними ураженнями нервової системи.

Ключові слова: нейрореабілітація; нервова система; тиреоїдні гормони; лікувальна фізкультура

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1375

Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Гоцко М.Є., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Метаболічний синдром, дисомнії та мелатонін

Резюме. *Останніми роками спостерігається зацікавленість вивченням особливостей взаємозв'язків між метаболічним синдромом (МС), порушеннями сну і мелатоніном (МЕЛ). Дисомнії та інсомнії є важливими факторами ризику інсулінової резистентності, ожиріння, МС, цукрового діабету 2-го типу зі ступенем впливу, подібним до традиційних чинників. Отже, лікування дисомній є одним із ключових завдань профілактики й лікування МС. Регулювання процесів сну і циркадних ритмів за допомогою екзогенного втручання (зокрема, використання мелатонінергічних лікарських засобів), імовірно, може відігравати головну роль у профілактиці й лікуванні дисомній при МС. МЕЛ діє як потужний антиоксидант, здатний долати гемато-енцефалічний бар'єр, пригнічувати оксидантний стрес, хронічне запалення і взаємодіяти з мікробіомом кишечника. Із клінічної точки зору дисбаланс МЕЛ може вказувати на «дефіцит темряви». Доведено, що нейрогормон має системні ефекти завдяки своїм механізмам дії, що має потенціал для впливу на перебіг багатьох хронічних захворювань. На сьогодні мелатонінергічні препарати отримали схвалення виключно для лікування інсомнії, корекції наслідків зміни часових поясів і депресії, що супроводжується розладами сну. Однак МЕЛ потенційно має терапевтичні властивості в лікуванні нейродегенеративних захворювань, посттравматичного стресового розладу, нервово-психічних розладів, деменції, автоімунних, алергічних захворювань. Збільшення потреби у використанні препаратів МЕЛ спонукало до пошуку безпечних, але екологічно чистих лікарських засобів. Повідомляється, що фітомелатонін може мати переваги, пов'язані з поліпшеною біодоступністю й ефективністю. Метою цього огляду є аналіз особливостей взаємозв'язків між МС, дисомніями і МЕЛ. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних MEDLINE. Використані ключові слова «метаболічний синдром», «дисомнії», «інсомнії», «синдром обструктивного апное», «мелатонін». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.*

Ключові слова: *метаболічний синдром; соціальний джетлаг; дисомнії; інсомнії; синдром обструктивного апное; мелатонін; огляд літератури*

Вступ

Важливість забезпечення фізіологічного сну зумовлена необхідністю підтримувати і зберігати фізіологічні процеси, когнітивні функції мозку, усувати порушення на клітинному і тканинному рівнях, забезпечувати синаптичну пластичність за допомогою процесу, відомого як pruning, і детоксикувати вільні радикали [1]. Порушення сну, раптове пробудження через нічні страхіття і скорочення повної фізіологічної тривалості сну внаслідок інсомнії є причиною виникнення багатьох патофізіологічних процесів [2]. Зокрема, дисомнії є важливим фактором ризику метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) зі ступенем впливу, подібним до традиційних чинників. Труднощі із засинанням збільшують ризик ЦД2 на 55 %, а з підтриманням сну — на 74 % [2, 3].

Зв'язок між тривалістю сну і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) досліджувався в багатьох обсерваційних випробуваннях. Однак причинно-наслідкові взаємозв'язки між тривалістю сну і багатьма захворюваннями, зокрема МС, хронічним коронарним синдромом, серцевою недостатністю та інсультом, залишаються не вивченими. Результати випробувань продемонстрували, що:

— накопичуються докази того, що короткотривалий сон є причинним фактором ризику МС і ССЗ;

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij 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; e-mail: serhiyenkov@gmail.com; факс: +380(322)769496; тел.: +380(67)6761184
For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenkov@gmail.com; fax: +380(322)769496; phone: +380(67)6761184
Full list of authors information is available at the end of the article.

— численні дані обсерваційних досліджень підтверджують, що надмірний сон пов'язаний з ризиком МС, ССЗ, інсульту і смертності [4].

Прагнення людини заснути зумовлене циркадним ритмом. Циркадна система біологічного годинника створює і підтримує клітинну й системну ритмічність через тимчасову організацію і координацію багатьох фізіологічних і транскрипційних процесів в організмі [5, 6].

Головним ефектором центрального циркадного годинника є епіфіз і його біогенний амін, нейрогормон мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін, МЕЛ) [7]. Останніми роками спостерігається зацікавленість вивченням особливостей взаємозв'язків між МС, порушеннями сну і МЕЛ [8].

Метаболічний синдром і тривалість сну

Відомо, що існують дві основні фази сну — складного фізіологічного процесу. Це фаза швидкого сну (rapid eye movement, REM), що характеризується активним рухом очей та активністю мозку, і фаза повільного сну (non-rapid eye movement, NREM) [9]. Організм людини неодноразово проходить через ці стадії протягом ночі, і кожен цикл займає близько 90 хв [10]. Адекватна тривалість сну, необхідного для підтримки оптимального стану здоров'я та самопочуття, коливається від 7 до 9 год для дорослих і від 7 до 8 год для людей літнього віку упродовж доби [11]. Огляд популяційних досліджень продемонстрував, що поширеність об'єктивно виміряного короткотривалого сну (≤ 6 год) становить від 22,1 до 53,3 % дорослого населення США, у той час як 9,2 % повідомляють про надмірний сон (≥ 9 год) [12]. Причини короткотривалого сну включають тривалий робочий день, раннє ранкове пробудження через довготривалі поїздки на роботу, обов'язки по дому і з догляду за дітьми, а також більш активне використання технологій у вечірній час [13].

Численні дослідження повідомляють про U-подібний розподіл між показниками в людей з фізіологічною тривалістю сну і з короткотривалим або надмірним сном і негативними наслідками для здоров'я (ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу і артеріальною гіпертензією) [14]. Зокрема, продемонстровано, що спостерігається значно підвищений ризик захворюваності й смерті внаслідок ССЗ та інсульту при короткотривалому сні, а при надмірному — підвищений ризик захворюваності й смерті від хронічного коронарного синдрому та інсульту [15]. Однак має право на життя гіпотеза про те, що надмірний сон є швидше індикатором незадовільного стану здоров'я, ніж фактором ризику або потенційним механізмом негативних наслідків для здоров'я [4, 16].

Соціальний джетлаг і метаболічний синдром

Соціальний джетлаг — це розбіжність між циркадною системою людини та фактичним часом сну і неспання [17]. Сон і вживання їжі поза межами фізіологічного циклу «світло-темрява» і поза фазою годинника центральної циркадної системи спричиняють дисбаланс її фізіологічного стану. Тривалі порушення циркадного ритму пов'язані з погіршенням контролю рівня глюкози, підвищенням рівня маркерів хронічного запалення низької інтенсивності, індексу маси тіла, розвитком цукрового діабету, ССЗ та інсульту [18, 19]. Ця невідповідність виникає через різницю у вимогах до часу сну і неспання, встановлених графіком у робочі дні, і часом сну і неспання у вихідні дні [20]. У популяційній когорті населення Нідерландів серед осіб віком до 61 року соціальний джетлаг тривалістю ≥ 2 год був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку МС (згідно з критеріями Adult Treatment Panel III National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III)) і цукрового діабету/предіабету (коефіцієнт поширеності (prevalence ratio) 2,13 (95% довірчий інтервал (confidence interval, CI) 1,3–3,4) і 1,75 (95% CI 1,2–2,5) відповідно) після поправки на стать, статус зайнятості та рівень освіти [21]. Повідомляється, що соціальний джетлаг асоціюється із значуще більшою інсуліновою резистентністю й ожирінням, а також зменшенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і збільшенням тригліцеридів та інсуліну в плазмі крові [20]. Нарешті, позмінна робота часто передбачає денний сон і прийом їжі в пізній час доби, а також короткотривалий сон, що різко змінює стан циркадної системи і призводить до зловживання продуктами з високим вмістом жирів і калорій, а також погіршує толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну [19, 22]. Незбалансований сон може змінити склад мікробіому кишечника, а нераціональне харчування порушує його ритмічну експресію, що сприяє інсуліновій резистентності, хронічному запаленню низької інтенсивності, розвитку ожиріння та МС [19, 23].

Метаболічний синдром, інсомнія і синдром обструктивного апное

Інсомнія є одним з найпоширеніших розладів сну і характеризується специфічними скаргами на труднощі із засинанням або погану якість сну, незважаючи на достатню кількість можливостей для сну, а також порушеннями денної активності. Показники поширеності інсомнії в загальній популяції коливаються від 4 до 48 % залежно від критеріїв визначення [24]. Інсомнія може бути хронічною або гострою залежно від тривалості труднощів зі сном і часто є коморбідною з низкою захворювань, зокрема кардіометаболічними й психіатричними розладами. Існують різні фактори ризику інсомнії, що включають жіночу стать, старший вік, етнічні особливості, безробіття, депресію, тривогу, вживання психоактивних речовин і зловживання ними, а також супутні захворювання [25].

Результати оцінки особливостей взаємозв'язку між інсомнією і МС (відповідно до критеріїв NCEP ATP III) серед 830 пацієнтів 50–64 років продемонстрували, що у 12,4 % обстежених діагностована інсомнія, визначена за показниками індексу тяжкості безсоння (Insomnia Severity Index score ≥ 15,31). Інсомнія незалежно збільшувала ризик МС (відношення шансів (odds ratio, OR) 1,97; 95% CI 1,00–3,86) навіть при контролі за тривалістю сну і синдромом обструктивного апное (СОА). Крім

того, у пацієнтів з безсонням спостерігався нижчий рівень ХС ЛПВЩ і вищий вміст тригліцеридів у крові [16]. Верифікація інсомнії серед 26 016 обстежених віком 35 років і старше значно підвищує імовірність одночасної присутності кожного компонента МС, зокрема збільшення показників окружності талії, низького рівня ХС ЛПВЩ, високого вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і глюкози в плазмі крові натще [26].

У кількох перехресних дослідженнях вивчався зв'язок між МС і специфічними симптомами безсоння (труднощами засинання й підтримання сну, ранніми ранковими пробудженнями). Зокрема, результати популяційної вибірки серед 4197 обстежених продемонстрували, що труднощі із засинанням (OR 1,24; 95% CI 1,01–1,51) і труднощі з підтриманням сну (OR 1,28; 95% CI 1,02–1,61) пов'язані з МС (критерії Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF)/Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association, AHA)/Національного інституту серця, легень і крові (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)) [27]. Повідомляється, що труднощі з підтриманням сну серед 6354 обстежених 65 років і старше незалежно пов'язані з МС (критерії NCEP ATP III) (OR 1,23; 95% CI 1,06–1,43) і абдомінальним ожирінням (OR 1,20; 95% CI 1,06–1,36) [28].

Результати випробувань, що вивчали статеві й вікові відмінності у взаємозв'язках між МС та інсомнією, суперечливі. Зокрема, обстеження 8017 дорослих осіб виявило значущий зв'язок між безсонням і МС (критерії IDF) тільки в чоловіків (OR 1,36; 95% CI 1,02–1,77) та осіб віком 40–59 років (OR 1,40; 95% CI 1,09–1,79). Однак не спостерігалось вірогідного зв'язку між інсомнією і МС у жінок, а також в осіб < 40 років або ≥ 60 років [29]. Тяжкий перебіг безсоння в 624 дорослих пацієнтів з великим депресивним розладом супроводжувався значним збільшенням числа випадків МС за критеріями ATP III (OR 2,2; 95% CI 1,3–3,9) і критеріями IDF (OR 1,8; 95% CI 1,1–2,9) у жінок, а не в чоловіків. Крім того, у жінок віком понад 50 років спостерігався більший ризик розвитку МС [30].

Результати 5-річного лонгітюдного дослідження у вибірці з 242 дорослих осіб продемонстрували, що інсомнія значно підвищувала ризик виникнення ССЗ (OR 11,04; 95% CI 2,57–42,49). Зокрема, безсоння було пов'язане з абдомінальним ожирінням (OR 5,83; 95% CI 1,34–25,45) і низьким рівнем ХС ЛПВЩ (OR 6,97; 95% CI 1,06–45,99) [31].

Синдром обструктивного апное, найпоширеніший розлад дихання, пов'язаний зі сном, характеризується повторюваними випадками повної (апное) або часткової (гіпопное) обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну, що призводить до гіпоксії та частих пробуджень [32]. Найпоширеніші симптоми СОА включають дихальні паузи під час сну, гучне хропіння, пробудження від задухи або задишки, часті пробудження, ранковий головний біль і надмірну денну сонливість. До первинних факторів СОА відносять абдомінальне ожиріння і чоловічу стать, а в жінок частота розвитку СОА зростає під час менопаузи [33]. Ризик розвитку СОА зростає з віком і збільшенням маси тіла, і, як правило, він є більш поширеним і тяжким серед осіб з абдомінальним ожирінням [34]. Метаболічні порушення при СОА мають різні специфічні патогенетичні шляхи, однак спільним для них є фенотип абдомінального ожиріння [32]. Пацієнти із СОА схильні до зайвої ваги і мають труднощі зі схудненням [35]. Повторювані випадки утрудненого дихання призводять до повторних циклів гіпоксії-реоксигенації з подальшим порушенням сну протягом ночі. Це може призвести до нейрогуморальної активації, пов'язаної зі стресом, і є потенційним механізмом метаболічної дисрегуляції при СОА. Повторювані цикли гіпоксії-реоксигенації впливають на різні органи й жирову тканину, причому дисфункціональність жирової тканини відіграє важливу роль у схильності до розвитку МС [32, 36]. Співіснування МС з СОА, яке іноді називають синдромом Z, підтверджено в численних дослідженнях [16]. Зокрема, випробування, проведене серед осіб з тяжким перебігом СОА, виявило значно вищу поширеність МС у пацієнтів з надмірною денною сонливістю. Крім того, пацієнти з тяжким перебігом СОА та надмірною денною сонливістю відповідали більшій кількості діагностичних критеріїв МС порівняно з хворими без надмірної денної сонливості (3,22 ± 0,94 проти 1,96 ± 1,06, p < 0,001) [37]. Результати метааналізу десяти досліджень із загальною вибіркою 2053 спостереження продемонстрували, що у хворих із СОА порівняно з пацієнтами без діагностованого СОА спостерігались значно вищі показники систолічного артеріального тиску (АТ), ХС ЛПНЩ і зменшення вмісту ХС ЛПВЩ (усі значення p < 0,001) [38].

Мелатонін

Відомо, що секреція МЕЛ пов'язана з чітким циркадним ритмом. МЕЛ опосередковує свою дію через два різних G-білки (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins) спряжених рецепторів (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме рецептор МЕЛ 1 (MT1, або Mel1A, або *MTNR1A*) і рецептор МЕЛ 2 (MT2, або Mel1B, або *MTNR1B*) [39]. Тривале зниження продукції МЕЛ часто асоціюється не тільки з порушеннями ритму сну/неспання, але й зі значним збільшенням ваги [18].

Ендогенний МЕЛ виробляється з триптофану і серотоніну. Двонаправлені нейронні процеси від кишечника до мозку залежать від специфічних метаболічних реакцій, що залежать від перетворення триптофану в серотонін. Серотонін багато в чому забезпечує базис для зв'язку між віссю «кишечник — мозок», оскільки безпосередньо впливає на подразник(и) і передачу сигналів у центральній нервовій системі (ЦНС). Прозапальні, запальні та імунні реакції, які ініціюють зміни функціонального стану кінуренінового шляху, безпосередньо впливають на метаболізм триптофану [40].

Сутінки, темрява є поштовхом для секреції біогенного аміну з епіфізу під контролем супрахіазматичного ядра (СХЯ). Епіфіз перетворює серотонін у N-ацетилсеротонін, який у темряві метаболізується в біогенний амін. Секреція МЕЛ збільшується в сутінках, досягає піку всередині ночі та знижується до базових рівнів вдень [41]. Метаболізм нейрогормону відбувається пе-

реважно в гепатоцитах, де МЕЛ проходить процес гідроксилювання, утворюючи 6-гідроксимелатонін, який сульфується і виводиться із сечею [42].

Вивільнення МЕЛ і регуляція циркадного ритму демонструють тісний зв'язок із численними нейромедіаторними системами в ЦНС. На мелатонінову систему можуть впливати різні нейромедіатори, зокрема серотонін, дофамін, норадреналін і гістамін, які виявляють як стимулюючий, так і гальмівний вплив. Крім того, існує тісна кореляція між холінергічною стимуляцією і СХЯ, хоча глибинні деталі цих нейронних проєкцій залишаються недостатньо вивченими. Кожен із цих шляхів є перспективною фармацевтичною мішенню в лікуванні багатьох захворювань, які опосередковуються ЦНС [43, 44].

МЕЛ виявляє міцні й передбачувані ритми секреції, які синхронізують численні фізіологічні процеси. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним медіатором у мозку. Час секреції МЕЛ з пінеальної залози суворо пристосовується до циркадного ритму, що регулюється СХЯ шляхом посилення/пригнічення центральної ГАМКергічної нейротрансмісії [7]. Концентрація нейрогормону досягає високих рівнів вночі і низьких удень, з піковими концентраціями в плазмі крові між 02:00 і 04:00 год, отже, збігається зі зниженням температури тіла, пильності, фізичної і розумової активності [45].

Біогенний амін завдяки зв'язуванню з МТ1 і МТ2 виявляє низку периферичних фізіологічних ефектів [45]. Крім того, нейрогормон може взаємодіяти з цитоплазматичними факторами і ядерними рецепторами. Завдяки цьому МЕЛ модулює периферичні осцилятори і з'єднує вторинні молекулярні шляхи, у той час як численні інші ефекти біогенного аміну є рецепторно-незалежними [46]. Крім того, нейрогормон захищає ЦНС, оскільки надходить у субарахноїдальний простір і шляхом дифузії проникає в паренхіму нервових тканин [47]. З іншого боку, біогенний амін безпосередньо впливає на активність СХЯ і механізми центральних циркадних годинників. Отже, МЕЛ через МТ1/МТ2 діє як модулятор електричної активності в нейронах СХЯ [48]. Крім того, нейрогормон взаємодіє з годинником циркадних генів білків *Period circadian clock 1* (*Per1*), *Period circadian clock 2* (*Per2*), *Cryptochrome circadian clock 1* (*Cry1*), *Cryptochrome circadian clock 2* (*Cry2*), *Brain and muscle arnt-like* (*Bmal1*) і, отже, забезпечує модулювання циркадних ритмів і адаптацію до змін фотоперіоду [49].

МЕЛ є водо- і жиророзчинним (амфіфільним) і може вільно поширюватися між усіма тканинами організму, особливо через селективний гематоенцефалічний бар'єр. Імовірно, що МЕЛ є одним з найпотужніших антиоксидантів у ЦНС [50]. Крім того, біогенний амін — активний компонент глімфатичної системи, зокрема, сприяє елімінації продуктів метаболізму, у тому числі накопичень амілоїду [47]. На сьогодні активно обговорюється концепція, згідно з якою кінцевою метою призначення/дозування МЕЛ з терапевтичної точки зору є досягнення оптимального рівня біогенного аміну в спинномозковій рідині й глімфатичній системі. Однак ця концепція все ще перебуває в зародковому стані [40].

Низка захворювань мають у своєму патогенезі мітохондріальну дисфункцію. Мітохондрії, як джерело клітинної енергії, також є мішенню окиснювального пошкодження. Чутлива природа мітохондріальних мембран, які можуть бути пошкоджені багатьма факторами, може знайти захист завдяки екзогенному надходженню МЕЛ. Важливим є те, що мітохондріальні мембрани вибірково поглинають біогенний амін, що не властиво іншим антиоксидантам [51].

Метаболічний синдром, дисомнія, інсомнія і мелатонін

Дисбаланс циркадного ритму сну та інсомнія — це стійкий зсув сну і неспання на більш пізній час, ніж це передбачено соціальними нормами. Порушення фаз сну і неспання викликає симптоми, схожі на безсоння, труднощі з пробудженням вранці і надмірну денну сонливість. Цей стан найкраще лікується за допомогою адекватного дозування препарату МЕЛ, враховуючи бажаний час відходу до сну та пробудження. Результати рандомізованого дослідження, проведеного в пацієнтів із затримкою фаз сну та інсомнією, продемонстрували, що низька доза МЕЛ (0,5 мг) за одну годину до бажаного часу відходу до сну разом з поведінковими стратегіями протягом чотирьох тижнів сприяла більш ранньому засинанню, поліпшенню ефективності сну протягом першої третини ночі та зменшенню суб'єктивних скарг [52].

Порушення циркадного ритму сну і неспання можуть бути внутрішніми або зовнішніми. Внутрішні розлади з'являються, коли біологічний годинник людини або зміщений щодо норми, як при затримці або значному розладі фаз сну і неспання, або нерегулярний, як при розладі ритму сну і неспання, що не відповідає 24-годинному циклу. Фактори способу життя можуть призводити до зовнішніх розладів циркадних ритмів, таких як розлади при позмінній роботі або через зміну часових поясів [24]. Позмінна робота, особливо нічна, з її впливом світла вночі може підвищувати ризик онкологічних захворювань, загострювати шлунково-кишкові й серцево-судинні захворювання, ускладнювати вагітність [13]. Отже, на більш макроскопічному рівні дисбаланс МЕЛ може бути пов'язаний з «дефіцитом темряви», або відсутністю достатньої вечірньої темряви, щоб ініціювати секрецію нейрогормону епіфізом [40]. Препарати МЕЛ доцільно використовувати з терапевтичною метою при внутрішніх і зовнішніх порушеннях циркадного ритму сну [24]. Численні дослідження й настанови пропонують МЕЛ як основну терапію для поліпшення стану здоров'я та сну при позмінній роботі [53].

Циркадні ритми людини залежать від тривалості світлового дня, у першу чергу від освітленості, особливо на світанку і в сутінках [54]. Вживання МЕЛ залежно від часу прийому може модулювати циркадний ритм, зокрема викликати його випередження або затримку. Отже, МЕЛ дає багатогранні хронобіотичні регуляторні ефекти. Вживання МЕЛ перед сном сприяє підвищенню рівня МЕЛ вночі, що підвищує біологічну схильність до сну. Екзогенний МЕЛ впливає на МТ1 і МТ2, і роль цього біогенного аміну як сомногену полягає в модулю-

ванні функціональної активації саме цих рецепторів. Встановлено, що МТ1 пригнічує функціональну активність нейронів СХЯ і тим самим сприяє ініціації сну через вивільнення системного ендогенного МЕЛ [39]. МТ2 також впливає на СХЯ і відповідає за зміну фаз сну, що допомагає прив'язати до фізіологічного циклу «світло-темрява» або синхронізувати з ними циркадний ритм. Продемонстровано, що препарати МЕЛ ефективно впливають на скорочення часу засинання [32]. Призначення МЕЛ у різний час відносно правила «золотої середини сну» сприяє зміщенню годинника організму людини [55]. Наприклад, 0,5 і 3 мг препарату МЕЛ, вжиті за 11 год до «золотої середини сну», спричиняють зсув фаз. У зв'язку з цим людина прокидається раніше і відчуває сонливість. Обидві дози препарату МЕЛ, прийняті вранці, приблизно через 6 год після «золотої середини сну», викликають затримку фаз сну. Слід зазначити, що у випадках вживання МЕЛ за 4 год до «золотої середини сну», тобто перед сном, низька доза 0,5 мг препарату МЕЛ не зміщує циркадний ритм, тоді як 3,0 мг МЕЛ викликає затримку фаз. Такий режим дозування може бути причиною періодичних скарг на парадоксальний вплив вживання препаратів МЕЛ на якість сну [40].

Низка досліджень підтверджують користь МЕЛ для зменшення негативних наслідків зміни часових поясів і прискорення нормалізації циркадних ритмів. Зокрема, у кокранівському огляді у дев'яти з десяти досліджень показано, що МЕЛ ефективно зменшує симптоми джет-лагу в мандрівників, особливо при подорожах на Схід або через п'ять часових поясів [40, 56]. Спеціальні протоколи зміни фаз підтримують фазу сну під час подорожей через часові пояси. Терапевтичні заходи включають призначення препаратів МЕЛ, точно синхронізоване з фізіологічним циклом «світло-темрява» [57].

МЕЛ певним чином став синонімом сну, однак інші клінічні підходи передбачають першочергові втручання перед використанням препарату цього нейрогормону. Відомо, що дисфункціональний сон не має виключно одного механізму, а саме зниження рівня МЕЛ. Потенційно існують кілька причин, деякі з них або всі вони можуть впливати на рівень МЕЛ. Відомо, що існує понад вісімдесят причин розладів сну [24], отже, повна оцінка і діагностика є важливими для ефективного лікування. Отже, крім МС, СОА може знадобитися лікування захворювань, пов'язаних із хронічним запаленням низької інтенсивності тощо [58, 59]. Гормональний дисбаланс, пов'язаний з естрогенами, кортизолом та інсуліном, також має велике значення для його оцінки та відповідної корекції [60, 61]. Крім того, може існувати зв'язок між токсинами навколишнього середовища, такими як важкі метали, і порушеннями сну [62].

Необхідно забезпечити фізіологічну гігієну сну, практику здорового способу життя, у тому числі утримання від вживання психостимуляторів, а також розслаблення за допомогою релаксаційних практик [63, 64]. З точки зору харчування оцінка споживання макроелементів, особливо триптофанвмісних джерел білка [65], а також мікроелементів, таких як магній [66, 67], вітамін D і кальцій, має велике значення для забезпечення біохімічної основи, яка сприятиме здоровому сну [68]. Отже, препарати МЕЛ повинні використовуватися переважно в тих випадках, коли інші лікувальні заходи вже впроваджені.

МЕЛ має гіпотермічну дію, а зниження температури тіла, як відомо, супроводжується снодійним ефектом [39]. Отже, екзогенний МЕЛ може мати прямий вплив на якість сну. Метааналіз використання МЕЛ у лікуванні первинних розладів сну проаналізував 19 досліджень за участю 1683 осіб. Продемонстровано, що препарати МЕЛ статистично значуще впливали на зменшення латентності та збільшення загальної тривалості сну [69].

Проведено метааналіз, метою якого була оцінка доказової бази терапевтичних ефектів екзогенного МЕЛ у лікуванні первинних розладів сну. Загалом було ідентифіковано 5030 досліджень, з них 12 було залучено до метааналізу на основі критеріїв включення: подвійне або одинарне сліпе, рандомізоване та контрольоване. Результати метааналізів показали, що найбільш переконливими доказами застосування екзогенного МЕЛ є [70, 71]:

— інсомнія: 1–3 мг мелатоніну з формулою швидкого вивільнення за 30 хв до сну; мелатонін з формулою повільного (контрольованого) вивільнення може використовуватися при проблемах з підтриманням сну;

— МЕЛ з формулою контрольованого вивільнення корисний для зменшення часу засинання, а також збільшення загальної тривалості сну. Перевага цих препаратів полягає в більш тривалому періоді напіввиведення, що сприяє як ініціації, так і підтримці сну;

— регулювання сну в сліпих людей, які часто страждають від розладів ритму сну і неспання, що не обмежуються 24 год;

— відтворення фізіологічного ендогенного патерну сну;

— затримка фаз сну.

У перехресному дослідженні рандомізовано 24 здорових особи літнього віку, які за 30 хв до вимкнення світла два тижні отримували плацебо, низьку (0,3 мг) або високу (5 мг) дозу препарату МЕЛ. Встановлено, що 0,3 мг МЕЛ сприяли тенденції до підвищення ефективності сну (sleep efficiency), однак у цілому це було пов'язано з впливом МЕЛ на сон упродовж біологічного дня. На противагу цьому 5 мг МЕЛ значно підвищували ефективність сну як вдень, так і вночі, головним чином за рахунок збільшення тривалості REM-фази сну [72].

МЕЛ виявився перспективним у лікуванні ідіопатичного розладу REM-фази сну (isolated REM sleep behavior disorder, iRBD), продромального біомаркера хвороби Паркінсона. Пацієнти з iRBD зберігають м'язовий тонус під час REM і можуть розігрувати свої сновидіння. Повідомляється, що вживання 2 мг препарату МЕЛ упродовж шести місяців у той самий час (між 10-ю і 11-ю годинами вечора) привело до зменшення вираженості симптомів iRBD протягом перших чотирьох тижнів лікування. Це поліпшення зберігалося протягом періоду спостереження 4,2 ± 3,1 року. Отже, тривале лікування низькими дозами препарату МЕЛ за годинниковим механізмом згідно з правилом «золотої середини сну» виявилось ефективним у лікуванні пацієнтів з iRBD [73].

Продемонстровано, що призначення пацієнтам з артеріальною гіпертензією і ожирінням 3 мг МЕЛ протягом чотирьох тижнів сприяло зниженню показників офісного систолічного і діастолічного АТ на 6,9 і 6,7 % ($p < 0,05$), а середньодобових систолічного і діастолічного АТ (за даними добового моніторування АТ) — на 7,9 і 6,7 % ($p < 0,05$). Крім того, відзначались позитивні зміни параметрів ліпідного і вуглеводного обміну, значуще поліпшення суб'єктивних характеристик сну і циркадного ритму «сон-неспання» поряд з поліпшенням показників якості життя. Отже, вживання МЕЛ пацієнтами з АГ та ожирінням з порушеннями сну підвищує ефективність гіпотензивної терапії, позитивно впливає на глюкометаболічні параметри, суб'єктивне оцінювання якості сну і якості життя [74].

Препарати МЕЛ вважаються безпечними, без серйозних наслідків для здоров'я, однак описано низку побічних ефектів [75]. Найбільш поширеними є головний біль, сонливість, прискорене серцебиття і біль у животі [76].

Агоністи рецепторів мелатоніну. Існує кілька агоністів МЕЛ, які можуть виявитися корисними для лікування проблем зі сном. Рамелтеон (Ramelteon) — неселективний агоніст MT1 і MT2, схвалений до застосування Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) для лікування інсомнії в дорослих. Рамелтеон — єдиний препарат, який не має прямого седативного ефекту, але ступінь його клінічної користі невеликий [77]. Тазимелтеон (Tasimelteon) — селективний агоніст MT1 і MT2 з більшою спорідненістю до MT2. Тазимелтеон схвалений FDA для лікування нецілодобового розладу сну і неспання [78]. Агомелатин (Agomelatinum) — атиповий антидепресант, що найчастіше використовують для лікування великого депресивного розладу і генералізованого тривожного розладу [77].

На сьогодні мелатонінергічні препарати отримали схвалення виключно для лікування інсомнії, корекції наслідків зміни часових поясів і депресії, що супроводжується розладами сну. Однак мелатонінергічна система потенційно має терапевтичні властивості щодо нейродегенеративних захворювань, посттравматичного стресового розладу, нервово-психічних розладів, деменції, автоімунних, алергічних захворювань тощо [44].

Пероральний МЕЛ є комерційно доступним, однак через свій статус дієтичної добавки не регулюється FDA як лікарський засіб і, отже, виробництво препарату не вимагає дотримання суворих заходів щодо якості. Результати аналізу 31 комерційно доступної дієтичної добавки виявили, що вміст МЕЛ значно коливався від 8,3 до 47,8 % від заявленого [79]. Крім того, 26 % дієтичних добавок містили серотонін, який, як відомо, може становити ризик для здоров'я. Це не дивно, оскільки вживання МЕЛ, відносно недорогої і легкодоступної дієтичної добавки, стало звичним явищем. Загалом задокументоване зростання використання МЕЛ викликає занепокоєння щодо його безпеки через відсутність регулювання, особливо в контексті вразливих груп населення, таких як діти або люди літнього віку. Отже, препарати МЕЛ, імовірно, слід застосовувати лише під безпосереднім контролем лікаря [41].

Збільшення потреби у використанні препаратів МЕЛ спонукало до пошуку безпечних, але екологічно чистих лікарських засобів. Існують попередні повідомлення, що фітомелатонін може мати переваги, пов'язані з поліпшеною біодоступністю та ефективністю. Однією з унікальних особливостей фітомелатоніну є те, що він зустрічається в комплексі з іншими допоміжними рослинними компонентами. Показано, що запатентована форма фітомелатоніну, виготовлена з люцерни (Medicago sativa), хлорели (Chlorella vulgaris) і рису (Oryza sativa), містить інші фітонутрієнти, такі як хлорофіл, бета-каротин, ізофлавони, фітати й сапоніни [80]. Однією з переваг фітомелатоніну над синтезованою хімічною сполукою МЕЛ є різноманітний склад фітохімічних речовин, зокрема присутність у незначних кількостях каротиноїдів ксантофілу, лютеїну і зеаксантину, які концентруються в задній поверхні ока. Дослідження показують, що ці рослинні сполуки можуть допомогти захистити очі, поглинаючи шкідливе синє світло [40]. Отже, фітомелатонін постачає не тільки біологічно ідентичний МЕЛ, але й фотозахисні сполуки, що забезпечує гармонійний багатофункціональний підхід [80].

Висновки

Мелатонін є інтригуючою сполукою, яка має плейотропну активність і реагує на цикл «світло-темрява». З наукової точки зору мелатонін діє як потужний антиоксидант, здатний долати гематоенцефалічний бар'єр, пригнічувати оксидантний стрес, хронічне запалення низької інтенсивності та взаємодіяти з мікробіомом кишечника. З клінічної точки зору дисбаланс мелатоніну може вказувати на «дефіцит темряви». Препарати мелатоніну неправильно трактувати виключно як лікарські засоби для поліпшення перебігу сну. Доведено, що нейрогормон має системні ефекти завдяки своїм механізмам дії, що в підсумку дає потенціал для впливу на перебіг багатьох хронічних захворювань.

Ця концепція заслуговує на подальше ретельне дослідження шляхом проведення рандомізованих клінічних випробувань, щоб краще зрозуміти вплив мелатоніну на організм через споживання їжі, вплив генів і рецепторів, а також метаболізм нейрогормону. Крім того, необхідні більш масштабні дослідження з довгостроковими результатами, щоб визначити, чи буде використання мелатоніну корисним для популяції хворих на метаболічний синдром загалом.

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 ендокри-

нології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (номер держреєстрації 0120U002142).

Внесок авторів. *В.О. Сергієнко* — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; *В.Б. Сегін* — написання тексту, редагування; *М.Є. Гоцко* — концепція, аналіз літератури, редагування; *Л.М. Сергієнко* — написання тексту, редагування; *О.О. Сергієнко* — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Lee K.H., Cha M., Lee B.H. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. Int. J. Mol. Sci. 2020 Sep 28. 21(19). 7152. doi: 10.3390/ijms21197152.

2. 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.

3. Cherkas A., Abrahamovych O., Golota S. et al. The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. Redox Biology. 2015 Aug. 5. 301-307. doi: 10.1016/j.redox.2015.05.007.

4. Wang S., Li Z., Wang X. et al. Associations between sleep duration and cardiovascular diseases: A meta-review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. Front Cardiovasc. Med. 2022 Aug 11. 9. 930000. doi: 10.3389/fcvm.2022.930000.

5. Wong S.D., Wright K.P. Jr, Spencer R.L. et al. 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.

6. Serhiyenko V.A., Serhiyenko L.M., Sehin V.B, Serhiyenko A.A. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. Endocr. Regul. 2022 Oct 20. 56(4). 284-294. doi: 10.2478/enr-d2022-0031.

7. Pfeffer M., Korf H.W., Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. Gen. Comp. Endocrinol. 2018 Mar 1. 258. 215-221. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.05.013.

8. Abood S.J., Abdulsahib W.K., Hussain S.A., Ismail S.H. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. Sci. Pharm. 2020 Jun 3. 88(2). 28. doi: 10.3390/scipharm88020028.

9. 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.

10. Bironneau V., Goupil F., Ducluzeau P.H. et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc. Diabetol. 2017 Mar 21. 16(1). 39. doi: 10.1186/s12933-017-0521-y.

11. Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S.M. et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. Sleep Health. 2015 Mar. 1(1). 40-43. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010.

12. Matsumoto T., Chin K. Prevalence of sleep disturbances: sleep disordered breathing, short sleep duration, and non-restorative sleep. Respir. Investig. 2019 May. 57(3). 227-237. doi: 10.1016/j.resinv.2019.01.008.

13. Yau A., Haque M. Shiftwork association with cardiovascular diseases and cancers among healthcare workers: A literature review. Medeni Med. J. 2019. 34(4). 387-395. doi: 10.5222/MMJ.2019.54775.

14. Smiley A., King D., Bidulescu A. The association between sleep duration and metabolic syndrome: The NHANES 2013/2014. Nutrients. 2019 Oct 26. 11(11). 2582. doi: 10.3390/nu11112582.

15. Han H., Wang Y., Li T. et al. Sleep duration and risks of incident cardiovascular disease and mortality among people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2023 Jan 1. 46(1). 101-110. doi: 10.2337/dc22-1127.

16. Chasens E.R., Imes C.C., Kariuki J.K. et al. Sleep and metabolic syndrome. Nurs. Clin. North Am. 2021 Jun. 56(2). 203-217. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.012.

17. Anothaisintawee T., Lertrattananon D., Thamakaison S., Knutson K.L., Thakkinstian A., Reutrakul S. Later chronotype is associated with higher hemoglobin A1c in prediabetes patients. Chronobiol. Int. 2017. 34(3). 393-402. doi: 10.1080/07420528.2017.1279624.

18. Cardinali D.P., Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: A call for treatment studies. Neuroendocrinology. 2017 May 11. 104(4). 382-397. doi: 10.1159/000446543

19. James S.M., Honn K.A., Gaddameedhi S., Van Dongen H.P.A. Shift work: disrupted circadian rhythms and sleep-implications for health and well-being. Curr. Sleep Med. Rep. 2017 Jun. 3(2). 104-112. doi: 10.1007/s40675-017-0071-6.

20. Wong P.M., Hasler B.P., Kamarck T.W., Muldoon M.F., Manuck S.B. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015 Dec. 100(12). 4612-4620. doi: 10.1210/jc.2015-2923.

21. Koopman A.D.M., Rauh S.P., van 't Riet E. et al. The Association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The New Hoorn Study. J. Biol. Rhythms. 2017 Aug. 32(4). 359-368. doi: 10.1177/0748730417713572.

22. Civelek E., Ozturk Civelek D., Akyel Y.K., Kaleli Durman D., Okyar A. Circadian dysfunction in adipose tissue: chronotherapy in metabolic diseases. Biology (Basel). 2023 Aug 2. 12(8). 1077. doi: 10.3390/biology12081077.

23. Bae S.A., Fang M.Z., Rustgi V., Zarbl H., Androulakis I.P. At the interface of lifestyle, behavior, and circadian rhythms: metabolic implications. Front. Nutr. 2019 Aug 28. 6. 132. doi: 10.3389/fnut.2019.00132.

24. Judd B.G., Sateia M.J. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, text revision (ICSD-3-TR), American Academy of Sleep Medicine, 2023. https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders. Accessed: February 6, 2024.

25. Almoosawi S., Vingeliene S., Gachon F. et al. Chronotype: implications for epidemiologic studies on chrono-nutrition and cardiometabolic health. Adv. Nutr. 2019 Jan 1. 10(1). 30-42. doi: 10.1093/advances/nmy070.

26. Syauqy A., Hsu C.Y., Rau H.H., Kurniawan A.L., Chao J.C. Association of sleep duration and insomnia symptoms with components of metabolic syndrome and inflammation in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan. Nutrients. 2019 Aug 9. 11(8). 1848. doi: 10.3390/nu11081848.

27. Lin S.C., Sun C.A., You S.L. et al. The link of self-reported insomnia symptoms and sleep duration with metabolic syndrome: A Chinese Population-Based Study. Sleep. 2016 Jun 1. 39(6). 1261-1266. doi: 10.5665/sleep.5848.

28. Akbaraly T.N., Jaussent I., Besset A. et al. Sleep complaints and metabolic syndrome in an elderly population: the Three-City Study. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2015 Aug. 23(8). 818-828. doi: 10.1016/j.jagp.2014.10.001.

29. Wang Y., Jiang T., Wang X. et al. Association between insomnia and metabolic syndrome in a Chinese Han population: A cross-sectional study. Sci. Rep. 2017 Sep 7. 7(1). 10893. doi: 10.1038/s41598-017-11431-6.

30. Costemale-Lacoste J.F., Asmar K.E., Rigal A. et al. Severe insomnia is associated with metabolic syndrome in women over 50 years with major depression treated in psychiatry settings: a METADAP report. J. Affect Disord. 2020 Mar 1. 264. 513-518. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.084.

31. Garbarino S., Magnavita N. Sleep problems are a strong predictor of stress-related metabolic changes in police officers. A prospective study. PLoS One. 2019 Oct 22. 14(10). e0224259. doi: 10.1371/journal.pone.0224259.

32. Kim D.H., Kim B., Han K., Kim S.W. The relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome: a nationwide population-based study. Sci. Rep. 2021 Apr 22. 11(1). 8751. doi: 10.1038/s41598-021-88233-4.

33. Veatch O.J., Bauer C.R., Keenan B.T. et al. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records. BMC Med. Genomics. 2020 Jul 25. 13(1). 105. doi: 10.1186/s12920-020-00755-4.

34. Jehan S., Zizi F., Pandi-Perumal S.R. et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. Sleep Med. Disord. 2017 Dec 12. 1(4). 00019.

35. Kline C.E., Burke L.E., Sereika S.M. et al. Bidirectional relationships between weight change and sleep apnea in a behavioral weight loss intervention. Mayo Clin. Proc. 2018 Sep. 93(9). 1290-1298. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.026.

36. 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.

37. Huang J.F., Chen L.D., Lin Q.C. et al. The relationship between excessive daytime sleepiness and metabolic syndrome in severe obstructive sleep apnea syndrome. Clin. Respir. J. 2016 Nov. 10(6). 714-721. doi: 10.1111/crj.12276.

38. Kong D.L., Qin Z., Wang W., Pan Y., Kang J., Pang J. Association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a meta-analysis. Clin. Invest. Med. 2016 Oct 14. 39(5). E161-E172. doi: 10.25011/cim.v39i5.27148.

39. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. Int. J. Mol. Sci. 2021 Dec 31. 23(1). 471. doi: 10.3390/ijms23010471.

40. Minich D.M., Henning M., Darley C., Fahoum M., Schuler C.B., Frame J. Is melatonin the "next vitamin D"? A review of emerging science, clinical uses, safety, and dietary supplements. Nutrients. 2022 Sep 22. 14(19). 3934. doi: 10.3390/nu14193934.

41. Meléndez-Fernández O.H., Liu J.A., Nelson R.J. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism. Int. J. Mol. Sci. 2023 Feb 8. 24(4). 3392. doi: 10.3390/ijms24043392.

42. Hardeland R. Taxon- and site-specific melatonin catabolism. Molecules. 2017 Nov 21. 22(11). 2015. doi: 10.3390/molecules22112015.

43. Kervezee L., Kosmadopoulos A., Boivin D.B. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: the role of circadian disruption and sleep disturbances. Eur. J. Neurosci. 2020 Jan. 51(1). 396-412. doi: 10.1111/ejn.14216.

44. Aykan U., Güvel M.C., Paykal G., Uluoglu C. Neuropharmacologic modulation of the melatonergic system. Explor. Neurosci. 2023 Dec 22. 2. 287-306. doi: 10.37349/en.2023.00029.

45. Agorastos A., Nicolaides N.C., Bozikas V.P., Chrousos G.P., Pervanidou P. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. Front. Psychiatry. 2020 Jan 28. 10. 1003. doi: 10.3389/fpsyt.2019.01003.

46. Cecon E., Oishi A., Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. Br. J. Pharmacol. 2018 Aug 17. 175(16). 3263-3280. doi: 10.1111/bph.13950.

47. Reiter R.J., Sharma R., Rosales-Corral S. et al. Melatonin in ventricular and subarachnoid cerebrospinal fluid: Its function in the neural glymphatic network and biological significance for neurocognitive health. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022 May 21. 605. 70-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.025.

48. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2016 Oct 23. 56. 361-383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.

49. Vriend J., Reiter R.J. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. J. Pineal. Res. 2015 Jan. 58(1). 1-11. doi: 10.1111/jpi.12189.

50. Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A. et al. Is melatonin the cornucopia of the 21st Century? Antioxidants (Basel). 2020 Nov 5. 9(11). 1088. doi: 10.3390/antiox9111088.

51. Reiter R.J., Sharma R., Chuffa L.G.A., Simko F., Dominguez-Rodriguez A. Mitochondrial melatonin: beneficial effects in protecting against heart Failure. Life (Basel). 2024 Jan 5. 14(1). 88. doi: 10.3390/life14010088.

52. Sletten T.L., Magee M., Murray J.M. et al. Delayed Sleep on Melatonin (DelSoM) Study Group. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. PLoS Med. 2018 Jun 18. 15(6). e1002587. doi: 10.1371/journal.pmed.1002587.

53. Carriedo-Diez B., Tosoratto-Venturi J.L., Cantón-Manzano C., Wanden-Berghe C., Sanz-Valero J. The effects of the exogenous melatonin on shift work sleep disorder in health personnel: A systematic review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022 Aug 17. 19(16). 10199. doi: 10.3390/ijerph191610199.

54. Ashton A., Foster R.G., Jagannath A. Photic entrainment of the circadian system. Int. J. Mol. Sci. 2022 Jan 10. 23(2). 729. doi: 10.3390/ijms23020729.

55. Kennaway D.J. The dim light melatonin onset across ages, methodologies, and sex and its relationship with morningness/eveningness. Sleep. 2023 May 10. 46(5). zsad033. doi: 10.1093/sleep/zsad033.

56. Cherkas A., Eckl P., Gueraud F., Abrahamovych O. et al. Helicobacter pylori in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. Croat. Med. J. 2016 Apr 23. 57(2). 141-149. doi: 10.3325/cmj.2016.57.141.

57. Janse van Rensburg D.C., Jansen van Rensburg A., Fowler P.M. et al. Managing travel fatigue and Jet Lag in athletes: A review and Consensus Statement. Sports Med. 2021 Oct. 51(10). 2029-2050. doi: 10.1007/s40279-021-01502-0.

58. Irwin M.R., Opp M.R. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. Neuropsychopharmacology. 2017 Jan. 42(1). 129-155. doi: 10.1038/npp.2016.148.

59. Haack M., Simpson N., Sethna N., Kaur S., Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. Neuropsychopharmacology. 2020 Jan. 45(1). 205-216. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z.

60. De Nys L., Anderson K., Ofosu E.F., Ryde G.C., Connelly J., Whittaker A.C. The effects of physical activity on cortisol and sleep: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2022 Sep. 143. 105843. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105843.

61. Sondrup N., Termannsen A.D., Eriksen J.N. et al. Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med. Rev. 2022 Apr. 62. 101594. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101594.

62. Rahman H.H., Niemann D., Yusuf K.K. Association of urinary arsenic and sleep disorder in the US population: NHANES 2015–2016. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2022 Jan. 29(4). 5496-5504. doi: 10.1007/s11356-021-16085-6.

63. Brown T.M., Brainard G.C., Cajochen C. et al. Recommendations for daytime, evening, and nighttime indoor light exposure to best support physiology, sleep, and wakefulness in healthy adults. PLoS Biol. 2022 Mar 17. 20(3). e3001571. doi: 10.1371/journal.pbio.3001571.

64. Birch J.N., Vanderheyden W.M. The molecular relationship between stress and insomnia. Adv. Biol. (Weinh). 2022 Nov. 6(11). e2101203. doi: 10.1002/adbi.202101203.

65. Sejbuk M., Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M. Sleep quality: A narrative review on nutrition, stimulants, and physical activity as important factors. Nutrients. 2022 May 2. 14(9). 1912. doi: 10.3390/nu14091912.

66. Zhang Y., Chen C., Lu L., Knutson K.L. et al. Association of magnesium intake with sleep duration and sleep quality: findings from the CARDIA study. Sleep. 2022 Apr 11. 45(4). zsab276. doi: 10.1093/sleep/zsab276.

67. Ziegler D., Porta M., Papanas N. et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. Curr. Diabetes Rev. 2022 Apr 6. 18(4). e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.

68. Ikonte C.J., Mun J.G., Reider C.A., Grant R.W., Mitmesser S.H. Micronutrient inadequacy in short sleep: analysis of the NHANES 2005-2016. Nutrients. 2019 Oct 1. 11(10). 2335. doi: 10.3390/nu11102335.

69. Salanitro M., Wrigley T., Ghabra H. et al. Efficacy on sleep parameters and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Neurosci. Biobehav. Rev. 2022 Aug. 139. 104723. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104723.

70. Auld F., Maschauer E.L., Morrison I., Skene D.J., Riha R.L. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Med. Rev. 2017 Aug. 34. 10-22. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.005.

71. Gringras P., Nir T., Breddy J., Frydman-Marom A., Findling R.L. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2017 Nov. 56(11). 948-957.e4. doi: 10.1016/j.jaac.2017.09.414.

72. Duffy J.F., Wang W., Ronda J.M., Czeisler C.A. High dose melatonin increases sleep duration during nighttime and daytime sleep episodes in older adults. J. Pineal. Res. 2022 Aug. 73(1). e12801. doi: 10.1111/jpi.12801.

73. Kunz D., Stotz S., Bes F. Treatment of isolated REM sleep behavior disorder using melatonin as a chronobiotic. J. Pineal Res. 2021 Sep. 71(2). e12759. doi: 10.1111/jpi.12759.

74. Bilovol O.M., Kniazkova I.I., Bohun M.V., Mishchenko V.M. Treatment of sleep disorders in patients with hypertension and obesity. Zaporozhye Medical Journal. 2019. 21(6). 717-722. http://zmj.zsmu.edu.ua. Accessed: February 6, 2024.

75. Andersen L.P., Gögenur I., Rosenberg J., Reiter R.J. The safety of melatonin in humans. Clin. Drug Investig. 2016 Mar. 36(3). 169-75. doi: 10.1007/s40261-015-0368-5.

76. Kravchun P., Dunaieva I., Kravchun N. Features of using prolonged-release melatonin in patients with type 2 diabetes. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023. 19(2). 143-148. https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1260

77. Kaplan K.A., Elsea S.H., Potocki L. Management of sleep disturbances associated with Smith-Magenis Syndrome. CNS Drugs. 2020 Jul. 34(7). 723-730. doi: 10.1007/s40263-020-00733-5.

78. Lavedan C., Forsberg M., Gentile A.J. Tasimelteon: a selective and unique receptor binding profile. Neuropharmacology. 2015 Apr. 91. 142-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.004.

79. Erland L.A., Saxena P.K. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. J. Clin. Sleep Med. 2017 Feb 15. 13(2). 275-281. doi: 10.5664/jcsm.6462.

80. Kukula-Koch W., Szwajgier D., Gaweł-Bęben K., Strzępek-Gomółka M., Głowniak K., Meissner H.O. Is phytomelatonin complex better than synthetic melatonin? The assessment of the antiradical and anti-inflammatory properties. Molecules. 2021 Oct 8. 26(19). 6087. doi: 10.3390/molecules26196087.

Отримано/Received 21.11.2023
Рецензовано/Revised 30.01.2024
Прийнято до друку/Accepted 15.02.2024

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkov@gmail.com; fax: +380(322)769496; phone: +380(67)6761184; https://orcid.org/0000-0002-6414-0956

Volodymyr Sehin, PhD-student, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: volodymyr.segin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8046-8011

Marta Hotsko, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_endocrinology@meduniv.lviv.ua; https://orcid.org/0000-0003-3490-6196

Ludmila Serhiyenko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Medical Biology, Parasitology and Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoludmila@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-9873-9847

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

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 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.O. Serhiyenko — concept and design, writing the text, editing; V.B. Sehin — writing the text, editing; M.E. Hotsko — concept, literature analysis, editing; L.M. Serhiyenko — writing the text, editing; O.O. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

V.O. Serhiyenko, V.B. Sehin, M.E. Hotsko, L.M. Serhiyenko, O.O. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Metabolic syndrome, dyssomnia, and melatonin

Abstract. In recent years, there has been an interest in studying the specifics of the relationships between metabolic syndrome (MetS), sleep disorders and melatonin (MEL). Dyssomnia and insomnia are important risk factors for insulin resistance, obesity, MetS, and type 2 diabetes mellitus with a degree of influence similar to traditional factors. Thus, the treatment of dyssomnia is one of the key tasks in the prevention and treatment of MetS. The regulation of sleep and circadian rhythms by exogenous intervention (in particular, the use of melatonergic drugs) is likely to play a central role in the prevention and treatment of dyssomnia in MetS. MEL acts as a powerful antioxidant that can cross the blood-brain barrier, suppress oxidative stress, chronic inflammation, and interact with the gut microbiome. From a clinical point of view, an imbalance of MEL may indicate a "darkness deficit". It has been proven that the neurohormone has systemic effects due to its mechanisms of action, the potential to influence the course of many chronic diseases. Currently, melatonergic drugs are approved exclusively for the treatment of insomnia, jetlag, and depression accompanied by sleep disorders. However, MEL potentially has therapeutic properties in the treatment of neurodegenerative diseases, post-traumatic stress disorder, neuropsychiatric disorders, dementia, autoimmune and allergic diseases. The increasing need for the use of MEL products has prompted the search for safe but environmentally friendly medicines. It is reported that phytomelatonin may have advantages related to improved bioavailability and efficacy. The purpose of this review is to analyze the specifics of the relationship between MetS, dyssomnia, and MEL. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were "metabolic syndrome", "dyssomnia", "insomnia", "obstructive sleep apnea", and "melatonin". We conducted a manual search of the bibliography of publications to identify research results that were eluded during the online search.

Keywords: metabolic syndrome; social jetlag; dyssomnia; insomnia; obstructive sleep apnea; melatonin; literature review

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1376

O.V. Bilookyi[1], V.L. Vasiuk[1], O.A. Shupik[2]
[1] Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
[2] Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Thyroid dysfunction in the ageing patient

Abstract. *Thyroid dysfunction is a common endocrine disorder in the general population, with a reported prevalence of 10–15 %. This rate is higher in older adults, with an estimated prevalence of 25 % in some populations. Since elderly patients usually present more comorbidities than younger individuals, thyroid dysfunction may carry a synergistic negative health impact, mainly due to increased cardiovascular disease risk. Thyroid dysfunction in the elderly can be more difficult to diagnose due to its subtle or even asymptomatic clinical presentation, and the interpretation of thyroid function tests may be affected by drugs that interfere with thyroid function or by the coexistence of several diseases. Clinical experience shows that older people with hyperthyroidism display fewer signs or symptoms compared to younger people with hyperthyroidism. Moreover, older people with normal thyroid function tests have several clinical features of hypothyroidism. These observations suggest that there may be an age-related resistance to the actions of thyroid hormones. Laboratory experiments have consistently documented an age-related blunting of response to exogenously administered thyroid hormones. This resistance to thyroid hormones action has been attributed to reduced cellular transport of thyroid hormones. In light of these observations, along with epidemiologic studies, the diagnosis and treatment of thyroid disease in older people differ from the current treatment guidelines of younger people with thyroid disease. It is noteworthy that the age-related resistance to thyroid hormones is distinct from the congenital thyroid hormone resistance syndromes. This distinction is explained by the age-related changes in pituitary responsiveness to the feedback inhibition by thyroid hormones and reduced thyroid gland response to thyrotropin. The current evidence suggests that the age-related resistance to thyroid hormones is an adaptive process to prolong life span. In this review article, we summarize the current knowledge on the pathophysiology, diagnosis, and therapeutic management of thyroid dysfunction in elderly patients.*
Keywords: *subclinical hypothyroidism; overt hypothyroidism; hyperthyroidism; elderly; overtreatment; screening*

Nowadays, people worldwide are living longer, and every country in the world is experiencing growth in both the size and the proportion of older persons. In line with this, by 2030, one in six people in the world will be aged 60 years or over (more than 1.4 billion) and by 2050, people aged 60 years and older will double (2.1 billion expected). Moreover, the number of persons aged 80 years or older is expected to triple between 2020 and 2050, reaching 426 million [1, 2].

Thyroid dysfunction is a common endocrine disorder in the general population, with a reported prevalence of 10–15 % [3]. However, this rate is even higher in older adults, with an estimated prevalence of 25 % in some populations [4, 5]. Factors involved in this increasing thyroid dysfunction in elderly patients do not only include the well-described age-dependent increase of thyroid stimulating hormone (TSH), but also some other determinants, such as a higher prevalence of autoimmune thyroiditis or autonomously functioning thyroid nodules [6, 7]. Furthermore, other mechanisms (e.g., inflammation, epigenetic changes, or gut dysbiosis) may also play a significant role [8].

Elderly patients usually present more comorbidities than younger individuals, and thyroid dysfunction may carry a synergistic negative health impact, mainly due to increased cardiovascular disease risk. Age may be considered a decisive factor in the relationship between subclinical hypothyroidism/hyperthyroidism and cardiovascular disease risk [9, 10]. Thyroid dysfunction in the elderly can be more difficult to diagnose due to its subtle or even asymptomatic clinical presentation. In addition, the interpretation of thyroid function tests may be affected by the use of drugs that interfere with thyroid function or by the coexistence of several diseases [11, 12].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Шупік Олексій Андрійович, лікар-інтерн, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: Shupik34@gmail.com
For correspondence: Oleksiy Shupik, Postgraduate Student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: Shupik34@gmail.com
Full list of authors' information is available at the end of the article.

Subclinical hypothyroidism (defined as elevated concentrations of TSH, along with normal values of free thyroxine) is a highly prevalent condition in the elderly population, especially among females, with a reported prevalence of 18 % in women older than 65 years [13]. The prevalence of this condition in the general population is estimated to be 4–9 % [14].

Normal ageing is associated with physiologically increased TSH concentrations [15]. A progressive increase in the 97.5 percentile of normal TSH serum levels with age has been described and could be set in 5.9 and 7.5 mU/L for people aged 70–79 and ≥ 80, respectively [16]. It has been estimated that about 70 % of older adults with TSH levels > 4.5 mU/L are within their age-specific reference range [15]. Using age-adjusted TSH ranges should be mandatory when evaluating older patients, to avoid misdiagnosis [17]. It is important to take into account that a considerable percentage of older patients with subclinical hypothyroidism may revert to euthyroid state spontaneously on repeating test; therefore, the diagnosis of subclinical hypothyroidism should be based on the confirmation on this condition [18]. The concomitant use of drugs that potentially interfere with thyroid function testing (e.g., anticonvulsants, iodine-containing drugs, heparin, or non-steroidal anti-inflammatory drugs) should be assessed, as they can lead to changes in thyroid state (including hypothyroidism and hyperthyroidism) [11].

The postulated considerations for the treatment of subclinical hypothyroidism in older patients are based on the presence of symptoms and adverse health-related outcomes, although some controversies and additional particularities regarding levothyroxine treatment in the elderly should be considered [19]. Potential symptoms related to hypothyroidism are usually non-specific and subtle in older individuals (fatigue or weakness); previous studies have shown no differences with regard to hypothyroid symptoms between older adults with and without subclinical hypothyroidism [20], and treatment with levothyroxine in several randomized controlled clinical trials did not improve these symptoms or health-related quality of life [21]. No associations between subclinical hypothyroidism and a decline in cognitive function, mood alterations or depression in older adults have been found in a number of meta-analyses [22, 23]. Physical function is not altered in older adults with subclinical hypothyroidism [24]; mild elevations of TSH (< 7.0 mU/L) may be associated with a slight functional improvement [25].

Despite initial studies raised concern about the relationship between subclinical hypothyroidism and the potential development of adverse cardiovascular outcomes, recent prospective cohorts and meta-analyses have reported mixed results [26]. An increased risk of heart failure has been observed in elderly patients (70–79 years) with TSH levels ≥ 7.0 mU/L, or in older patients with TSH ≥ 10.0 mU/L [27]. Cardiovascular events different from heart failure (coronary heart disease, stroke, and cardiovascular-related mortality) or overall mortality were not higher in older patients with subclinical hypothyroidism [28].

Randomized controlled trials did not show a significant effect of levothyroxine therapy on the reduction of cardiovascular events/mortality or the improvement of cardiac function in the elderly [29, 30]. In a data analysis from 6 prospective cohorts including more than 55,000 adult participants, TSH concentrations ≥ 10.0 mU/L were associated with an increased risk for coronary heart disease independently of age [31]. Some authors have suggested starting levothyroxine therapy in older adults (≥ 65–70 years) with TSH levels ≥ 10.0 mU/L [32]. The increased risk of progression to overt hypothyroidism in patients with subclinical hypothyroidism and higher TSH concentrations may play a part in this decision [33]. Although adults with subclinical hypothyroidism and positive anti-thyroid peroxidase antibodies have an increased risk for the development of overt hypothyroidism, antibody status in the elderly appears not to be associated with more benefits following levothyroxine therapy [34].

The prevalence of *overt primary hypothyroidism*, defined as elevated serum concentrations of TSH and low serum levels of free thyroxine, is estimated to be 0.3 % in the general population, although this percentage can be higher among older subjects [35]. As the clinical presentation of overt hypothyroidism in the elderly is usually less evident compared to younger individuals, an accurate and early diagnosis is essential [36].

Untreated overt hypothyroidism is associated with adverse health outcomes in the elderly population, including a higher risk of hyperlipidemia, hypertension, cardiovascular disease, or depression [37]. In a recent nationwide, population-based, retrospective cohort study including more than 2,000 patients aged ≥ 65 years, hypothyroidism was associated with increased all-cause mortality, and thyroxine replacement therapy resulted in a lower risk of mortality [38]. In a meta-analysis of 4 prospective studies including 2,116 participants ≥ 80 years (5 % with overt hypothyroidism), overt thyroid dysfunction was not associated with disability or impaired mental/physical performance, and there were no differences with euthyroid subjects in terms of 5-year survival [22]. Clinical significance of overt hypothyroidism in older age groups might be limited, although further research is warranted to confirm this hypothesis.

The benefits and risks of starting replacement therapy with levothyroxine should be balanced in older adults, especially in the frail elderly, since overtreatment can result in an increased risk of cardiovascular and skeletal side effects, as well as a higher overall mortality [39].

In a community-based cohort from the Baltimore Longitudinal Study of Aging, iatrogenic thyrotoxicosis was highly prevalent and incident among the study population, with the highest rates in women over 80 years [40]. In a case-control study conducted in individuals ≥ 65 years with subclinical hypothyroidism (TSH levels < 10.0 mU/L), levothyroxine therapy was associated with increased mortality, although the mechanisms leading to this outcome remained unclear, since the study did not include any information with regard to the cause of mortality [41]. The calculation of lean body mass, instead of total body weight, should be considered before the initiation of levothyroxine therapy in older patients, since it has been demonstrated to be a more accurate method to individualize levothyroxine requirements in some populations. Thus, lean body mass is the best correlate of levothyroxine daily requirements [42]. The reduction in lean body mass associated with age may result in a lower degradation of levothyroxine in the elderly and, therefore, a decrease in the daily requirements of this hormonal therapy may be expected. The frequent concomitant intake of medications that

interfere with thyroid hormone metabolism (prednisolone, carbamazepine, phenobarbital, amiodarone or tamoxifen) or absorption (bisphosphonates, proton-pump inhibitors, ferrous sulfate) along with other medical conditions can make the adjustment of levothyroxine therapy in this population even more challenging [11].

Despite thyroid disorders, including hypothyroidism, are highly prevalent in the elderly, there is a lack of consensus with regard to the screening for thyroid dysfunction in this population. Some guidelines recommend against screening of thyroid function in non-pregnant asymptomatic adults [43], while others suggest screening older patients [44]. The U.S. Preventive Services Task Force concluded that, based on the current knowledge, there is insufficient evidence to evaluate the risk-benefit of screening for thyroid dysfunction in non-pregnant asymptomatic adults [45]. Different societies contemplate that thyroid dysfunction should be considered a potential cause of different non-specific signs and symptoms and also support case finding in some scenarios (e.g., cardiovascular disease) [46]. A high stability of thyroid function has been reported among older subjects with euthyroidism; accordingly, repeating thyroid function tests should be avoided among older individuals with a recent (within 5 years) normal result, as long as no hypothyroidism-related signs or symptoms appear [47].

Although the daily oral intake of levothyroxine tablets is the most common form of administration of replacement therapy in patients with hypothyroidism, additional therapeutic alternatives are available. Newly developed formulations, such as liquid and soft gel levothyroxine, could become suitable options for older patients with swallowing difficulty, or impaired gastrointestinal absorption due to different prevalent clinical situations in this group (chronic atrophic gastritis and achlorhydria, polypharmacy and related drug interactions) [48]. Studies specifically conducted in the elderly are needed to evaluate the feasibility of such options in this population. In addition to this, alternative dosing schedules of levothyroxine tablets may be taken into consideration for patients with difficulties in maintaining compliance of daily administration.

In this regard, twice-weekly regimens have been demonstrated effective and safe in older adults [49]. Despite the fact that once-weekly administration of levothyroxine has only been tested in younger adults [50], the American Thyroid Association (ATA) also recommends this dosing strategy in the elderly presenting problems in maintaining a regular daily schedule [51]. As an alternative, intramuscular levothyroxine administration might be considered, although there is scarce evidence available in this regard [52].

Primary hyperthyroidism is a frequent disease in the elderly population. The Third National Health and Nutrition Examination Survey showed that the prevalence of TSH levels < 0.4 mU/L was between 4 and 6 % in the 70–79 years group, with a prevalence rate over 6 % in adults > 80 years [35]. In another analysis including more than 5,000 participants aged ≥ 65 from the Atherosclerosis Risk in Communities study, the prevalence of overt and subclinical hyperthyroidism was 0.26 and 0.78 %, respectively, in untreated participants, increasing this prevalence with age [4].

With regard to the different etiologies of hyperthyroidism, toxic multinodular goiter (TMG) has been described as the most common cause in older adults, followed by Graves' disease [7]. Iodine deficiency has been demonstrated to be an important factor in the pathophysiology of TMG in the elderly population [53]. Additional causes of hyperthyroidism, such as iatrogenic thyrotoxicosis, toxic adenoma or iodine-induced thyrotoxicosis (e.g., due to the use of amiodarone), should also be considered in this population [7].

Overt hyperthyroidism is associated with severe adverse outcomes, such as cardiovascular disease, bone fragility and increased fracture risk, cognitive impairment and increased mortality [54]. Although clinical manifestations of the disease are often milder in older patients, this population have a greater risk of complications and adverse outcomes [55]. Therefore, appropriate treatment should be initiated in older patients presenting overt hyperthyroidism.

There is wide agreement in treating persistently TSH levels < 0.1 mU/L in subjects ≥ 65 years [55], since a greater risk of hyperthyroidism-related complications and progression to overt hyperthyroidism have been reported in subjects with TSH levels < 0.1 mU/L compared to those with persistent TSH levels between 0.1 and 0.4 mU/L. There is less evidence supporting the treatment of subclinical hyperthyroidism in subjects with persistent TSH levels between 0.1 and 0.4 mU/L [56]. Some studies have revealed that even mild subclinical hypothyroidism could entail a higher risk of adverse outcomes in older patients, including cardiovascular disease, bone fragility and overall mortality; treatment for mild subclinical hyperthyroidism should also be considered in this population [57].

Different therapeutic modalities are available for the treatment of hyperthyroidism. On the one hand, the ATA guidelines consider radioactive iodine (RAI) as an especially suitable option for elderly patients, since TMG is the most common cause of hyperthyroidism in this population, and a high risk of relapse is observed following discontinuation of antithyroid drugs (ATD) [55]. Some studies have shown that long-term administration of ATD is effective and safe in patients with Graves' disease and TMG, and therefore, medical treatment might be maintained indefinitely [59]. This strategy might entail a higher risk of adverse events in patients with coexisting liver dysfunction/hematologic disorders.

Only a few studies have evaluated the impact of long-term ATD therapy in the elderly population. Remarkably, in a recent randomized trial, F. Azizi et al. compared the safety and efficacy of RAI versus long-term methimazole treatment in patients ≥ 65 years with grade 2 subclinical hyperthyroidism (TSH levels < 0.1 mU/L) and nodular/diffuse goiter [58]. After 5 years, all patients in both groups attained euthyroidism with a similar safety profile and overall costs, a finding that suggests that ATD could be equally valid for the treatment of subclinical hyperthyroidism in older adults. Further trials including older participants with both overt and subclinical hyperthyroidism are needed to confirm these results.

Although RAI or ATD are often preferred in older patients with hyperthyroidism, surgery may be chosen as the first therapeutic option in patients with manifest compressive symptoms or signs. Some large series of patients undergoing thyroid surgery showed no differences in surgical outcomes between older and younger patients [59], although it is important to note that patients should be referred to high-volume thyroid surgery centers to attain these positive results.

It is recommended to outweigh the risks and benefits of this procedure in elderly patients, and the presence of important comorbidities or contraindications should also be carefully assessed before surgery.

Amiodarone-induced thyroid dysfunction (including both amiodarone-induced hypothyroidism and amiodarone-induced thyrotoxicosis) is often observed in the elderly and can be challenging for clinicians. This medication is widely used in older adults, and this population can be particularly susceptible to the effects of amiodarone. Amiodarone-induced thyrotoxicosis has been associated with increased risk for major cardiovascular events and mortality, especially in older patients with left ventricular dysfunction. It should be pointed out that amiodarone discontinuation is not required in amiodarone-induced hypothyroidism, and patients can be treated with levothyroxine if necessary [60]. Two types of amiodarone-induced thyrotoxicosis can be found: type 1 (iodine-induced hyperthyroidism in patients with nodular goiter/latent Graves' disease, which can be treated with ATD) and type 2 (destructive thyroiditis, which should be treated with oral glucocorticoids).

Conclusions

Thyroid dysfunction and thyroid nodules are prevalent conditions among older adults, and their management may include some particularities in this population. These particularities should be taken into consideration to avoid pathologizing normal situations or futile treatments. Since different options in the management of thyroid dysfunction may be available, patient- and family-centered approaches should be prioritized, with a careful evaluation of their preferences and personal circumstances. It is important to note that large-scale, long-term randomized trials are needed in this population in order to deal with some unsolved questions (e.g., the potential benefits of screening for thyroid dysfunction in some patients, the management of mild subclinical hyperthyroidism, the usefulness of long-term treatment with ATD). Moreover, the term "elderly" or "older adult" may include a wide range of age groups and different health/functional status, which might result in additional differences among the individuals included in this definition. Therefore, future studies should also evaluate some of these clinical problems in specific subpopulations.

References

1. *Martínez-Montoro JI, Doulatram-Gamgaram VK, Olveira G, Valdés S, Fernández-García JC. Management of thyroid dysfunction and thyroid nodules in the ageing patient. Eur J Intern Med. 2023 Oct;116:16-26. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.005.*
2. *WHO: Ageing and Health 2022. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.*
3. *Santos Palacios S, Llavero Valero M, Brugos-Larumbe A, Díez JJ, Guillén-Grima F, Galofré JC. Prevalence of thyroid dysfunction in a Large Southern European Population. Analysis of modulatory factors. The APNA study. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Sep;89(3):367-375. doi: 10.1111/cen.13764.*
4. *Diab N, Daya NR, Juraschek SP, Martin SS, McEvoy JW, et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. Sci Rep. 2019 Sep 11;9(1):13156. doi: 10.1038/s41598-019-49540-z.*
5. *Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Sánchez-Rodríguez Martha A, Retana-Ugalde R, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). J Endocrinol Invest. 2017 Sep;40(9):945-952. doi: 10.1007/s40618-017-0654-6.*
6. *Zhang M, Ni W, Zhang L, Fan K, Sun Y, et al. Age-specific association between thyroid autoimmunity and hypothyroidism in Chinese adults aged over 65 years: a cross-sectional study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jul 26;14:1216308. doi: 10.3389/fendo.2023.1216308.*
7. *Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. Gerontology. 2003 Sep-Oct;49(5):316-23. doi: 10.1159/000071713.*
8. *Franceschi C, Ostan R, Mariotti S, Monti D, Vitale G. The Aging Thyroid: A Reappraisal Within the Geroscience Integrated Perspective. Endocr Rev. 2019 Oct 1;40(5):1250-1270. doi: 10.1210/er.2018-00170.*
9. *Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. Problems of Endocrine Pathology. 2019;2:46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.*
10. *Corona G, Croce L, Sparano C, Petrone L, Sforza A, et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. J Endocrinol Invest. 2021 Dec;44(12):2535-2544. doi: 10.1007/s40618-021-01590-9.*
11. *Livecchi R, Coe AB, Reyes-Gastelum D, Banerjee M, Haymart MR, Papaleontiou M. Concurrent Use of Thyroid Hormone Therapy and Interfering Medications in Older US Veterans. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):e2738-e2742. doi: 10.1210/clinem/dgac216.*
12. *Wouters HJCM, Wolffenbuttel BHR, Muller Kobold AC, Links TP, Huls G, van der Klauw MM. Hypothyroidism, comorbidity and health-related quality of life: a population-based study. Endocr Connect. 2023 Nov 8;12(12):e230266. doi: 10.1530/EC-23-0266.*
13. *Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. Endocrinol Metab (Seoul). 2021 Jun;36(3):500-513. doi: 10.3803/EnM.2021.1066.*
14. *Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. Curr Med Res Opin. 2023 Mar;39(3):351-365. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.*
15. *Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec;92(12):4575-82. doi: 10.1210/jc.2007-1499.*
16. *Pankiv V. Blood level of thyroid-stimulating hormone as a basic diagnostic marker and criterion of success in the treatment of thyroid diseases. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2017;13(2):147-151. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100604.*
17. *Zhang Y, Sun Y, He Z, Xu S, Liu C, et al. Age-specific thyrotropin references decrease over-diagnosis of hypothyroidism in elderly patients in iodine-excessive areas. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Sep 28. doi: 10.1111/cen.14589.*
18. *Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. Arch Intern Med. 2007 Jul 23;167(14):1533-8. doi: 10.1001/archinte.167.14.1533.*
19. *Effraimidis G, Watt T, Feldt-Rasmussen U. Levothyroxine Therapy in Elderly Patients With Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 12;12:641560. doi: 10.3389/fendo.2021.641560.*
20. *Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. Endocrine. 2019 Oct;66(1):63-69. doi: 10.1007/s12020-019-02067-9.*

21. De Montmollin M, Feller M, Beglinger S, McConnachie A, Aujesky D, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Jun 2;172(11):709-716. doi: 10.7326/M19-3193.

22. Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, den Elzen WPJ, Jagger C, et al. Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). Thyroid. 2021 Apr;31(4):552-562. doi: 10.1089/thy.2020.0567.

23. Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;101(12):4945-4954. doi: 10.1210/jc.2016-2129.

24. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, et al.; Health ABC Study. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. Arch Intern Med. 2009 Nov 23;169(21):2011-7. doi: 10.1001/archinternmed.2009.392.

25. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med. 2005 Nov 28;165(21):2460-6. doi: 10.1001/archinte.165.21.2460.

26. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, et al.; PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97(3):852-61. doi: 10.1210/jc.2011-1978.

27. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation. 2012 Aug 28;126(9):1040-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.

28. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Thyroid. 2018 Sep;28(9):1101-1110. doi: 10.1089/thy.2017.0414.

29. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012 May 28;172(10):811-7. doi: 10.1001/archinternmed.2012.1159.

30. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. Am J Med. 2020 Jul;133(7):848-856.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018.

31. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010 Sep 22;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.

32. Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Feb;10(2):129-141. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00285-0.

33. Imaizumi M, Sera N, Ueki I, Horie I, Ando T, et al. Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2011 Nov;21(11):1177-82. doi: 10.1089/thy.2010.0411.

34. Lyko C, Blum MR, Abolhassani N, Stuber MJ, Del Giovane C, et al. Thyroid antibodies and levothyroxine effects in subclinical hypothyroidism: A pooled analysis of two randomized controlled trials. J Intern Med. 2022 Dec;292(6):892-903. doi: 10.1111/joim.13544.

35. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, et al. Serum TSH, T_4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.

36. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging. 2012;7:97-111. doi: 10.2147/CIA.S23966.

37. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Over- and Under-Treatment of Hypothyroidism Is Associated with Excess Mortality: A Register-Based Cohort Study. Thyroid. 2018 May;28(5):566-574. doi: 10.1089/thy.2017.0517.

38. Huang HK, Wang JH, Kao SL. Association of Hypothyroidism With All-Cause Mortality: A Cohort Study in an Older Adult Population. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Sep 1;103(9):3310-3318. doi: 10.1210/jc.2018-00408.

39. Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B. Management of endocrine disease: l-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. Eur J Endocrinol. 2017 Oct;177(4):R199-R217. doi: 10.1530/EJE-17-0321.

40. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Thyroid. 2015 Sep;25(9):979-86. doi: 10.1089/thy.2015.0180.

41. Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J. Treatment with levothyroxin in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. Eur J Intern Med. 2018 Apr;50:65-68. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.010.

42. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):124-7. doi: 10.1210/jc.2004-1306.

43. Birtwhistle R, Morissette K, Dickinson JA, Reynolds DL, Avey MT, et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care. CMAJ. 2019 Nov 18;191(46):E1274-E1280. doi: 10.1503/cmaj.190395.

44. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):581-5; discussion 586-7. doi: 10.1210/jc.2004-1231.

45. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2015 May 5;162(9):641-50. doi: 10.7326/M15-0483.

46. Hennessey JV, Garber JR, Woeber KA, Cobin R, Klein I; AACE Thyroid Scientific Committee; American College of Endocrinology (ACE). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position statement on thyroid dysfunction case finding. Endocr Pract. 2016 Feb;22(2):262-70. doi: 10.4158/EP151038.PS.

47. Roberts L, McCahon D, Johnson O, Haque MS, Parle J, Hobbs FR. Stability of thyroid function in older adults: the Birmingham Elderly Thyroid Study. Br J Gen Pract. 2018 Oct;68(675):e718-e726. doi: 10.3399/bjgp18X698861.

48. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. Endocrine. 2016 Oct;54(1):3-14. doi: 10.1007/s12020-016-1035-1.

49. Taylor J, Williams BO, Frater J, Stott DJ, Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. J Int Med Res. 1994 Sep-Oct;22(5):273-7. doi: 10.1177/030006059402200504.

50. Rajput R, Pathak V. The Effect of Daily versus Weekly Levothyroxine Replacement on Thyroid Function Test in Hypothyroid Patients at a Tertiary Care Centre in Haryana. Eur Thyroid J. 2017 Sep;6(5):250-254. doi: 10.1159/000477348.

51. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.

52. Hays MT. Parenteral thyroxine administration. Thyroid. 2007 Feb;17(2):127-9. doi: 10.1089/thy.2006.0283.

53. Porterfield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). World J Surg. 2008 Jul;32(7):1278-84. doi: 10.1007/s00268-008-9566-0.

54. Pankiv I. Analysis of Subclinical Hyperthyroidism Influence on Parameters of Bone Metabolism. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2021;2(74):101-105. doi: 10.22141/2224-0721.2.74.2016.70946.

55. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.

56. Praw SS, Brent GA. Approach to the Patient With a Suppressed TSH. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Jan 17;108(2):472-482. doi: 10.1210/clinem/dgac635.

57. Tsai K, Leung AM. Subclinical Hyperthyroidism: A Review of the Clinical Literature. Endocr Pract. 2021 Mar;27(3):254-260. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.002.

58. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, et al. Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. Thyroid. 2019 Sep;29(9):1192-1200. doi: 10.1089/thy.2019.0180.

59. Canonico S, Pellino G, Pameggiani D, Sciaudone G, Candilio G, et al. Thyroid surgery in the elderly: a comparative experience of 400 patients from an Italian university hospital. Int Surg. 2014 Sep-Oct;99(5):523-7. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00030.1.

60. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.

Received 04.01.2024
Revised 28.03.2024
Accepted 02.04.2024

Information about authors

Oleksandr Bilookyi, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilookyis@gmail.com, bilookyi.olexandr@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-4190-313X

Valentyna Vasiuk, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the 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

Oleksiy Shupik, Postgraduate Student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: Shupik34@gmail.com; https://orcid.org/0009-0001-9817-293X

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.

Білоокий О.В.[1], Васюк В.Л.[1], Шупік О.А.[2]
[1] Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Порушення функції щитоподібної залози в осіб похилого віку

Резюме. Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) — частий ендокринний розлад у загальній популяції, поширеність якого становить 10–15 %. Цей показник вищий у літніх людей: за оцінками, поширеність тиреоїдних дисфункцій становить 25 % у деяких популяціях. Оскільки пацієнти похилого віку зазвичай мають більше супутніх захворювань, ніж люди молодшого віку, дисфункція ЩЗ може мати синергічний негативний вплив на здоров'я, головним чином через підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Дисфункцію ЩЗ в осіб похилого віку іноді важче діагностувати внаслідок невираженої або навіть безсимптомної клінічної картини, а на інтерпретацію тестів функціонального стану ЩЗ можуть вплинути інші препарати за умов лікування коморбідних станів. Клінічний досвід показує, що літні люди з гіпертиреозом мають менше ознак або симптомів порівняно з молодими пацієнтами з гіпертиреозом. Крім того, в осіб похилого віку з нормальними показниками функції ЩЗ спостерігаються клінічні ознаки гіпотиреозу. Результати досліджень свідчать про те, що може існувати вікова резистентність до дії тиреоїдних гормонів. Експериментальні роботи вказують на пов'язане з віком зниження реакції на екзогенне введення гормонів ЩЗ. Цю стійкість до дії тиреоїдних гормонів пояснюють їх зниженим клітинним транспортом. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що діагностика та лікування захворювань ЩЗ у літніх людей відрізняються від поточних рекомендацій щодо лікування молодих людей із тиреоїдними захворюваннями. Слід зазначити, що вікова резистентність до гормонів ЩЗ відрізняється від вроджених синдромів резистентності до тиреоїдних гормонів. Ця відмінність пояснюється віковими змінами чутливості гіпофіза до гальмування тиреоїдними гормонами за принципом зворотного зв'язку і зниженням реакції ЩЗ на тиреотропний гормон. Сучасні дані свідчать про те, що вікова резистентність до гормонів ЩЗ є адаптивним процесом для подовження тривалості життя. У цій оглядовій статті узагальнені сучасні відомості щодо патофізіології, діагностики та терапевтичного лікування дисфункції ЩЗ у пацієнтів похилого віку.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; явний гіпотиреоз; гіпертиреоз; люди похилого віку; надмірне лікування; скринінг

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1377

Академіку Миколі Дмитровичу Троньку – 80!

28 лютого 2024 року виповнилося 80 років видатному українському вченому, академіку Миколі Дмитровичу Троньку, директору Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, члену-кореспонденту Національної академії наук, академіку Національної академії медичних наук України, лауреату Державної премії України в галузі науки й техніки, повному кавалеру ордена «За заслуги» — людині, яка поєднала унікальний досвід науковця, організатора охорони здоров'я, педагога.

Микола Дмитрович народився в родині військового лікаря на Далекому Сході, де батько після закінчення Харківського медичного інституту був на військовій службі. Після навчання в Київському медичному інституті вступив до аспірантури в Науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин. У 1967–1982 рр. був науковим співробітником, вченим секретарем, заступником директора інституту. Під керівництвом академіка В.П. Комісаренка Микола Дмитрович захистив кандидатську дисертацію, присвячену вивченню механізмів впливу нового синтезованого в інституті препарату на стан надниркових залоз, уражених раком. Згодом була і докторська, присвячена обміну стероїдних гормонів. Із березня 1986 року Микола Дмитрович очолює Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка.

2019 року в Японії академіку М.Д. Троньку урочисто вручили міжнародну меморіальну медаль миру імені доктора Нагаї, який постраждав від атомного апокаліпсису 1945 року в Хіросимі й Нагасакі, а також пам'ятну скульптурну фігуру на честь винагороди. Він став першим українським ученим, удостоєним однієї з найвищих премій Японії в галузі радіаційної медицини. Премія була присуджена за цикл робіт, які поглибили розуміння фундаментальних і прикладних аспектів у галузі радіаційної ендокринології. Авторитет ученого настільки високий, що М.Д. Тронько двічі отримував запрошення виступити з доповідями на конференціях у штаб-квартирі ООН у Нью-Йорку і багатьох країнах світу.

Академік Микола Дмитрович Тронько очолює Асоціацію ендокринологів України, зробив вагомий особистий внесок у становлення і розвиток медичної науки і охорони здоров'я України. Під його керівництвом підготовлено 16 докторів медичних наук і 15 кандидатів медичних наук. Він є членом Європейської та Американської асоціацій з вивчення цукрового діабету, Європейської тиреоїдної асоціації, головою спеціалізованої наукової ради із захисту дисертацій зі спеціальності «Ендокринологія».

Організаційні здібності й енергія керівника гармонійно поєднані у М.Д. Тронька з педагогічним талантом викладача, науковою працею вченого, він упродовж декількох

десятиліть завідує кафедрою ендокринології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Вихованці та послідовники вченого — це фактично всі лікарі-ендокринологи України.

Микола Дмитрович — головний редактор журналу «Ендокринологія», член редакційних колегій багатьох фахових медичних видань, зокрема «Міжнародного ендокринологічного журналу». У його доробку понад 600 наукових публікацій, серед яких статті в провідних світових виданнях, зокрема в журналах Science та Nature.

Поєднуючи в собі талант, розум, інтелігентність, ініціативність, надзвичайну працьовитість, вимогливість, витримку, доброту, різнобічну освіченість, зробивши вагомий внесок у розвиток низки важливих напрямків ендокринології, заснувавши наукову школу, відому далеко за межами України, Микола Дмитрович і сьогодні віддає свою енергію, знання і багатий досвід благородній справі — поверненню здоров'я людині.

Ювілей вченого такого масштабу та різнобічності — знакова подія не лише для науково-медичного загалу та фахової спільноти ендокринологів, але й для усієї вітчизняної науки.

Редакція «Міжнародного ендокринологічного журналу» щиро вітає шановного Миколу Дмитровича зі знаменною датою, зичить йому многая літа та подальших творчих злетів!

International Journal of Endocrinology

Клінічний випадок
Clinical Case

UDC 616.33-002-007.61-06:616.379-008.64]-036-07 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1378

P.M. Lyashuk, R.P. Lyashuk, Yu.F. Marchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Comorbidity of Menetrier's disease and diabetes mellitus. A clinical case

Abstract. *We present a case report describing the diagnosis and management of a patient who presents with a rare diagnosis of Menetrier's disease. This condition poses a diagnostic challenge to clinicians due to its nonspecific clinical presentation and is oftentimes misdiagnosed for more common gastric disorders. Menetrier's disease is characterized by gastric mucosal hypertrophy and subsequent protein loss, resulting in gastric symptoms and widespread edema. While the etiology remains unclear, notable associations have been observed with Helicobacter pylori infection and overexpression of transforming growth factor alpha. The management often involves supportive measures with medical and surgical interventions for refractory cases and when necessary. This report includes a comprehensive review of the literature on the clinical presentation, diagnostic approach, and management of this rare disease. By documenting such cases in the medical literature, we aim to enhance the clinician's ability to recognize and manage this disorder, thereby preventing the development of more severe manifestations such as diabetes mellitus. Menetrier's disease is a rare disorder that should be suspected in patients with upper gastrointestinal complaints and hypertrophied gastric mucosa. With a rather broad differential diagnosis consisting of Zollinger-Ellison syndrome, hypertrophic lymphocytic gastritis, hypertrophic hypersecretory gastropathy, gastric adenocarcinoma, gastric polyps, infections such as histoplasmosis and tuberculosis, autoimmune-like inflammatory conditions such as sarcoidosis, and more commonly, gastrointestinal disease, it is often overlooked in the diagnostic workup. Therefore, it is crucial for clinicians to conduct a thorough evaluation and maintain a high clinical suspicion when there is concurrent H.pylori infection and/or imaging findings suggestive of hypertrophied gastric mucosa to avoid missing this disease.*

Keywords: *Menetrier's disease; diabetes mellitus; clinical case*

Introduction

Menetrier's disease is a rare acquired disorder of the stomach associated with giant rugal folds involving the body and fundus, hypochlorhydria or achlorhydria, excess gastric mucus production, and hypoalbuminemia resulting from gastric mucosal protein loss [1, 2]. Patients with Menetrier's disease generally are men, diagnosed at a mean age of 55 years with progressive and insidious symptoms of abdominal pain, nausea, and vomiting, often with concomitant peripheral edema resulting from severe protein-losing enteropathy [3, 4]. In 1888, Pierre Ménétrier first described the disease that bears his name. Many of the findings he reported then remain accepted features of the disease [5, 6]. The disease is characterized by histologic features of massive foveolar hyperplasia, tortuosity and cystic dilation of glands, smooth muscle hyperplasia, and atrophy of oxyntic gland mucosa, with a marked reduction in the number of parietal and chief cells [7, 8].

Although decreased gastric acid production is frequently associated with this condition, serum gastrin levels remain relatively normal [9].

The clinical description of Menetrier's disease in the current literature largely is limited to case reports and case series, and the today understanding of the etiology and epidemiology of this rare condition is unknown [3, 10, 11].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ляшук Руслана Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua
For correspondence: Ruslana Lyashuk, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua
Full list of authors' information is available at the end of the article.

The differential diagnosis for a clinical presentation consistent with Menetrier's disease includes signet ring cell carcinoma, lymphoma, sarcoidosis, and linitis plastica, but all of these can be excluded by clinicopathologic correlation. In 1993, H.C. Wolfsen et al. [12] reported the pathologic features of 23 cases of Menetrier's disease diagnosed at Mayo Clinic. Since this time, very few publications have addressed the etiology or outcomes of this disease, with a lack of data about the demographic characteristics or long-term follow-up evaluation of patients with Menetrier's disease. Currently, there have been less than 1,000 reported cases of this disease [1].

Its etiology is not known, although several childhood cases have been associated with cytomegalovirus, which has been characterized by an abrupt onset of symptoms, spontaneous and complete resolution, and evidence of acute and convalescent titers for cytomegalovirus [13].

The clinical presentation is often nonspecific and can resemble signs and symptoms of gastritis. However, the protein loss can cause widespread edema, providing a clearer picture of Menetrier's disease. A detrimental complication of Menetrier's disease is the evolution to gastric adenocarcinoma. Because of the rarity of the disease and the often vague clinical presentation, it is important for clinicians to conduct a comprehensive diagnostic workup to prevent further harm to the patient.

Clinical case

Patient D., 42 years old, complained about gnawing pains in the epigastric area that become stronger after eating, nausea, sometimes vomiting after eating, weight loss. He considered himself sick for 8 years. Almost annually, he was treated on both outpatient and in-patient basis in a district hospital for chronic gastritis with temporary improvements. Diabetes mellitus was diagnosed 2 years ago. The patient had a regular physique, height of 170 cm, body weight of 64 kg. The skin and visible mucous membranes were pale pink. Peripheral lymph nodes were not enlarged. The tongue was wet, with a slight white coating. Abdomen of the correct configuration, soft, moderately painful during palpation in the epigastric area. Blood pressure was 130/80 mm Hg.

Laboratory data. There were revealed: hypoalbuminemia — 28 g/l (normal 36.0–52.0), glucosuria — 5.2 mmol/l, hyperglycemia — 8.0–12.3 mmol/l, glycated hemoglobin 6.5 % (normal is up to 6.0 %), blood C-peptide — 3.2 ng/ml (normal 0.5–3.2 ng/ml). These results indicate the presence of type 2 diabetes mellitus.

Instrumental data. X-ray of the stomach with double contrast: accumulation of thick tortuous folds protruding into the lumen of the stomach (filling defects of irregular shape). CT scan of the abdominal cavity: diffuse thickening of the gastric walls without signs of lymphadenopathy. Esophagoscopy: the folds of the gastric mucosa are thickened mainly in the body of the organ, resembling cerebral convolutions. Biopsy microscopy: hyperplasia of surface mucous cells and glandular atrophy (reduction in the number of parietal and chief cells), cystic dilatation of gastric pits.

Clinical diagnosis: Menetrier's disease, type 2 diabetes mellitus, mild form.

Since infection is considered as the main etiological factor of Menetrier's disease [3], it can presumably be common to the development of DM, because viral infections can be among factors provoking its occurrence in case of genetic predisposition [9].

The optimal method for treatment of Menetrier's disease is not defined. Surgery (gastric resection) is indicated for gastric bleeding. The use of cetuximab, which blocks the activity of transforming growth factor alpha whose production is increased in patients, gives encouraging results [10]. The patient is prescribed symptomatic drugs, metformin 500 mg after dinner. Since Menetrier's disease refers to precancerous diseases, observation by a family doctor, an esophagoscopist and an endocrinologist is recommended.

Discussion

Menetrier's disease is a rare gastric disorder that causes enlargement of gastric mucus-secreting cells with subsequent atrophy of the acid-secreting glands. It is not well-documented, with less than 1,000 cases currently reported in the literature [1]. The disease tends to affect males slightly more often than females and typically presents between 30 and 60 years with an average age of 55 [2].

The clinical presentation of Menetrier's disease is often nonspecific and can be misdiagnosed as other more common abdominal diseases and disorders. Most individuals present with upper abdominal pain with and typically without nausea and vomiting. Often, the patients note early satiety, most likely attributed to the increased gastric surface area. The protein loss, specifically albumin, causes a state of fluid extravasation in peripheral tissues, leading to edema, most prominent in the lower extremities. Patients can also present with gastrointestinal bleeding [14]. There have been few reports of Menetrier's presenting with intussusception, causing small bowel obstruction [15]. Although the disease is rarer in children, the presentation in this population often follows a transient viral illness [16].

The diagnostic workup for Menetrier's disease often begins with a physical examination, medical history assessment, and basic laboratory tests such as complete blood count and comprehensive metabolic panel.

Imaging studies can be of many types, including a radiological swallow with either barium or water-soluble contrast, allowing the radiologist to visualize the gastrointestinal tract and detect any abnormalities in size and shape. An esophagogastroduodenoscopy is widely used in gastrointestinal practice to grasp a better and more direct view of the gastrointestinal lining in both the esophagus and the stomach. CT scans and magnetic resonance imaging can be used to evaluate gastric wall thickness as well as detect any associated complications that can arise with Menetrier's such as gastric ulcers and even gastric carcinoma. These images can also identify lymphadenopathy, which can be a nonspecific finding or an early indication of carcinoma development.

Biopsies are also taken with esophagogastroduodenoscopy, allowing the pathologist to examine the tissue under the microscope, aiding in the diagnosis.

The management of Menetrier's disease is largely supportive with a focus on nutritional replenishment. Patients are advised to follow a high-protein diet with frequent electrolyte monitoring and supplementation as needed. In patients whose disease is refractory to medical management or in patients with a risk of clinical deterioration, surgical intervention is utilized. If the disease is localized to the antrum, partial gastric resection can be done; however, if it is widespread, total gastrectomy is performed. Surgical intervention also reduces the risk of gastric cancer development.

Menetrier's disease is a chronic condition with rare spontaneous regression and remission. Patient response to symptomatic and supportive treatment varies. Although this risk is low, frequent monitoring with annual endoscopies and biopsies is recommended. Unfortunately, there is no known cure for Menetrier's disease, underscoring the importance of close patient follow-up to monitor the disease and prevent complications.

Conclusions

Menetrier's disease (hyperplastic gastropathy) is a rare illness of stomach, belonging to the group of precancerous diseases. It should be suspected in patients with upper gastrointestinal complaints and hypertrophied gastric mucosa. With a rather broad differential diagnosis consisting of Zollinger-Ellison syndrome, hypertrophic lymphocytic gastritis, hypertrophic hypersecretory gastropathy, gastric adenocarcinoma, gastric polyps, infections such as histoplasmosis and tuberculosis, autoimmune-like inflammatory conditions such as sarcoidosis, and more commonly, gastrointestinal disease, it is often overlooked in the diagnostic workup. Consequently, such patients belong to the group of systematic dispensary (X-ray laboratory) observation. The combination with diabetes worsens the prognosis of this pathology.

References

1. *Hassan I.H., Soliman M., Shirazi-Nejad A.R. Ménétrier's Disease and Its Atypical Presentation in Four Siblings. Cureus. 2022 Oct 27. 14(10). e30759. doi: 10.7759/cureus.30759.*
2. *Wang H.H., Zhao C.C., Wang X.L., Cheng Z.N., Xie Z.Y. Menetrier's disease and differential diagnosis: A case report. World J. Clin. Cases. 2021 Aug 16. 9(23). 6943-6949. doi: 10.12998/wjcc.v9.i23.6943.*
3. *Almazar A.E., Penfield J.D., Saito Y.A., Talley N.J. Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021 Apr. 19(4). 707-712. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.017.*
4. *Barbati F., Marrani E., Indolfi G., Lionetti P., Trapani S. Menetrier disease and Cytomegalovirus infection in paediatric age: report of three cases and a review of the literature. Eur. J. Pediatr. 2021 Mar. 180(3). 679-688. doi: 10.1007/s00431-020-03782-6.*
5. *Menetrier P. Des polyadenomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. Arch. Physiol. Norm. Pathol. 1888. 1. 32-55. 236-62.*
6. *Rich A., Toro T.Z., Tanksley J., Fiske W.H., Lind C.D. et al. Distinguishing Ménétrier's disease from its mimics. Gut. 2010 Dec. 59(12). 1617-24. doi: 10.1136/gut.2010.220061.*
7. *Coffey R.J. Jr, Tanksley J. Pierre Ménétrier and his disease. Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2012. 123. 126-33; discussion 133-4.*
8. *Pepa P., Uehara T., Wonaga A., Redondo A., Avagnina A. et al. A diagnostic and therapeutic challenge. Medicina (B. Aires). 2021. 81(3). 470-473.*
9. *Kmiecik M., Walczak A., Samborski P., Paszkowski J., Dobrowolska A. et al. Upper gastrointestinal bleeding as an unusual manifestation of localized Ménétrier's disease with an underlying lipoma: A case report. World J. Gastrointest. Endosc. 2023 Jan 16. 15(1). 10-18. doi: 10.4253/wjge.v15.i1.10.*
10. *Lagerstedt E., Spillmann T., Airas N., Solano-Gallego L., Kilpinen S. Ménétrier-like disease in a Pointer with concurrent granulomatous gastritis, helicobacteriosis and leishmaniosis: a case report. BMC Vet. Res. 2021 Mar 2. 17(1). 98. doi: 10.1186/s12917-021-02802-3.*
11. *Nunes G., Barosa R., Patita M., Pinto-Marques P., Gonçalves D. et al. Ménétrier's disease: a case of successful treatment using long-acting octreotide. Acta Gastroenterol. Belg. 2019 Jul-Sep. 82(3). 429-432.*
12. *Wolfsen H.C., Carpenter H.A., Talley N.J. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? Gastroenterology. 1993 May. 104(5). 1310-9. doi: 10.1016/0016-5085(93)90339-e.*
13. *Yoo Y., Lee Y., Lee Y.M., Choe Y.H. Co-Infection with Cytomegalovirus and Helicobacter pylori in a Child with-Ménétrier's Disease. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2013 Jun. 16(2). 123-6. doi: 10.5223/pghn.2013.16.2.123.*
14. *Xiong L.S., Gong Y.Y. Natural history of adult-onset Ménétrier's disease: Report of a case with 9-year follow-up. Exp. Ther. Med. 2016 Jun. 11(6). 2462-2466. doi: 10.3892/etm.2016.3181.*
15. *Di Nardo G., Oliva S., Aloi M., Ferrari F., Frediani S. et al. A pediatric non-protein losing Menetrier's disease successfully treated with octreotide long acting release. World J. Gastroenterol. 2012 Jun 7. 18(21). 2727-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i21.2727.*
16. *Fernández Caamaño B., Ramos Boluda E., Martínez-Ojinaga Nodal E., Molina Arias M., Sarría Osés J., Prieto Bozano G. Ménétrieŕs disease associated with cytomegalovirus infection. An. Pediatr. (Barcelona). 2015 Jan. 82(1). e113-6 (in Spanish). doi: 10.1016/j.anpedi.2014.02.019.*

Received 24.10.2023
Revised 29.12.2023
Accepted 11.01.2024

Information about authors

Petro Lyashuk, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: office@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-6121-6716

Ruslana Lyashuk, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-7228-678X

Yuliya Marchuk, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: marchuk.yuliyaa@gmail.com; phone: +380(50)9296277; http://orcid.org/0000-0002-3702-1994

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.

Ляшук П.М., Ляшук Р.П., Марчук Ю.Ф.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Коморбідність хвороби Менетріє і цукрового діабету. Клінічний випадок

Резюме. Представлено опис діагностики та лікування пацієнта з рідкісною хворобою Менетріє. Цей стан є діагностичною проблемою для клініцистів через неспецифічні клінічні прояви, його часто помилково приймають за більш поширені розлади шлунка. Хвороба Менетріє характеризується гіпертрофією слизової оболонки шлунка та подальшою втратою білка, що призводить до появи симптомів з боку шлунково-кишкового тракту і генералізованого набряку. Хоча етіологія хвороби залишається нез'ясованою, помітний зв'язок з інфекцією *Helicobacter pylori* і надмірною експресією трансформуючого фактора росту альфа. Лікування часто включає підтримуючі заходи з медичними й хірургічними втручаннями в рефрактерних випадках та за необхідності. У статті наведений огляд літератури щодо клінічних проявів, діагностичних підходів та лікування цього рідкісного захворювання. Документуючи такі випадки в медичній літературі, ми прагнемо покращити здатність клініциста розпізнавати та контролювати цей розлад, запобігаючи розвитку більш серйозних проявів, зокрема цукрового діабету. Хвороба Менетріє є рідкісним захворюванням, яке слід запідозрити в пацієнтів зі скаргами на розлади шлунково-кишкового тракту та при гіпертрофованій слизовій оболонці шлунка. Диференційну діагностику слід проводити із синдромом Золлінгера —Еллісона, гіпертрофічним лімфоцитарним гастритом, гіпертрофічною гіперсекреторною гастропатією, аденокарциномою шлунка, поліпами шлунка, інфекціями (гістоплазмоз і туберкульоз), автоімунними запальними станами (саркоїдоз). Тому для клініцистів украй важливо ретельно обстежити пацієнта за умов супутньої інфекції, що вказує на гіпертрофовану слизову оболонку шлунка, щоб не пропустити це захворювання. Такі хворі належать до групи систематичного диспансерного спостереження. Поєднання з цукровим діабетом погіршує прогноз цієї патології.

Ключові слова: хвороба Менетріє; цукровий діабет; клінічний випадок

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

ЛІКУВАННЯ ХРАПУ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.

АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

AKCIMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ