



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20,
№ 3,
2024

www.mif-ua.com

D₃екрістол®НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ№1
У 2022 РОЦІ

НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

*Згідно з даними Sale out системи дослідження «PharmIntelligence» бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС-3 рівня А1С-С02: колекальциферол та деривати добавки (Секрета моноамінів та вітамінотранспортних речовин) за періодом 2022 року.

**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлено в аптечних мережах України.

Certificate of Free Sale Декрістол® D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.

Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО, Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь-яка, звернувши увагу! Вільна детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату порошкової форми) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання: Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D₃ у дітей, підлітків та дорослих з вичерпаним запасом цього вітаміну. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, наявність у розділі «Склад». Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому: частота побічних реакцій невідомо, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія випуску: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA118957/01/01, клас МОЗ України № 2034.

Виробник: mib GmbH Arzneimittel, Німеччина
www.dekristol.com.ua
Представники в Україні: ТОВ «МБЕ Україна», 01021, м. Київ, Кловський увіт, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

20000 MO

Декрістол® 20 000 МО. Круглі прозорі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь-яка, звернувши увагу! Вільна детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мкг, що відповідає 20 000 МО вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічного підтвердженого дефіциту вітаміну D₃ у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D₃ або з високим ризиком нестачі вітаміну D₃. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперфосфатемія. Ниркова недостатність. Сиротка. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D₃. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому: Нечіткість зору, 11000 до < 11100; гіперкальціємія та гіпернатріємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA117901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р., № 60. Категорія випуску: За рецептом.

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

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 20, № 3, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 3, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 23.05.2024 р., протокол № 9

Реєстрація: Ідентифікатор медіа R30-04748. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,7
Тираж 3000 прим. Зам. 2024-iej-139.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу»)
Тел.: +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна
(Івано-Франківськ, 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)	Резніков О.Г. (Київ, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Сергієнко О.О. (Львів, Україна)
Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)
Власенко М.В. (Вінниця, Україна)	Соколова Л.К. (Київ, Україна)
Геруш І.В. (Чернівці, Україна)	Тронько М.Д. (Київ, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Караченцев Ю.І. (Харків, Україна)	Prof. Vidmantas Alekna (Вільнюс, Литва)
Кирилук М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Czupryniak Leszek (Варшава, Польща)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Holick Michael (Бостон, США)
Коваль С.М. (Харків, Україна)	Prof. Mascarenhas Mário Rui G. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota Maria F.A. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas Nikolaos (Александруполіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė Lina (Каунас, Литва)
Лучицький Є.В. (Київ, Україна)	Prof. Standl Eberhard (Мюнхен, Німеччина)
Маньковський Б.М. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Yki-Järvinen Hannele (Гельсінкі, Фінляндія)
Мітченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)
Паламарчук В.О. (Київ, Україна)	
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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

© Буковинський державний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 20, № 3, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of disserta-
tions 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 Insti-
tution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine» (23.05.2024, Protocol № 9)*

*Registration: Media identifier R30-04748. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No.1718
dated 23.05.2024.*

In Ukrainian and English

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,7
Circulation 3000. Order 2024-iej-139.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Editorial board of the International Journal of Endocrinology)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, 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)

Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Vlasenko M.V.
(Vinnytsia, Ukraine)

Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)

Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Palamarchuk V.O.
(Kyiv, Ukraine)

Pasyechko N.V.
(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)

Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)
Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania)

Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.
(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas M.
(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.
(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.
(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

*Бакалюк Т.Г., Макаrchук Н.Р., Стельмах Г.О.,
Паньків В.І., Камишина І.І.*
Прогнозування ефективності реабілітації
в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу
та діабетичною полінейропатією 6

Пашковська Н.В., Царик І.О.
Латентний автоімунний діабет дорослих:
сучасні дані (огляд літератури
та результати власних досліджень) 15

*Федоров С.В., Дідушко О.М., Нищук-Олійник Н.Б.,
Позур Н.З., Белінський М.В., Геращенко А.С.*
Удосконалення терапії ішемічної
хвороби серця та цукрового діабету:
вплив на біомаркери
і клінічні результати 25

*Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Кондратюк М.О.,
Фармага М.Л., Лещук Я.Л., Федяєва С.І.,
Лещук Є.С., Кіхтяк Т.А.*
Зміни мікробіоти кишечника та нові маркери,
пов'язані зі стеатозом печінки,
у пацієнтів з ожирінням 31

Дейнеко І.В.
Вплив регіонарного метастазування
на прогноз лікування хворих зі злоякісними
пухлинами щитоподібної залози 37

*Сорокман Т.В., Комшук Т.С.,
Сокольник І.С., Молдован П.М.*
Зв'язок між синдромом
полікістозних яєчників у дівчат-підлітків
та рівнем вітаміну D 45

*T.H. Bakaliuk, N.R. Makarchuk, H.O. Stelmakh,
V.I. Pankiv, I.I. Kamyshna*
Predicting the efficacy of rehabilitation
in patients with type 2 diabetes
and diabetic polyneuropathy 6

N.V. Pashkovska, I.O. Tsaryk
Latent autoimmune diabetes in adults:
current data (review of literature
and own data) 15

*S.V. Fedorov, O.M. Didushko, N.B. Nyshchuk-Oliinyk,
N.Z. Pozur, M.V. Bielinskyi, A.S. Herashchenko*
Enhanced therapy for coronary
artery disease and diabetes mellitus:
impact on biomarkers
and clinical outcomes 25

*Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak, M.O. Kondratyuk,
M.L. Farmaha, Ya.L. Leshchuk, S.I. Fediaieva,
Ye.S. Leshchuk, T.A. Kikhtiak*
Gut microbiota changes and novel markers
associated with liver steatosis
in obese patients 31

I.V. Deineko
Impact of regional metastases
on prognosis of patients
with thyroid carcinoma 37

*T.V. Sorokman, T.S. Komshuk,
I.S. Sokolnyk, P.M. Moldovan*
Association between polycystic
ovary syndrome in adolescent girls
and vitamin D levels 45

Радченко О.М., Комариця О.Й., Боровець М.О.,
Івасівка Р.С., Гута Р.Р.

Прозапальні інтерлейкіни-2, -6
і фактор некрозу пухлини альфа
в пацієнтів з артеріальною гіпертензією
та цукровим діабетом залежно
від наявності метаболічно-асоційованого
стеатозу печінки 52

O.M. Radchenko, O.J. Komarytsia, M.O. Borovets,
R.S. Ivasivka, R.R. Guta

Proinflammatory interleukins 2, 6
and tumor necrosis factor alpha
in patients with hypertension
and diabetes mellitus depending
on the presence of metabolic-associated
liver steatosis 52

Практикуючому
ендокринологу

Чистик Т.

Цукровий діабет 2-го типу,
метаболічний синдром,
інсулінорезистентність:
тактика сімейного лікаря 56

T. Chistyuk

Type 2 diabetes,
metabolic syndrome,
insulin resistance:
tactics of a family doctor 56

Чистик Т.

Тонкощі лікування вузлового зоба
на тлі субклінічних
тиреоїдних дисфункцій 61

T. Chistyuk

Intricacies of treating nodular goiter against
the background of subclinical
thyroid dysfunctions 61

Огляд

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

Патогенетична основа лікування
метформіном ендотеліальної дисфункції
у пацієнтів з цукровим діабетом
(огляд літератури та власних даних) 65

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

Pathogenetic basis of treating
endothelial dysfunction with metformin
in patients with diabetes
(literature review and own data) 65

Сергієнко О.О., Сегін В.Б.,
Кузнець В.О., Сергієнко В.О.

Мелатонін і артеріальний тиск:
нарративний огляд 79

O.O. Serhiyenko, V.B. Sehin,
V.O. Kuznets, V.O. Serhiyenko

Melatonin and blood pressure:
a narrative review 79

Review

UDC 616.7-006-073

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1383>

T.H. Bakaliuk¹, N.R. Makarchuk¹, H.O. Stelmakh¹, V.I. Pankiv², I.I. Kamyshna¹
¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Predicting the efficacy of rehabilitation in patients with type 2 diabetes and diabetic polyneuropathy

Abstract. Background. Predicting the effectiveness of rehabilitation in patients with diabetic polyneuropathy (DPN) and type 2 diabetes mellitus is of great importance in modern clinical practice. Given the prevalence of diabetes and its complications, including DPN, the development of predictive models will allow for personalized treatment approaches, optimization of rehabilitation programs, and improvement in the quality of life for patients. Integrating state-of-the-art data analysis methods and molecular-biological approaches into predictive models will contribute to the development of innovative rehabilitation strategies and improve treatment outcomes in this important patient population. The purpose of the study was to propose a multifactorial regression mathematical model for predicting the effectiveness of diabetic polyneuropathy rehabilitation. **Materials and methods.** Niney-five patients with type 2 diabetes and DPN were examined to construct a predictive model of rehabilitation effectiveness using multiple regression analysis. The quality of the model was evaluated using the Nagelkerke criterion (R^2). **Results.** The analysis revealed several significant associations between various factors and the effectiveness of rehabilitation in DPN patients. Specifically, an increase in age was associated with a predicted decrease in rehabilitation effectiveness by 0.103. Moreover, each increase in the duration of diabetes mellitus was associated with an expected decrease in rehabilitation effectiveness, ranging from 1.341 to 3.732 depending on the duration range. Similarly, changes in tobacco smoking, employment status, body mass index, glycated hemoglobin levels, mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression, sensory sensitivities, DN4 scores, and lipid profile were all significantly associated with variations in rehabilitation effectiveness. The regression model demonstrated high explanatory power, with an observed correlation coefficient (r_{xy}) of 0.997, indicating a strong functional relationship. Furthermore, the model was statistically significant ($p < 0.001$), suggesting that the identified predictors collectively explain 99.5 % of the observed variance in rehabilitation effectiveness. These findings underscore the importance of considering multiple factors when predicting rehabilitation outcomes in DPN patients and highlight the potential utility of the developed model in clinical practice. **Conclusions.** The proposed mathematical model for predicting the effectiveness of rehabilitation in type 2 diabetes patients with DPN demonstrates high acceptability, quality, and effectiveness. The application of this model, considering 99.5 % of DPN factors, will enhance the accuracy and timeliness of rehabilitation, improve treatment outcomes, facilitate regular monitoring of patients at high risk of complications, promote the development of informational leaflets and adapted programs for DPN prevention in type 2 diabetes patients, and facilitate the creation of relevant medical calculators and informational systems.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; rehabilitation; physical therapy; prognosis

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

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

Для кореспонденції: Камішна 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) 431-30-68

For correspondence: Iryna Kamyshna, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli sq., 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: Kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; phone: +380 (95) 431-30-68

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

Introduction

Diabetic polyneuropathy (DPN) is a common complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) that significantly impacts patients' quality of life and functional abilities [1, 2]. Effective rehabilitation plays a crucial role in managing DPN and mitigating its adverse effects. However, predicting the effectiveness of rehabilitation (EOR) in DPN patients remains a challenge due to the multifactorial nature of the condition and individual variability in treatment response [3, 4].

In recent years, there has been growing interest in developing predictive models to anticipate rehabilitation outcomes [5, 6]. These models aim to identify the factors associated with rehabilitation effectiveness and provide healthcare professionals with valuable insights for personalized treatment planning and intervention strategies.

In this article, we focus on predicting the effectiveness of rehabilitation in patients with diabetic polyneuropathy and T2DM. We present a comprehensive analysis of various factors influencing rehabilitation outcomes, ranging from demographic and clinical variables to lifestyle factors and sensory sensitivities. By examining these factors collectively, we aim to develop a predictive model that can enhance the precision and timeliness of rehabilitation interventions in DPN patients. Through this study, we seek to contribute to the advancement of personalized medicine in diabetes care by providing clinicians with a valuable tool for optimizing rehabilitation strategies and improving patient outcomes.

Some studies [7] have proposed multifactorial regression models for the development of neurological complications of hypothyroidism.

Reducing the consequences of diabetes mellitus and decreasing the number of associated pathologies related to it is possible through the design of information-diagnostic systems for assessing and predicting the effectiveness of rehabilitation of DPN in patients with T2DM. The model includes diagnostic and prognostic evaluation. Therefore, a timely identification of existing factors affecting the effectiveness of DPN rehabilitation in patients with T2DM is a prospective task for their utilization in modifying real clinical practice.

The aim of the study was to propose a multifactorial regression mathematical model for predicting the effectiveness of diabetic polyneuropathy rehabilitation.

Materials and methods

To develop a mathematical model, 95 patients with T2DM were examined: 30 (31.58 %) with low DPN index, 34 (35.79 %) — with medium, and 31 (32.63 %) people with high DPN index. The data collected were used to construct a multifactorial regression model for predicting the development of diabetic foot ulcers.

The study was conducted after approval by the Ethics Committee in accordance with the fundamental principles of the WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964–2008) and international ethical and scientific standards for good clinical practice (1996). All patients provided informed consent to participate in the study. The diagnosis of T2DM was

established in accordance with the Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary (Specialized) Medical Care — Type 2 Diabetes Mellitus (Order of the Ministry of Health No. 1118 dated December 21, 2012).

The lipid profile of the blood was assessed based on the levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), and triglycerides (TG). Various methods were used: for TC — the Ilk method with Filiclit-Diagnostics reagents, for HDL — reagents from ELITech diagnostics.

Sensitivity assessment was conducted using different methods: vibration sensitivity was measured with a 128 Hz tuning fork, temperature sensitivity was tested using the Tip-therm cylinder, and tactile sensitivity was assessed using a 5.07 caliper monofilament. Pain sensitivity was evaluated using a blunted needle.

The presence of neuropathic pain was determined with the DN4 questionnaire, which consisted of two sets of questions: the first is related to sensory symptoms, and the second set — to the clinical examination by a physician.

Quality of life assessment was performed using the EQ-5D-3L questionnaire, which included six items evaluating mobility, self-care, daily activities, pain, discomfort, and emotional instability [8–12].

Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) was used for the analysis. Quantitative variables following non-normal distribution were described using median (Me) and lower and upper quartiles (Q_1 – Q_3). Categorical data were described with absolute and relative frequencies. Mann-Whitney U test was used to compare two groups on a quantitative variable whose distribution differed from the normal distribution. The direction and strength of the association between two quantitative indicators were estimated using Spearman's correlation coefficient. The prognostic model characterizing the dependence of a quantitative variable on predictors was developed using ordinary least squares linear regression. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

We performed a correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and age (Table 1).

A weak positive association between age and effectiveness of rehabilitation (score) was estimated (Table 2). Observed dependence is described by a linear regression equation:

$$Y_{Age} = 0.299 \times X_{EOR(score)} + 45.312.$$

According to the Nagelkerke coefficient of determination R^2 of the resulting model, 7.9 % of the observed variance of age were explained (Fig. 1).

Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) was performed depending on age (Table 3).

In accordance with Table 3, when comparing the effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on age ($p = 0.003$) (applied method: the Kruskal-Wallis test).

We performed a correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and duration of diabetes mellitus (Table 4).

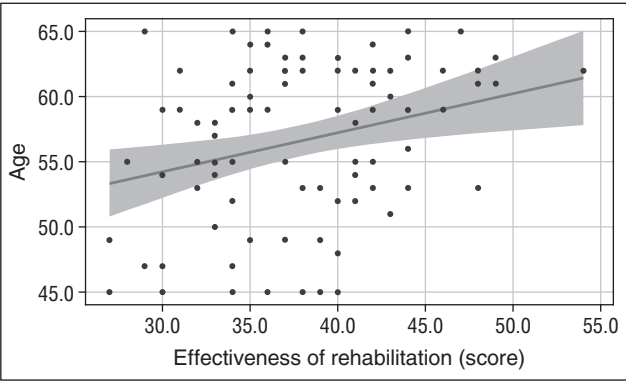


Figure 1. Regression line characterizing the dependence of age on the effectiveness of rehabilitation (score)

A weak positive correlation between duration of T2DM and a decrease in the effectiveness of rehabilitation (score) was found. Observed dependence is described by a linear regression equation:

$$Y_{T2DM} = 0.148 \times X_{EOR(score)} + 3.681.$$

According to the coefficient of determination R^2 of the resulting model, 5.7 % of the observed variance of T2DM were explained (Fig. 2).

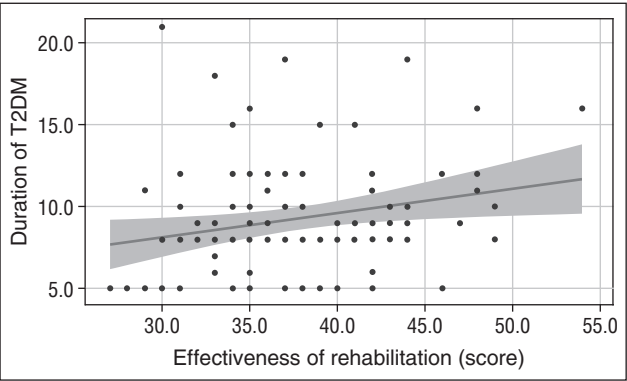


Figure 2. Regression line characterizing the dependence of duration of T2DM on the effectiveness of rehabilitation (score)

Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) was performed depending on duration of T2DM (Table 5).

According to Table 5, when comparing the effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on duration of T2DM ($p = 0.042$) (applied method: the Kruskal-Wallis test).

Correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and diabetic polyneuropathy was performed (Table 6).

Table 1. Descriptive statistics for quantitative variables

Variables	Me/M ± SD	95% CI, Q ₁ -Q ₃	Min	Max
Age, years	59.00	53.00–62.00	45.00	65.00
Duration of diabetes, years	9.00	8.00–10.50	5.00	21.00
BMI, kg/m ²	32.60 ± 3.46	31.90–33.31	26.10	39.85
HbA1c, %	9.30	8.30–11.70	6.00	17.00
DN4 (score)	5.00	3.00–5.00	2.00	8.00
TC, mM/l	7.30	6.09–7.90	4.99	8.86
LDL, mM/l	4.97	4.11–6.10	2.15	7.93
HDL, mM/l	1.07	0.98–1.16	0.36	1.37
TG, mM/l	2.12	1.90–2.80	1.70	4.50

Table 2. Correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and age

Variable	Correlation characteristics		
	P	Strength of the association	p
Effectiveness of rehabilitation (score) — age	0.256	Weak	0.012*

Note: here and in Tables 3–9: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Table 3. Effectiveness of rehabilitation (score) depending on age categories

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Age	40–49	35.00	30.00–39.00	17	0.003* $p_{60-65-40-49} = 0.004$ $p_{60-65-50-59} = 0.025$
	50–59	35.50	33.00–41.00	42	
	60–65	40.00	36.00–44.00	36	

Table 4. Correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and duration of diabetes mellitus

Variable	Correlation characteristics		
	p	Strength of the association on Chaddock scale	p
Effectiveness of rehabilitation (score) — duration of diabetes	0.271	Weak	0.008*

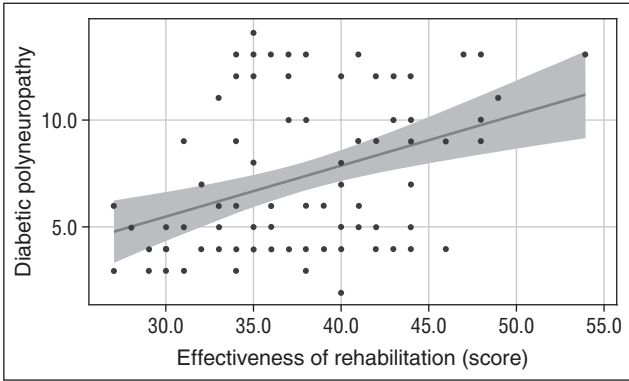


Figure 3. Regression line characterizing the dependence of diabetic polyneuropathy on the effectiveness of rehabilitation (score)

Observed dependence of diabetic polyneuropathy on the effectiveness of rehabilitation (score) is described by a linear regression equation:

$$Y_{DPN} = 0.235 \times X_{EOR(score)} - 1.523.$$

According to the coefficient of determination R² of the resulting model, 14.5 % of the observed variance of diabetic polyneuropathy were explained (Fig. 3).

We performed analysis of effectiveness of rehabilitation (score) depending on duration of diabetic polyneuropathy (Table 7).

According to Table 7, when comparing the effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on duration of diabetic polyneuropathy (p = 0.001) (applied method: the Kruskal-Wallis test).

Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) was performed depending on gender (Table 8).

According to Table 8, when comparing the effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on gender (p = 0.011) (applied method: Welch’s t-test).

The dependence of effectiveness of rehabilitation (score) on quantitative variables was estimated using multiple linear regression (Table 9).

The observed association of effectiveness of rehabilitation (score) with age, duration of diabetes mellitus, duration of diabetic polyneuropathy (years), tobacco smoking, employment, body mass index, HbA1c, mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression, vibration sensitivity, temperature sensitivity, pain sensitivity, tactile sensitivity, DN4 score, TC, LDL, HDL, TG level is presented by a linear regression equation:

$$Y_{EOR(score)} = 9.913 + 0.103X_{age_{>1}} + 1.341X_{3-5} + 2.221X_{6-10} + 3.372X_{11-15} + 3.732X_{16-20} + 0.897X_{4-6} + 1.660X_{7-9} + 2.920X_{10-20} + 4.748X_{Quit\ smoking} + 9.817X_{yes} + 0.841X_{no} + 1.040X_{31-40} + 0.751X_{7-8} + 1.784X_{9-10} + 2.617X_{11-13} + 1.862X_{14-20} + 0.958X_{SP} + 0.922X_{SP} + 1.185X_{SP} + 0.996X_{Mod.} + 2.015X_{Extr.} + 0.990X_{Mod.} + 2.015X_{Extr.} + 1.152X_{Normal} + 0.546X_{Normal} + 1.047X_{Normal} + 1.221X_{Normal} + 0.836X_3 + 1.712X_{4-5} + 2.942X_{6-7} + 4.321X_{8-10} + 1.515X_{5.3-6.1} + 2.694X_{>6.2} + 1.081X_{3.4-4.0} + 2.038X_{4.1-4.8} + 3.262X_{\geq 4.9} + 0.954X_{< 1.03} + 0.623X_{TG\ level}$$

where X₃₋₅ — duration of T2DM (0 if 1–2, 1 if 3–5), X₆₋₁₀ — duration of T2DM (0 if 1–2, 1 if 6–10), X₁₁₋₁₅ — duration of T2DM (0 if 1–2, 1 if 11–15), X₁₆₋₂₀ — duration of T2DM (0 if 1–2, 1 if 16–20), X₄₋₆ — duration of DPN (0 if 2–3, 1 if 4–6), X₇₋₉ — duration of DPN (0 if 2–3, 1 if 7–9), X₁₀₋₂₀ — duration of DPN (0 if 2–3, 1 if 10–20), X_{Quit smoking} — tobacco smoking (0 if no, 1 if quit smoking), X_{yes} — tobacco

Table 5. Effectiveness of rehabilitation (score) depending on duration of T2DM

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Duration of T2DM	1–2	35.00	30.00–39.00	17	0.042*
	3–5	38.00	34.00–41.75	54	
	6–10	37.50	34.75–42.00	16	
	11–15	44.00	36.00–48.00	7	
	16–20	30.00	30.00–30.00	1	

Table 6. Correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and diabetic polyneuropathy

Variable	Correlation characteristics		
	p	Strength of the association on Chaddock scale	p
Effectiveness of rehabilitation (score) — DPN	0.361	Moderate	< 0.001*

Table 7. Effectiveness of rehabilitation (score) depending on duration of DPN

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Duration of DPN	2–3	31.00	29.50–36.00	7	0.001* p _{10-20 – 2-3} = 0.006 p _{10-20 – 4-6} = 0.009
	4–6	36.00	33.00–40.00	44	
	7–9	40.00	34.00–44.00	13	
	10–20	40.00	36.50–44.00	31	

Table 8. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) depending on gender

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		M ± SD	95% CI	n	
Gender	Men	38.98 ± 6.08	37.37–40.60	57	0.011*
	Women	36.13 ± 4.55	34.64–37.63	38	

Table 9. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) depending on quantitative variables

Variable		B	Std error	t	p
Intercept		9.913	1.366	7.257	< 0.001*
Age		0.103	0.019	5.329	< 0.001*
Duration of T2DM, years	3–5	1.341	0.305	4.397	< 0.001*
	6–10	2.221	0.301	7.371	< 0.001*
	11–15	3.372	0.338	9.989	< 0.001*
	16–20	3.732	0.788	4.735	< 0.001*
Duration of DPN, years	4–6	0.897	0.337	2.660	0.010*
	7–9	1.660	0.368	4.508	< 0.001*
	10–20	2.920	0.357	8.176	< 0.001*
Tobacco smoking	Quit	4.748	0.224	21.239	< 0.001*
	Yes	9.817	0.189	51.893	< 0.001*
Employment: no		0.841	0.182	4.616	< 0.001*
BMI: 31–40		1.040	0.175	5.933	< 0.001*
HbA1c	7–8	0.751	0.582	1.291	0.202
	9–10	1.784	0.593	3.010	0.004*
	11–13	2.617	0.594	4.406	< 0.001*
	14–20	1.862	0.633	2.942	0.005*
Mobility: some problems (SP)		0.958	0.183	5.221	< 0.001*
Self-care: some problems		0.922	0.243	3.796	< 0.001*
Usual activities: some problems		1.185	0.167	7.099	< 0.001*
Pain/discomfort	Moderate	0.996	0.319	3.120	0.003*
	Extreme	2.015	0.225	8.959	< 0.001*
Anxiety/depression	Moderate	0.990	0.338	2.930	0.005*
	Extreme	2.015	0.225	8.959	< 0.001*
Vibration sensitivity: normal		1.152	0.228	5.060	< 0.001*
Temperature sensitivity: normal		0.546	0.185	2.945	0.005*
Pain sensitivity: normal		1.047	0.165	6.341	< 0.001*
Tactile sensitivity: normal		1.221	0.219	5.581	< 0.001*
DN4 score	3	0.836	0.358	2.335	0.023*
	4–5	1.712	0.408	4.201	< 0.001*
	6–7	2.942	0.385	7.639	< 0.001*
	8–10	4.321	0.550	7.861	< 0.001*
Cholesterol	5.3–6.1	1.515	0.502	3.019	0.004*
	> 6.2	2.694	0.505	5.338	< 0.001*
LDL	3.4–4.0	1.081	0.283	3.823	< 0.001*
	4.1–4.8	2.038	0.252	8.077	< 0.001*
	≥ 4.9	3.262	0.254	12.829	< 0.001*
HDL: < 1.03		0.954	0.149	6.394	< 0.001*
TG		0.623	0.106	5.874	< 0.001*

smoking (0 if no, 1 if yes), X_{No} — employment (0 if yes, 1 if no), X_{31-40} — BMI (0 if 25–30, 1 if 31–40), X_{7-8} — HbA1c (0 if 4–6, 1 if 7–8), X_{9-10} — HbA1c (0 if 4–6, 1 if 9–10), X_{11-13} — HbA1c (0 if 4–6, 1 if 11–13), X_{14-20} — HbA1c (0 if 4–6, 1 if 14–20), X_{Sp} — mobility (0 if no problems, 1 if some problems), X_{Sp} — self-care (0 if no problems, 1 if some problems), X_{Sp} — usual activities (0 if no problems, 1 if some problems), X_{Mod} — pain/discomfort (0 if no pain, 1 if moderate), X_{Ext} — pain/discomfort (0 if no pain, 1 if extreme), X_{Mod} — anxiety/depression (0 if no, 1 if moderate), X_{Ext} — anxiety/depression (0 if no, 1 if extreme), X_{Normal} — vibration sensitivity (0 if decreased, 1 if normal), X_{Normal} — temperature sensitivity (0 if decreased, 1 if normal), X_{Normal} — pain sensitivity (0 if decreased, 1 if normal), X_{Normal} — tactile sensitivity (0 if decreased, 1 if normal), X_3 — DN4 (0 if 0–2, 1 if 3), X_{4-5} — DN4 (0 if 0–2, 1 if 4–5), X_{6-7} — DN4 (0 if 0–2, 1 if 6–7), X_{8-10} — DN4 (0 if 0–2, 1 if 8–10), $X_{5.3-6.1}$ — cholesterol (0 if < 5.2, 1 if 5.3–6.1), $X_{>6.2}$ — cholesterol (0 if < 5.2, 1 if > 6.2), $X_{3.4-4.0}$ — LDL (0 if ≤ 3.3, 1 if 3.4–4.0), $X_{4.1-4.8}$ — LDL (0 if ≤ 3.3, 1 if 4.1–4.8), $X_{≥4.9}$ — LDL (0 if ≤ 3.3, 1 if ≥ 4.9), $X_{<1.03}$ — HDL (0 if ≥ 1.03, 1 if < 1.03).

With an increase in age by 1 year, a 0.103 decrease in effectiveness of rehabilitation (score) should be expected. The change in duration of T2DM to 3–5 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.341, to 6–10 — by 2.221, to 11–15 — by 3.372, to 16–20 — by 3.732. The change in duration of DPN to 4–6 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.897, to 7–9 — by 1.660, to 10–20 — by 2.920. Quit smoking is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 4.748, tobacco smoking is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 9.817. The change of employment is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.841. The change in BMI to 31–40 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.040. The change in HbA1c to 7–8 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.751, to 9–10 — by 1.784, to 11–13 — by 2.617, to 14–20 — by 1.862. The change in mobility due to some problems is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.958. The change in self-care due to some problems is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.922. The change in usual activities due to some problems is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.185. The change in pain/discomfort to moderate is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.996, to extreme — by 2.015. The change in anxiety/depression to moderate is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.990, to extreme — by 2.015. The change in vibration sensitivity to normal is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.152. The change in temperature sensitivity to normal is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.546. The change in pain sensitivity to normal is associated with an expected decrease in

effectiveness of rehabilitation (score) by 1.047. The change in tactile sensitivity to normal is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.221. The change in DN4 score to 3 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.836, to 4–5 — by 1.712, to 6–7 — by 2.942, to 8–10 — by 4.321. The change in cholesterol to 5.3–6.1 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.515, to > 6.2 — by 2.694. The change in LDL to 3.4–4.0 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 1.081, to 4.1–4.8 — by 2.038, to ≥ 4.9 — by 3.262. The change in HDL by < 1.03 is associated with an expected decrease in effectiveness of rehabilitation (score) by 0.954. With a decrease in triglycerides level, a 0.623 of effectiveness of rehabilitation (score) should be expected.

The resulting regression model is characterized by the correlation coefficient $r_{xy} = 0.997$, which corresponds to the functional relationship on the Chaddock scale. The model was statistically significant ($p < 0.001$). The resulting model explains 99.5 % of the observed variance of effectiveness of rehabilitation (score).

Discussion

Neuropathy is the most common complication of diabetes. 50 % of adults with diabetes will develop neuropathy in their lifetime. DPN is the major form of neuropathy (75 % of cases). Pharmacological treatments are recommended for pain management in DPN [13, 14].

Appropriate therapy for painful DPN is important because this pain contributes to a poor quality of life by causing sleep disturbance, anxiety, and depression [15]. The basic principle for the management of painful DPN is to control hyperglycemia and other modifiable risk factors, but these may be insufficient for preventing or improving DPN [16].

The findings of our study underscore the complex interplay of various factors in predicting the efficacy of rehabilitation in patients with T2DM and DPN. Through a multifactorial regression analysis, we identified several key predictors associated with rehabilitation effectiveness, ranging from demographic and clinical characteristics to lifestyle factors and sensory sensitivities. One notable finding was the significant association between increasing age and reduced effectiveness of rehabilitation, as evidenced by the negative coefficient observed in our regression model. This highlights the importance of considering age-related factors when designing rehabilitation interventions for DPN patients, as older individuals may require tailored approaches to address their unique needs and limitations.

Furthermore, our analysis revealed a strong correlation between the duration of diabetes mellitus and rehabilitation outcomes. Specifically, longer duration was consistently associated with decreased effectiveness of rehabilitation, suggesting that early intervention and aggressive management of diabetes may lead to better outcomes in DPN patients. This emphasizes the critical role of timely diagnosis and comprehensive diabetes care in optimizing rehabilitation success.

Additionally, lifestyle factors such as tobacco smoking and employment status were found to significantly impact rehabilitation effectiveness. Patients who smoked or were unemployed demonstrated poorer outcomes compared to their non-smoking and employed counterparts, highlighting the importance of addressing modifiable risk factors in rehabilitation programs.

Our study identified several clinical parameters, including BMI and HbA1c levels, as important predictors of rehabilitation outcomes. Higher BMI and HbA1c were associated with reduced effectiveness of rehabilitation, emphasizing the need for comprehensive management of metabolic parameters in DPN patients to optimize treatment responses.

Sensory sensitivities, as assessed by measures such as vibration, temperature, and pain sensitivity, emerged as significant predictors of rehabilitation effectiveness. Patients with impaired sensory function exhibited poorer outcomes, suggesting the importance of incorporating sensory assessments into rehabilitation protocols to tailor interventions to individual patient needs.

Overall, our study highlights the multifaceted nature of predicting rehabilitation efficacy in T2DM and DPN patients. By identifying and considering the various factors influencing treatment outcomes, clinicians can develop personalized rehabilitation strategies that address the unique needs and challenges of each patient, ultimately leading to improved clinical outcomes and enhanced quality of life.

The regression model demonstrated high explanatory power, with an observed correlation coefficient (r_{xy}) of 0.997, indicating a strong functional relationship. Furthermore, the model was statistically significant ($p < 0.001$), suggesting that the identified predictors collectively explain 99.5 % of the observed variance in rehabilitation effectiveness. These findings underscore the importance of considering multiple factors when predicting rehabilitation outcomes in diabetic polyneuropathy patients and highlight the potential utility of the developed model in clinical practice.

The proposed mathematical model for predicting the effectiveness of rehabilitation in DPN patients achieves a coefficient of determination R^2 of 0.995. This indicates that 99.5 % of the factors have been accounted for in the DPN rehabilitation prediction model, demonstrating its high quality.

Since the pathogenesis of DPN is multifactorial, its management is based on combination therapy, symptomatic, either pharmacological or non-pharmacological, treatments, and pathogenic treatment [17–19].

While pathogenic mechanisms stemming from hyperglycemia are likely to be significant contributors to DPN, future therapeutic strategies will require a more nuanced approach that considers a range of concurrent insults derived from the complex pathophysiology of diabetes beyond direct hyperglycemia [19–21].

Further prospective research could involve conducting ROC analysis to determine the sensitivity, specificity, and prognostic accuracy of the proposed mathematical model for predicting DPN rehabilitation effectiveness in T2DM patients.

Conclusions

For the first time, a mathematical model has been developed that includes predictors of rehabilitation effectiveness in DPN among type 2 diabetes patients, revealing that age, employment, tobacco smoking, duration of DPN, duration of diabetes mellitus, HbA1c levels, mobility, activity, pain, discomfort, vibration sensitivity, temperature sensitivity, pain sensitivity, tactile sensitivity, DN4 scores, total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides play significant roles in the adverse prognosis of this condition.

The application of this prognostic model, considering 99.5 % of rehabilitation effectiveness factors, in real clinical practice will enable the early identification of patients with high and low rehabilitation potential.

References

1. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 9;14:1265372. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372.
2. Zuidema X, de Galan B, Brouwer B, Cohen SP, Eldabe S, et al. Painful diabetic polyneuropathy. *Pain Pract*. 2024 Feb;24(2):308–320. doi: 10.1111/papr.13308.
3. Amara F, Hafez S, Orabi A, El Etriby A, Abdel Rahim AA, et al. Review of Diabetic Polyneuropathy: Pathogenesis, Diagnosis and Management According to the Consensus of Egyptian Experts. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(4):340–345. doi: 10.2174/1573399815666190226150402.
4. Bakaliuk TG, Makarchuk NR, Stelmakh HO, Martynyuk LP, Strashko YY, Levytska LV. Quality of life in patients with diabetic polyneuropathy with increased physical activity. *Wiad Lek*. 2021;74(6):1302–1306. doi: 10.36740/WLek202106102.
5. Xu Q, Lin Y, He Y, Zhou X, Liu J, et al. Predictive models for perceived convenience of accessing outdoor activities among elderly with physical disabilities in rural China. *BMC Public Health*. 2024 Mar 12;24(1):776. doi: 10.1186/s12889-024-18311-5.
6. Vieira JEA, Ferreira AS, Monnerat LB, Cal MSD, Ghetti ATA, et al. Prediction models for physical function in COVID-19 survivors. *J Bodyw Mov Ther*. 2024 Jan;37:70–75. doi: 10.1016/j.jbmt.2023.11.002.
7. Kamyshna II, Pavlovych LB, Kamyshnyi AM. Prediction of the cognitive impairment development in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *Endocr Regul*. 2022 Jul 13;56(3):178–189. doi: 10.2478/enr-2022-0019.
8. Yang Z, Zhang Y, Chen R, Huang Y, Ji L, et al. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 30;2018(7):CD010975. doi: 10.1002/14651858.CD010975.pub2.
9. Oggiam DS, Jorgetto JV, Chinini GL, Kusahara DM, Gamba MA. Distal Symmetric Polyneuropathy Pain in Diabetes Mellitus. *Aquichan*. 2021;21(3):e213X. doi: 10.5294/aqui.2021.21.3.7.
10. Jong Chul Won, Tae Sun Park. Recent Advances in Diagnostic Strategies for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Endocrinology and Metabolism*. 2016;31(2):230–238.
11. Sykioti P, Zis P, Vadalouca A, et al. Estimating the diagnostic value of DN4 versions. *Pain Pract*. 2014;14(1):95.
12. Dakin H, Abel L, Burns R, et al. Review and critical appraisal of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database and application of the MAPS statement. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):31.

13. Khmour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Jul;72(7):863-872. doi: 10.1111/jphp.13241.
14. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motofei I, et al. Current Pharmacological Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 9;56(1):25. doi: 10.3390/medicina56010025.
15. Rafiullah M, Siddiqui K. Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(10):884-900. doi: 10.2174/1871527320666210303111939.
16. Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J*. 2023 Nov;47(6):743-756. doi: 10.4093/dmj.2023.0018.
17. Akbari NJ, Naimi SS. The effect of exercise therapy on balance in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 2022 Jul 4;21(2):1861-1871. doi: 10.1007/s40200-022-01077-1.
18. Dixit S, Gular K, Asiri F. Effect of diverse physical rehabilitative interventions on static postural control in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2020 Jun;36(6):679-690. doi: 10.1080/09593985.2018.1491078.
19. Yorek M. Treatment for Diabetic Peripheral Neuropathy: What have we Learned from Animal Models? *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(5):e040521193121. doi: 10.2174/1573399817666210504101609.
20. Lee KA, Park TS, Jin HY. Non-glucose risk factors in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine*. 2020 Dec;70(3):465-478. doi: 10.1007/s12020-020-02473-4.
21. Pankiv V. Treatment of neurological complications in patients with type 2 diabetes mellitus at the stage of rehabilitation after COVID-19. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(6):491-495. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243214.

Received 06.02.2024

Revised 19.04.2024

Accepted 30.04.2024

Information about authors

Tetiana Bakaliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: bakalukth@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7619-0264>

Nadiia Makarchuk, PhD, Assistant, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: nadiya_rm@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5196-1619>

Halyna Stelmakh, PhD, Assistant, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: stelmakh_ho@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2992-3274>

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) 792-62-47; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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) 431-30-68; <https://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

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.

Бакалюк Т.Г.¹, Макарчук Н.Р.¹, Стельмах Г.О.¹, Паньків В.І.², Камішна І.І.¹

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

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Прогнозування ефективності реабілітації в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною полінейропатією

Резюме. Актуальність. Прогнозування ефективності реабілітації в пацієнтів із діабетичною полінейропатією (ДПН) при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) має велике значення в сучасній клінічній практиці. Зважаючи на поширеність ЦД2 і його ускладнень, у тому числі ДПН, розробка прогностичних моделей дозволить персоналізувати лікувальні підходи, оптимізувати реабілітаційні програми та підвищити якість життя пацієнтів. Інтеграція новітніх методів аналізу даних та молекулярно-біологічних підходів у прогностичні моделі сприятиме розвитку інноваційних стратегій реабілітації та покращенню результатів лікування в цієї важливої категорії пацієнтів. **Мета роботи:** запропонувати багатофакторну регресійну математичну модель прогнозування ефективності реабілітації діабетичної полінейропатії. **Матеріали та методи.** Для побудови прогностичної моделі за допомогою багатофакторного регресійного аналізу обстежено 95 хворих на ЦД2. Для перевірки якості моделі використовували критерій Нейджелкерка (R^2). **Результати.** Аналіз виявив значущі зв'язки між різними факторами та ефективністю реабілітації пацієнтів із діабетичною полінейропатією. Зокрема, збільшення віку пов'язане з передбачуваним зниженням ефективності реабілітації на 0,103. Крім того, збільшення тривалості цукрового діабету пов'язане з очікуваним зниженням ефективності реабілітації від 1,341 до 3,732 залежно від діапазону тривалості. Так само

працевлаштування, тютюнокуріння, індекс маси тіла, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), рухливість, здатність до самообслуговування, повсякденна діяльність, біль/дискомфорт, тривога/депресія, сенсорна чутливість, показники DN4 та профіль ліпідів були значущо пов'язані зі змінами в ефективності реабілітації. Регресійна модель продемонструвала високу ефективність та прийнятність із кореляційним коефіцієнтом (r_{xy}) 0,997, що свідчить про сильний функціональний зв'язок. Крім того, модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Ці результати підкреслюють важливість врахування багатьох факторів при прогнозуванні результатів реабілітації в пацієнтів із ДПН і підкреслюють потенційну корисність розробленої моделі в клінічній практиці. **Висновки.** Математична модель прогнозування ефективності реабілітації ДПН у хворих на ЦД2 демонструє високу прийнятність, якість та ефективність. Використання цієї моделі, що враховує 99,5 % факторів, дозволить підвищити точність та своєчасність реабілітації пацієнтів, покращити результати лікування, проводити регулярний моніторинг хворих із високим ризиком ускладнень, сприяти розробці інформаційних листів та адаптованих програм профілактики ДПН у хворих на ЦД2, а також створенню відповідних медичних калькуляторів та інформаційних систем.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична полінейропатія; реабілітація; фізична терапія; прогнозування

Багатогранність ефектів профілактики та лікування ЦД 2-го типу



Глюкофаж®
оригінальний метформін¹

Глюкофаж® XR
оригінальний метформін¹



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

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

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

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

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

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1384>

Пашковська Н.В., Царик І.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Латентний автоімунний діабет дорослих: сучасні дані (огляд літератури та результати власних досліджень)

Резюме. У статті наведені сучасні відомості про латентний автоімунний діабет дорослих (LADA), подані дані щодо епідеміології, факторів та механізмів розвитку, клінічних особливостей захворювання. Описано фенотипові варіанти перебігу LADA, розкриті питання діагностичних особливостей та диференційної діагностики. LADA — це форма цукрового діабету (ЦД), що відрізняється менш інтенсивним автоімунним процесом і широким спектром клінічних ознак порівняно з класичним ЦД 1-го типу (ЦД1) та може мати ознаки обох основних типів ЦД. За результатами епідеміологічних досліджень, поширеність LADA становить близько 12 % всіх випадків ЦД, посідає друге місце після ЦД 2-го типу (ЦД2) серед усіх форм ЦД і є найбільш поширеним типом автоімунного діабету серед дорослих. Згідно із сучасною класифікацією, LADA належить до автоімунного підтипу ЦД1. Оскільки на початку захворювання пацієнти не потребують введення інсуліну, перебіг LADA подібний до ЦД2, що є причиною діагностичних помилок. За даними літератури та згідно з результатами проведеного дослідження, окрім автоімунного ураження β -клітин підшлункової залози, ключову роль у механізмах розвитку LADA відіграє інсулінорезистентність із зростанням частоти та ступеня абдоминального ожиріння, що не тільки погіршує метаболічний контроль, підвищує ризик метаболічного синдрому, але й спричиняє зниження інсулінової секреції та прогресування автоімунного процесу. У пацієнтів з LADA поширеність і ступінь ожиріння, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії посідають проміжну позицію між класичними типами ЦД. Попри меншу кількість метаболічних факторів ризику порівняно з ЦД2, пацієнти з LADA мають такий самий або навіть вищий ризик смерті та серцево-судинних захворювань. Найбільш важливими діагностичними маркерами LADA є рівні C-пептиду та автоантитіл проти острівцевих антигенів. Можливість чіткої діагностики LADA обмежена через значну неоднорідність захворювання внаслідок перекриття ознак ЦД1 і ЦД2. Згідно із сучасними рекомендаціями, терапевтичні підходи до LADA, основу яких становить інсулінотерапія та метформін, залежать від рівня C-пептиду. Потрібні додаткові дослідження для удосконалення персоналізованих підходів у лікуванні цього захворювання.

Ключові слова: латентний автоімунний діабет дорослих; LADA; цукровий діабет; гетерогенність; інсулінорезистентність

Вступ

Останнім часом спостерігається зростання гетерогенності цукрового діабету (ЦД), що призвело до розмиття меж між його формами. Захворювання все частіше проявляється у нетипових варіантах. Це призводить до зменшення значення класичних діагностичних критеріїв типів ЦД, як-от вік пацієнта, наявність ознак метаболічного синдрому (МС), залежність від інсу-

лінотерапії тощо. Усе частіше трапляються поєднання різних типів ЦД (подвійний або навіть потрійний ЦД), які в класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 2019 року позначені як гібридні форми ЦД [1]. Ці некласичні варіанти ЦД можуть становити виклик у діагностиці захворювання та управлінні ним, оскільки їх клінічна презентація може бути складною та варіативною.

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

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

Для кореспонденції: Пашковська Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; тел.: +380 (50) 660-45-54

For correspondence: Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; phone: +380 (50) 660-45-54

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

Найбільш яскравим варіантом гібридного ЦД є LADA — латентний автоімунний діабет дорослих (або повільно прогресуючий імуніопосередкований діабет дорослих). LADA відрізняється кількома особливостями, які окремо характерні лише для традиційних форм ЦД типу 1 (ЦД1) і типу 2 (ЦД2). У пацієнтів виявляються антитіла до β -клітин, які зазвичай спостерігаються при ЦД1, але одночасно присутні компоненти МС, що більш характерно для ЦД2. Крім цього, на початковому етапі розвитку захворювання в пацієнтів з LADA реєструється відносно збережений рівень С-пептиду, що робить його подібним не тільки до ЦД2, але і до неімунного моногенного діабету типу MODY. Оскільки прояви LADA мають ознаки як ЦД1, так і ЦД2, для його опису використовуються інші, неофіційні терміни, серед яких найпоширеніший — ЦД типу півтора (ЦД1,5).

На сьогодні немає остаточного розуміння, чи є LADA іншою сутністю чи підтипом ЦД1 із повільнішим руйнуванням клітин, що виробляють інсулін. У стандартах Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2024 року LADA включено до категорії ЦД1 для зазначення можливості автоімунного руйнування β -клітин у дорослих [2].

Перші ознаки гетерогенності ЦД описали L.C. Groop et al. ще у 1986 році [3]. Вони повідомили про когорту пацієнтів з ЦД2, у яких були виявлені антитіла до острівцевих антигенів при збереженій β -клітинній функції, і назвали такий стан латентним діабетом 1-го типу. Через деякий час цей тип ЦД почали називати ЦД1,5 з огляду на те, що він поєднує ознаки класичних ЦД1 та ЦД2. І тільки у 1993 році T. Tuomi et al. [4] докладно описали цей підтип автоімунного ЦД, що повільно прогресує та не потребує інсулінотерапії протягом тривалого часу після маніфестації.

Отже, LADA — це різновид діабету, що розглядається як гетерогенне захворювання, характеризується менш інтенсивним автоімунним процесом, широким клінічним фенотипом порівняно з класичним ЦД1 і може мати клінічні ознаки двох основних типів діабету. Оскільки на час маніфестації LADA пацієнти не потребують інсулінотерапії, перебіг цього захворювання більше нагадує ЦД2, що і призводить до діагностичних помилок [5].

Епідеміологія

За даними основних епідеміологічних досліджень, поширеність LADA може становити від 3 до 12 % усіх випадків діабету у дорослих людей. Зокрема, дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [6] встановило, що 12 % пацієнтів з LADA мали хибно діагностований ЦД2. У масштабному європейському дослідженні Action LADA, у якому брали участь 6000 пацієнтів з нещодавно виявленим ЦД, позитивність антитіл до панкреатичних острівців спостерігалася у 9,7 % випадків з більшим поширенням у північних регіонах [7]. За даними нещодавнього метааналізу, поширеність LADA є найбільшою в Північній Америці (13,5 %), на Близькому Сході та в Північній Африці (9,5 %), в Африці (9,4 %), у Південно-Східній Азії (9,2 %) та у Західній частині Тихого океану (8,3 %) [8].

Отже, поширеність LADA значно варіює серед осіб з різних країн і національностей, але це може бути зумовлено генетичними відмінностями, різницею у способі життя та методологією проведення досліджень. Існуючі дані свідчать про те, що LADA з урахуванням недіагностованих випадків посідає друге місце за частотою серед всіх типів ЦД після ЦД2, а також є найпоширенішим типом автоімунного діабету серед дорослих пацієнтів.

Етіологія і патогенез

Про складний і специфічний механізм розвитку LADA свідчить його виражена гетерогенність за генетичними, фенотиповими та імунологічними ознаками.

Генетичні причини. Дослідження генетичної природи LADA показали, що пацієнти мають види генів, відповідальних за розвиток як ЦД1, так і ЦД2, і специфічні для LADA ознаки у певних локусах головного комплексу гістосумісності [9]. В осіб з LADA наявні гени, які асоційовані із високим ризиком розвитку ЦД1, зокрема HLA-DR3, -DR4 та алелі DQB1*0302 і DQB1*0201 HLA, водночас частота їх зменшується із зростанням віку початку захворювання і є нижчою при LADA порівняно з ЦД1 [10, 11]. Схожі відмінності між LADA і ЦД1 встановлено для генів PTPN22 та INS VNTR [12, 13]. Також незалежним предиктором ризику LADA визнані CTLA-4+49 A/G генотипи [14].

Наявністю генів DR2 і DQB1*0602 у пацієнтів з LADA, які загалом вважаються протективними щодо розвитку автоімунного діабету, пояснюють поступовий початок та латентний перебіг цього захворювання [15].

Нещодавні дослідження сприяли ідентифікації нового LADA-специфічного локуса — PFKFB3, що кодує регулятор гліколізу та передачу сигналів інсуліну при ЦД2 і запалення та автофагію при автоімунних захворюваннях [9].

Також встановлено, що поєднання надмірної маси тіла та генотипів високого ризику HLA, TCF7L2, що кодує ЦД2, також асоціюється із підвищеним ризиком розвитку LADA [16].

Отже, пацієнти з LADA можуть мати генетичні ознаки як ЦД1, так і ЦД2, з чим пов'язана велика варіабельність автоімунітету, швидкості деструкції β -клітин підшлункової залози та ступеня інсулінорезистентності.

Автоімунітет та інсулінопродукуюча функція β -клітин. Основна різниця між класичним ЦД1 та LADA полягає в імунологічній активності, тобто у титрах антитіл до острівцевих антигенів: при класичному ЦД1 захворювання виникає у молодому віці і проявляється швидкою втратою інсулінопродукуючої функції, що проявляється стрімким зниженням рівня С-пептиду до нуля на тлі високих титрів антитіл [17]. При LADA реєструються ті самі антитіла, що й при класичному ЦД1, проте здебільшого у значно нижчих титрах.

Наявність антитіл у крові відіграє ключову роль у ідентифікації LADA. До основних імунологічних маркерів ЦД відносять 5 основних видів автоантитіл: antiGAD, антитіла до інсуліну (IAA), антитіла до острівцевих клітин підшлункової залози (ICA), антитіла до білкової тирозинфосфатази IA-2 (IA-2A) та автоан-

титла ізоформи 8 (ZnT8). Водночас антитіла до острівцевих клітин, з якими пов'язують деструкцію β -клітин, виявляють в основному при ЦД1, тоді як для LADA у більшості випадків характерне підвищення antiGAD, що є маркером інсуліту [7].

Останнім часом з'являються докази, які підтверджують вирішальну роль кишкової мікробіоти в моделюванні імунної системи при LADA [18]. Також результати наших попередніх досліджень показали роль дефіциту холекальциферолу в розвитку LADA [19].

Роль інсулінорезистентності. Існують докази, що LADA асоціюється з тими ж факторами ризику, що й ЦД2, зокрема з надмірною масою тіла, недостатнім фізичним навантаженням і курінням, які впливають на чутливість до інсуліну, що свідчить про можливу ключову роль інсулінорезистентності в патогенезі LADA [20].

У пацієнтів з LADA встановлено знижену чутливість рецепторів до інсуліну [21]. Ступінь інсулінорезистентності є подібним до такого у пацієнтів із ЦД2 [22] та вищим, ніж при класичному ЦД1 [23]. У свою чергу, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія при LADA спричиняють виснаження β -клітин зі зниженням інсулінопродукуючої функції на додаток до автоімунної деструкції.

Крім того, з огляду на те, що для LADA характерна пов'язана з інсулінорезистентністю більша маса тіла, ніж при ЦД1, помірне системне запалення, зумовлене надлишком вісцеральної тканини, може спричинити латентний автоімунний процес, що характеризується позитивністю автоантитіл IA-2 із втратою функції β -клітин та зниженням секреції інсуліну [24, 25] (рис. 1).

Це свідчить про те, що резистентність до інсуліну є ключовою відмінністю та має вирішальне значення для патофізіології LADA, оскільки не тільки погіршує метаболічний контроль, підвищує ризик МС, але й спричиняє зниження інсулінової секреції та прогресування автоімунного процесу.

Особливості перебігу

Значна частина осіб із LADA має спільні риси класичних типів ЦД. На момент встановлення діагнозу пацієнти, як правило, клінічно нагадують таких із ЦД2, оскільки не потребують лікування інсуліном. Це є причиною помилкової діагностики і має клінічні та безпеккові наслідки з огляду на різні терапевтичні підходи до ведення пацієнтів [26].

Як вже зазначалося, LADA є гетерогенним захворюванням: деякі його випадки можуть нагадувати ЦД1 (низький індекс маси тіла (ІМТ), асоціація з автоімунними захворюваннями), тоді як інші — мати багато спільних ознак з ЦД2 (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо).

Клінічно-біохімічні та патогенетичні відмінності ЦД1, LADA та ЦД2 наведені у табл. 1 [24].

Якщо при диференційній діагностиці класичного ЦД1 та ЦД2 проблем не виникає, то у разі LADA існують деякі нюанси [27].

За даними масштабних досліджень, зокрема UKPDS [6, 28], частота GADA-позитивності в осіб з попередньо встановленим ЦД2 вища у молодших пацієнтів (наприклад, в UKPDS від 34 % віком 25–34 років до 7 % у пацієнтів віком 55–65 років). У середньому особи з LADA молодші на момент діагностики, з нижчим ІМТ і мають особистий або сімейний анамнез автоімунних захворювань. Рівні С-пептиду знижуються повільніше при LADA, ніж при ЦД1, тому цей показник можна використовувати для визначення стадії захворювання відповідно до залишкової функції β -клітин і потреби в інсуліні [29].

З іншого боку, LADA часто діагностується у пацієнтів з надлишковою масою тіла (НМТ) або навіть з морбідним ожирінням [30]. Дослідження в регіонах Європи та Північної Америки показали, що середній ІМТ осіб з LADA сягає рівнів від НМТ до ожиріння [31]. Зокрема, у дослідженні ADOPT цей показник становив 31,4 кг/м² [32]. У китайській популяції частота НМТ або ожиріння при LADA сягала 60,9 і 35,9 % відповідно [33]. Аналіз, здійснений на основі двох норвезьких досліджень ESTRID та HUNT, показав, що ожиріння асоціюється із підвищеним ризиком розвитку LADA (шанси [OR] 2,93, 95% ДІ 2,17–3,97 для ESTRID; коефіцієнт ризику [HR] 6,07, 95% ДІ 3,76–9,78 для HUNT) [16].

У зв'язку з великою різноманітністю фенотипів LADA, що обумовлена різними рівнями автоімунітету та інсулінорезистентності, запропоновано виокремлювати два основні підтипи цієї хвороби: LADA1, який більше схожий на ЦД1, характеризується високими титрами антитіл до острівцевих антигенів, та LADA2, коли переважають ознаки ЦД2 і низькі титри антитіл. Пацієнти з високими (> 180 Од/мл) титрами GADA (LADA1) мають більше ознак, характерних для ЦД1, як-от низькі рівні С-пептиду, підвищені значення HbA_{1c}, низький

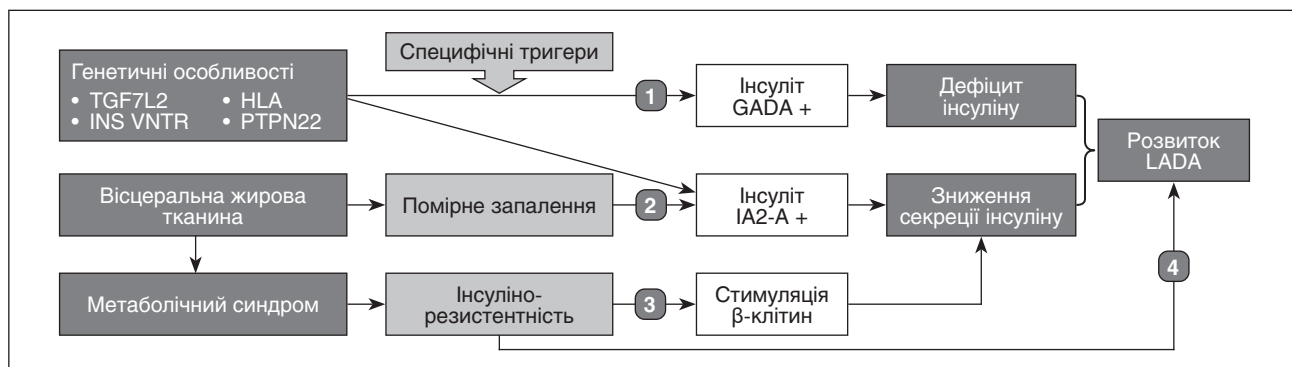


Рисунок 1. Потенційні патогенетичні механізми розвитку LADA (доповнено схему R. Buzzetti et al. [25])

Таблиця 1. Клінічно-біохімічні та патогенетичні особливості ЦД1, LADA та ЦД2 [24]

Показники	ЦД1	LADA	ЦД2
Клінічні особливості			
Вік початку захворювання	Дитинство/підлітковий вік	30–50 років	Повноліття
Симптоми гіперглікемії на початку	Часто гострі	Субклінічні (рідше гострі)	Невиражені/субклінічні
Потреба в інсуліні	При діагностиці	> 6 місяців після встановлення діагнозу	Відсутня або через роки після діагностики
Інсулінорезистентність	Без змін	Підвищена/без змін	Підвищена
ІМТ	< 25 кг/м ² (часто < 18 кг/м ²)	> 25 кг/м ² (рідко < 25 кг/м ²)	> 25 кг/м ²
Ризик віддалених ускладнень при встановленні діагнозу	Низький	Низький	Високий
Біохімічні особливості			
Острівцево-клітинні автоантитіла	Високий титр (рідше низький)	Високий/низький титр	Відсутній
Рівень С-пептиду при діагностиці	Не виявляється (рідко знижується)	Зменшений, але все ще можна виявити	Нормальний/підвищений
Особливості патофізіології			
Асоціація HLA	Високий ризик	Високий/помірний ризик	Помірний ризик
Діабет в сімейному анамнезі	Негативний/позитивний	Негативний/позитивний	Часто позитивний
Автоімунне захворювання в сімейному анамнезі	Часто позитивно	Часто позитивно	Негативно (без кореляції)

ІМТ, схильність до кетозу, меншу поширеність МС та його компонентів порівняно з пацієнтами з низькими (≤ 180 Од/мл) титрами (LADA2), у яких спостерігається клінічна картина, характерна для ЦД2 [10]. При цьому пацієнти з високими титрами GADA мають генетичні детермінанти ЦД1 (поліморфізм гена RPN22 C1858T) [34].

Результати власних досліджень. З метою встановлення особливостей показників інсулінорезистентності при LADA порівняно з класичними типами діабету нами проведене комплексне обстеження 100 пацієнтів з ЦД, які були розподілені на 3 групи залежно від основного діагнозу: LADA — I група (36 осіб); класичний ЦД1 — II група (36 осіб), ЦД2 — III група (28 осіб). Група LADA була розподілена на дві підгрупи залежно від фенотипу захворювання: LADA1 (20 хворих) та LADA2 (16 хворих). Контрольну групу становили 25 практично здорових осіб. Середній вік маніфестації LADA становив 43 роки, тоді як класичного ЦД1 — 16 років, ЦД2 — 48 років відповідно. Усім пацієнтам проводили оцінку антропометричних даних: ІМТ, обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС). Тип ожиріння визначали за показником ОТ та його відношенням до ОС (ОТ/ОС). Ступінь інсулінорезистентності визначали за індексом HOMA-IR.

Як показали результати дослідження, НМТ та ожиріння реєструвались у 47,3 % пацієнтів з LADA (27,8 % — НМТ, ожиріння I ступеня — 16,7 %, ожиріння II ступеня — 2,8 %). При ЦД1 цей показник становив 33,3 % (22,2 % — НМТ; ожиріння I ступеня — 11,1 %), при ЦД2 — 85,7 % (28,6 % — НМТ; ожиріння I ступеня — 35,7 %; ожиріння II ступеня — 21,4 %). ІМТ у групі LADA становив 25,91 [21,17; 30,00] кг/м²

із переважанням при LADA2 (29,13 [27,08; 31,76] кг/м²) і був вірогідно вищим за такий у групі контролю на 17,2 % ($p < 0,05$), статистично значуще не відрізнявся від показника пацієнтів з ЦД1, але був нижчим на 21,9 % за значення, отримане у групі ЦД2 (33,18 [28,46; 36,07] кг/м²) ($p < 0,001$).

Абдомінальне ожиріння встановлено у 30,6 % пацієнтів з LADA (при ЦД1 — у 11,2 %); при LADA2-фенотипі цей показник становив 56,3 % і відповідав такому в осіб з ЦД2 (57,1 %). ОТ при LADA становив 93,50 [82,00; 107,00] см і на 14,7 % перевищував показник у контрольній групі ($p < 0,05$) та на 16 % — у групі ЦД1 з високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$). При цьому співвідношення ОТ/ОС при LADA становило 93,50 [82,00; 107,00], що на 12,9 % вище, ніж у контролі ($p < 0,01$), та на 9,7 % — ніж у пацієнтів з ЦД1 відповідно ($p < 0,05$). При фенотипі LADA2 співвідношення ОТ/ОС становило 1,04 [0,95; 1,15] і вірогідно не відрізнялося від такого у групі ЦД2 (1,07 [0,87; 1,18]).

Індекс інсулінорезистентності HOMA-IR у групі пацієнтів з LADA становив 3,11 [1,58; 4,49] і був на 69,9 % вищим, ніж у групі контролю. При LADA2-фенотипі цей показник був дещо нижчим, ніж у групі ЦД2 (3,48 [2,98; 4,63] проти 4,66 [3,76; 6,83] відповідно), проте без статистично значущих відмінностей.

Таким чином, як показали результати нашого дослідження, інсулінорезистентність, поширеність та ступінь НМТ та ожиріння, зокрема абдомінального типу, вірогідно зростають при LADA, перевищують такі при ЦД1, є меншими, ніж при ЦД2, проте при фенотипі LADA2 відповідають таким при ЦД2.

Останнім часом з'являється все більше доказів, що LADA асоціюється не тільки з більшою частотою НМТ та ожиріння, але й з МС. Зокрема, поширеність МС у різних регіонах Європи та Азії серед пацієнтів із LADA, за результатами досліджень, варіює від 41,9 до 74,1 %, залежно від застосованих діагностичних критеріїв [36]. За результатами дослідження, проведеного на підставі даних китайської популяції, частота виявлення МС становила 75,6 % серед пацієнтів із ЦД2 та 62 % — із LADA [33]. У дослідженні X. Li та співавт. МС реєструвався у 68,1 % осіб із ЦД2 та у 44,3 % пацієнтів із LADA, поширеність його була вищою, ніж в осіб з класичним ЦД1 [23].

Якщо говорити про окремі складові МС, при LADA найбільш поширеною комбінацією є артеріальна гіпертензія з підвищеним обводом талії та гіпертригліцеридемія. Артеріальний тиск та рівні ліпідів у крові пацієнтів з LADA зазвичай нижчі, ніж у пацієнтів із ЦД2, але вищі, ніж у пацієнтів із класичним ЦД1 з подібним перебігом захворювання [37]. Крім того, LADA часто супроводжується метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП). Такі пацієнти мають більш виражені метаболічні порушення, резистентність до інсуліну та поширеність МС. Також існує незалежна кореляція між рівнями С-пептиду та МАЖХП у пацієнтів з LADA [38].

Таким чином, частота і ступінь прояву ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії при LADA посідають проміжні позиції, зокрема є вищими, ніж при ЦД1, але нижчими, ніж при ЦД2. Водночас, незважаючи на меншу кількість метаболічних факторів ризику, ніж при ЦД2, пацієнти з LADA мають такий самий або навіть вищий ризик смерті та серцево-судинних захворювань, що вказує на важливість персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів з цим різновидом ЦД [39].

Також встановлено, що у пацієнтів з LADA підвищений ризик розвитку та прогресування мікросудинних ускладнень, зокрема ретинопатії та нефропатії [39, 40].

Діагностика

Відповідно до рекомендацій Immunology of Diabetes Society (IDS, Товариство з імунології діабету) [41] виділяють три основні діагностичні критерії LADA (табл. 2). У 2020 р. опубліковано консенсусну заяву експертів з LADA, які запропонували розширені характеристики захворювання із зазначенням 7 критеріїв [42].

Проте питання діагностичних критеріїв LADA залишається дискусійним через генетичну, фенотипову та імунологічну гетерогенність, високу варіабельність швидкості загибелі β-клітин та різні ступені інсулінорезистентності й аутоімунітету. Можливість чіткої діагностики LADA також обмежена через значну неоднорідність захворювання внаслідок перекриття ознак ЦД1 і ЦД2.

У консенсусній заяві експертів з LADA для ефектної ідентифікації пацієнтів з цим захворюванням рекомендовано загальний скринінг на GADA-позитивність при вперше діагностованому ЦД2, щоб забезпечити швидку діагностику і призначення відповідної терапії та подальшого спостереження за прогресуючою β-клітинною недостатністю [42].

Лікування

Оскільки пацієнти з LADA мають функціонуючі β-клітини на момент встановлення діагнозу, при лікуванні захворювання є важливим застосування терапевтичних підходів, спрямованих на поліпшення метаболічного контролю, а також на збереження інсуліносекреторної здатності.

Таблица 2. Діагностичні критерії латентного аутоімунного діабету дорослих

Основні критерії LADA (IDS) [36]	
1	Вік старше 30 років
2	Наявність принаймні одного типу антитіл до панкреатичних острівців: до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA: анти-GAD або GADAb), антитіла до інсуліну (IAA), білкової тирозинфосфатази IA-2 (IA-2A), антитіла до транспортера цинку 8 (ZnT8)
3	Відсутність потреби в інсулінотерапії протягом принаймні перших 6 місяців після початкового діагнозу
Розширені характеристики LADA* [42]	
1	Вік > 30 років**
2	Сімейний/особистий анамнез аутоімунітету
3	Знижена частота МС порівняно з ЦД2 — нижчі HOMA, IMT, артеріальний тиск і дисліпідемія
4	Відсутність різниці в серцево-судинних наслідках для цих пацієнтів та хворих на ЦД2
5	Рівні С-пептиду знижуються повільніше, ніж при ЦД1
6	Позитивність щодо GADA як найбільш чутливого маркера; інші аутоантитіла рідше (ICA, IA-2A, ZnT8A та аутоантитіла до тетраспаніну 7)
7	Не потребує інсуліну на початку діабету

Примітки: * — жодна з цих позицій категорично не визначає LADA; ** — обмежені дані щодо пацієнтів старшого віку, більша ймовірність розвитку ЦД1 у пацієнтів молодшого віку.

Зазначається, що завдяки певній патогенетичній схожості LADA та ЦД2 модифікація способу життя може відігравати важливу роль у маніфестації та прогресуванні цього підтипу діабету [43].

Відповідно до алгоритму, запропонованому у консенсусній заяві експертів з LADA [42], лікування пацієнтів з цим різновидом діабету в основному залежить від категорії рівнів С-пептиду (рис. 2).

При рівні більше за 0,7 нмоль/л (2,1 нг/мл) рекомендується проведення лікування відповідно до алгоритму терапії ЦД2 та повторне визначення С-пептиду через 6 місяців з подальшим вирішенням питання про необхідність зміни терапії (рис. 2). При показнику 0,3–0,7 нмоль/л (0,9–2,1 нг/мл) особа з LADA перебуває у так званій сірій зоні, і за основу лікування повинно бути взято модифікований алгоритм Американської діабетичної асоціації (ADA)/Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) для ЦД2 (рис. 3), зокрема з тією різницею, що пацієнтам з LADA слід проводити повторні вимірювання С-пептиду через 6 місяців або при погіршенні контролю глікемії. Модифікація терапевтичних підходів полягає в уникненні використання гіпоглікемічних засобів, які можуть впливати на погіршення функції β-клітин, зокрема препаратів сульфонілсечовини.

При рівні С-пептиду менше за 0,3 нмоль/л (0,9–2,1 нг/мл) пацієнта можна вважати хворим на ЦД1 та призначати відповідне лікування (рис. 2).

Оскільки в осіб з LADA процес автоімунної загибелі β-клітин відбувається повільніше, критичним залишається питання, чи рекомендується інсулінотерапія як перша лінія лікування. Більшість досліджень довели, що інсулінотерапія є безпечною та ефективною для пацієнтів з LADA із залишковою функцією β-клітин [44].

Відповідно до консенсусної заяви експертів з LADA та рекомендацій інших науковців, метформін рекомендується GADA-позитивним пацієнтам як препарат першої лінії (особливо тим, хто страждає на ожиріння) [27, 42]. Оскільки інсулінорезистентність, що, на відміну від класичного ЦД1, притаманна більшості пацієнтів з LADA, особливо LADA2, не тільки погіршує метаболічний контроль, але й веде до розвитку та прогресу-

вання МС, підвищує серцево-судинний ризик, спричиняє зниження інсулінової секреції та прогресування автоімунного процесу, призначення метформіну особам з цим різновидом діабету є надзвичайно важливим.

Метформін вважається основним засобом для підвищення чутливості до інсуліну за умов інсулінорезистентності та є одним із ключових препаратів першої лінії для досягнення та підтримки лікувальних цілей у пацієнтів з ЦД2. Механізм дії метформіну полягає у поліпшенні сприятливого впливу інсуліну на організм, зокрема у зменшенні вироблення глюкози в печінці та підвищенні використання глюкози в периферійних тканинах. Застосування метформіну може призвести до зниження рівня глюкози в крові на 20 % та зниження рівня HbA1c на 1,5 % від початкового значення у пацієнтів з ожирінням [45].

Як основний засіб для зниження глюкози в крові, метформін також має численні додаткові ефекти на різні системи та процеси в організмі, які реалізуються за допомогою різних механізмів внутрішньоклітинної сигнальної передачі. Провідний механізм дії полягає у стимуляції активності AMPK у клітинах та зменшенні вироблення глюкози в печінці. Крім того, метформін знижує рівень кінцевих продуктів глікації та формування активних форм кисню в ендотелії [46].

Позитивний ефект препарату на функціонування судин здійснюється через звільнення внутрішньоклітинних речовин, що впливають на стан судинного ендотелію та коагуляцію крові. Доведено вплив метформіну на активність тромбоцитів та систему плазматичного гомеостазу, включно з утворенням згустків, їх стабілізацією та розчиненням [47].

Ці ефекти метформіну допомагають знизити ризик серцево-судинних ускладнень. Дослідження UKPDS показало, що вживання цього препарату у пацієнтів із ЦД2 зменшує ризик смерті, пов'язаної з ЦД, на 42 %, загальної смертності — на 36 %, інфаркту міокарда — на 39 %, а інсульту — на 41 % [45]. Препарат має цілий спектр нейропротекторних властивостей, які загалом запобігають розвитку церебральної ішемії та зменшують негативні наслідки в разі виникнення гострого порушення мозкового кровообігу [48]. Накопичено багато

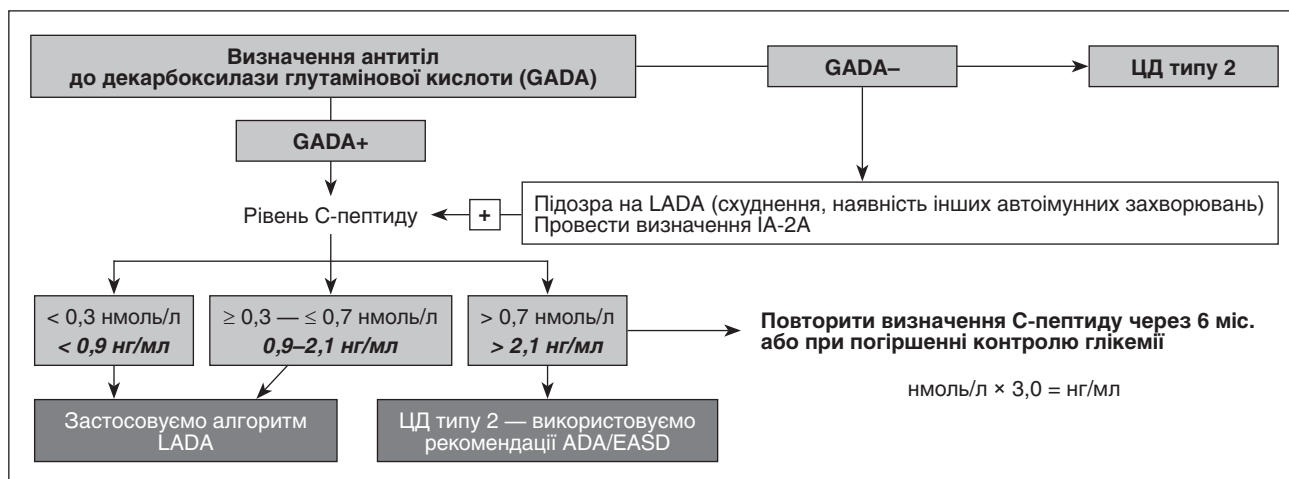


Рисунок 2. Алгоритм ведення пацієнтів з LADA [42]

даних щодо позитивного впливу метформіну на когнітивні функції [49]. Також встановлено зменшення ризику серцево-судинних подій на тлі прийому метформіну в осіб з предіабетом [50].

Метформін відомий своєю здатністю зменшувати метазапалення, що виникає внаслідок ожиріння, шляхом прямого та опосередкованого впливу на імунні клітини, які розташовані в тканинах метаболічних органів. Крім того, важливу роль у механізмі дії цього препарату відіграє шлунково-кишковий тракт, який модулює глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП-1) та регулює пул жовчних кислот, а також впливає на склад кишкової мікробіоти [51].

Як показали результати досліджень, метформін не тільки забезпечує оптимальний контроль глікемії, але й підвищує чутливість до інсуліну при ЦД1, зокрема при LADA, сприяє зниженню маси тіла, рівня холес-

терину ліпопротеїнів низької щільності і знижує ризик прогресування атеросклерозу. Також на тлі прийому метформіну знижується потреба в інсуліні. Крім того, завдяки зменшенню інсулінорезистентності препарат опосередковано захищає β -клітини від постійної гіперстимуляції та виснаження, дозволяє зберегти адекватну секрецію інсуліну [52–55].

Усе це засвідчує важливу роль метформіну у пацієнтів з LADA як у монотерапії, так і у поєднанні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами та інсулінотерапією.

Як зазначається в консенсусній заяві щодо LADA, додавання до метформіну інших гіпоглікемічних засобів (агоністів рецепторів до ГПП-1, інгібіторів дипептидилпептидази 4, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) може надати деякі додаткові переваги, наприклад, втрату маси тіла, захист серце-

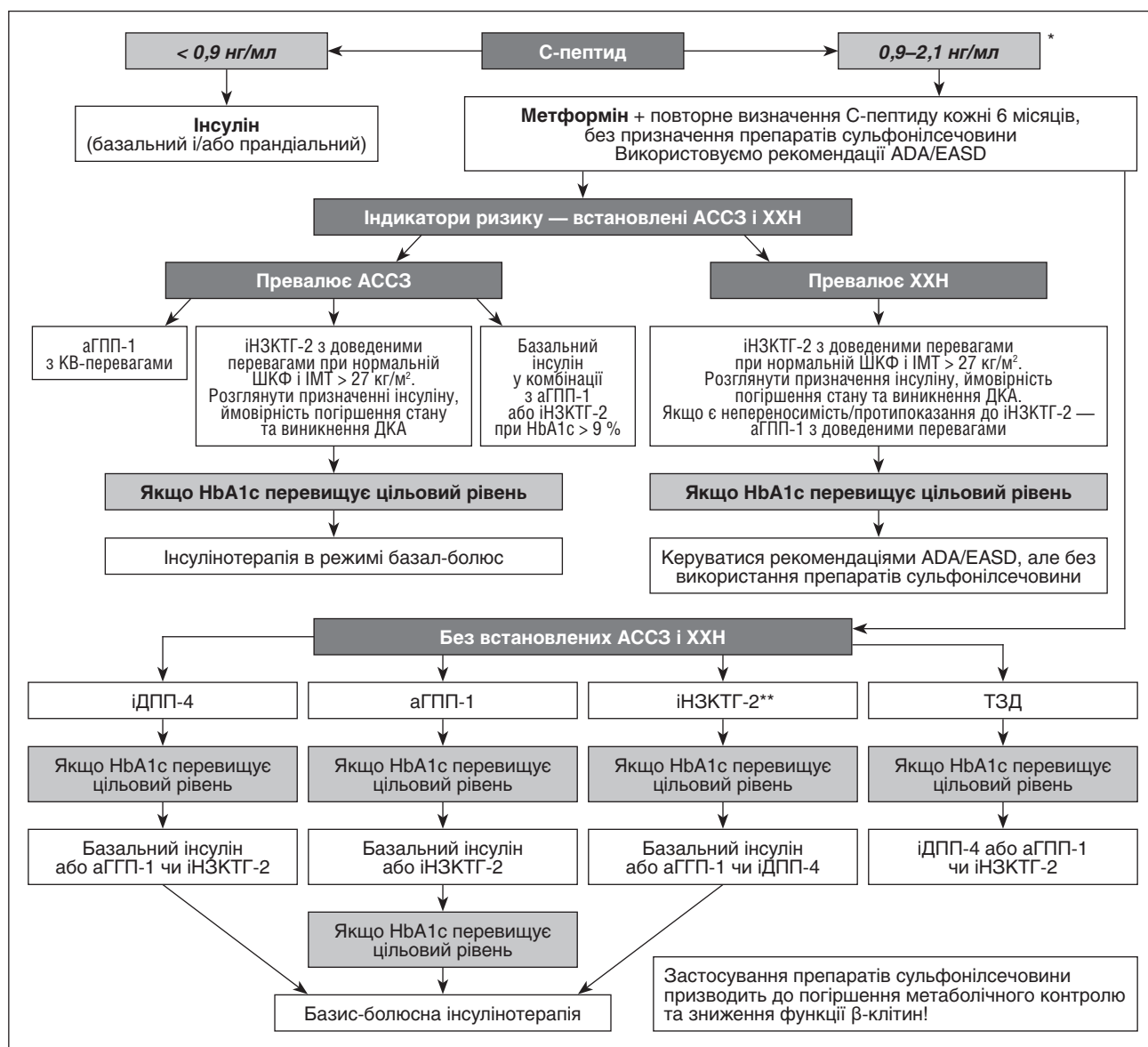


Рисунок 3. Алгоритм лікування LADA залежно від встановлення ACC3 (атеросклеротичне серцево-судинне захворювання) або ХХН (хронічна хвороба нирок) (адаптовано з R. Buzzetti et al. [42])

Примітки: * — відхилення від алгоритму ADA/EASD ЦД2; ** — підвищений ризик діабетичного кетоацидозу, особливо у пацієнтів з ІМТ ≤ 27 кг/м².

во-судинної системи та нирок. При недосягненні цільових рівнів глікемії можуть бути використані комбінації наведених лікарських засобів, і лише за вичерпання всіх можливостей ініціюється інсулінотерапія у базально-болюсному режимі [42].

Однією з перспективних галузей у лікуванні LADA є використання імуномодуляторів, а також специфічних втручань, спрямованих на кишкову мікробіоту та імунітет, пов'язаний з кишечником [56].

Таким чином, останнім часом з'явилося чимало відомостей щодо механізмів розвитку, клінічних особливостей, діагностики та лікування LADA. Це різновид діабету, спричинений повільним прогресуванням автоімунного ураження β -клітин підшлункової залози, що за механізмом розвитку та клінічно-діагностичними характеристиками посідає проміжне положення між класичними типами ЦД. За етіологічною класифікацією LADA належить до автоімунного підтипу ЦД1 і становить до 12 % усіх випадків ЦД. Окрім автоімунного ураження β -клітин, ключову роль у механізмах розвитку LADA відіграє зниження чутливості рецепторів до інсуліну, яке асоціюється зі зростанням частоти та ступеня абдомінального ожиріння та показників інсулінорезистентності. Це не тільки погіршує метаболічний контроль, підвищує ризик МС, але й спричиняє зниження інсулінової секреції та прогресування автоімунного процесу. Рівні С-пептиду та автоантитіла проти β -клітин є найбільш критичними діагностичними біомаркерами при LADA. Терапевтичні підходи, основу яких становить інсулінотерапія та метформін, залежать від рівня С-пептиду. Потрібні додаткові дослідження для подальшого розуміння механізмів, що лежать в основі LADA для удосконалення персоналізованих підходів для лікування цього захворювання.

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

Список літератури

1. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes — 2024. *Diabetes Care*. 2024 January 1; 47 (Suppl_1):S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
3. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35(2):237–41.
4. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359–62.
5. Pashkovska N. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Modern Look at the Problem. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2019;15: 272–280. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116>.
6. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet*. 1997;350(9087):1288–93.
7. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype. *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):908–13.
8. Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2023 Oct;82(1):28–41. doi: 10.1007/s12020-023-03424-5.
9. Andersen MK. New Insights into the Genetics of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Curr Diab Rep*. 2020 Jul 28;20(9):43. doi: 10.1007/s11892-020-01330-y.
10. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(4):932–8.
11. Chen W, Chen X, Zhang M, Huang Z. The association of human leukocyte antigen class II (HLA II) haplotypes with the risk of Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Evidence based on available data. *Gene*. 2021 Jan 30;767:145177. doi: 10.1016/j.gene.2020.145177.
12. Heneberg P, Kocková L, Čecháková M, Daňková P, Černá M. Autoimmunity-Associated PTPN22 Polymorphisms in Latent Autoimmune Diabetes of the Adult Differ from Those of Type 1 Diabetes Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(1):57–68. doi: 10.1159/000489225.
13. Hernández M, Nóvoa-Medina Y, Faner R, et al. Genetics: Is LADA just late onset type 1 diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 10;13:916698. doi: 10.3389/fendo.2022.916698.
14. Alshareef SA, Omar SM, Hamdan HZ, Adam I. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 +49A/G polymorphisms in Sudanese adults with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes. *BMC Res Notes*. 2019 Nov 26;12(1):769. doi: 10.1186/s13104-019-4814-y.
15. Vatay A, Rajczyk K, Pozsonyi E, et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett*. 2002;84(2):109–115.
16. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018;61(6):1333–1343. DOI: 10.1007/s00125-018-4596-0.
17. Barker A, Lauria A, Schloot N, et al. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Mar;16(3):262–7. doi: 10.1111/dom.12216. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24118704.
18. Piccioni A, Rosa F, Mannucci S, et al. Gut Microbiota, LADA, and Type 1 Diabetes Mellitus: An Evolving Relationship. *Biomedicines*. 2023 Feb 25;11(3):707. doi: 10.3390/biomedicines11030707.
19. Tsaryk IO, Pashkovska NV. The role of cholecalciferol deficiency in the development of latent autoimmune diabetes in adults. *International Journal of Endocrinology*. 2023;19(4):259–63. DOI: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1282.
20. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019 Mar 26;10:320. doi: 10.3389/fphys.2019.00320.
21. Salem SD, Saif-Ali R, Muniandy S, Al-Hamodi Z, Ismail IS. Comparison of adults with insulin resistance (IR) in latent autoimmune diabetes versus IR in glutamic acid decarboxylase antibody-negative diabetes. *Ann Acad Med Singap*. 2014 Feb;43(2):107–12.
22. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeve J, Brooks-Worrell B, Goel A, Palmer JP. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):237–44. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.013.
23. Li X, Cao C, Tang X, Yan X, Zhou H, Liu J, Ji L, Yang X, Zhou Z. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Determinants

in Newly-Diagnosed Adult-Onset Diabetes in China: A Multi-Center, Cross-Sectional Survey. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 1;10:661. doi: 10.3389/fendo.2019.00661.

24. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):147-159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147.

25. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):674-686. DOI: 10.1038/nrendo.2017.99.

26. Vich-Pérez P, Abánades-Herranz JC, Mora-Navarro G, et al; LADA-PC Research Consortium. Development and validation of a clinical score for identifying patients with high risk of latent autoimmune adult diabetes (LADA): The LADA primary care-protocol study. *PLoS One*. 2023 Feb 9;18(2):e0281657. doi: 10.1371/journal.pone.0281657.

27. Chandran L, Singh S A, Vellapandian C. Diagnostic Dilemmas and Current Treatment Approaches in Latent Onset Autoimmune Diabetes in Adults: A Concise Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(1):e240322202561. doi: 10.2174/1573399818666220324095918.

28. Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48:150-157.

29. Liu L, Li X, Xiang Y, et al.; LADA China Study Group. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care*. 2015;38:16-21.

30. Buzzetti R, Maddaloni E, Gaglia J, Leslie RD, Wong FS, Boehm BO. Adult-onset autoimmune diabetes. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 22;8(1):63. doi: 10.1038/s41572-022-00390-6.

31. Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M, Tuomi T, Wolk A, Carlsson S. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec;175(6):605-614. doi: 10.1530/EJE-16-0376.

32. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI; ADOPT Study Group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004 Dec;53(12):3193-200. doi: 10.2337/diabetes.53.12.3193.

33. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, Yang L, Lin J, Liu Z, Hagopian WA, Leslie RD; LADA China Study Group. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013 Feb;62(2):543-50. doi: 10.2337/db12-0207.

34. Petrone A, Suraci C, Capizzi M, et al. The protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) is associated with high GAD antibody titer in Latent autoimmune diabetes in adults: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 3. *Diabetes Care*. 2008;31:534-538.

35. Zampetti S, Spoletini M, Petrone A, et al. Association of TC-F7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med*. 2010;27:701-704. 10.1111/j.1464-5491.2010.02997.x.

36. Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome — A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 28;13:913373. doi: 10.3389/fendo.2022.913373.

37. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, Sarelin L. Chronic complications in patients with slowly

progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*. 1999 Aug;22(8):1347-53. doi: 10.2337/diacare.22.8.1347.

38. Yu TP, Zhao CC, Chen MY, Lu JX, Li LX, Jia WP. [The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in patients with latent autoimmune diabetes in adults]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018 Aug 14;98(30):2398-2402. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.30.006.

39. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1857-1865. doi: 10.2337/dc23-0739.

40. Tsaryk I, Pashkovska N. Peculiarities of the Course of Diabetic Kidney Disease in Patients With Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17:116-120. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>.

41. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206-12.

42. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement from an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.

43. Sørgjerd EP, Skorpén F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1310-8. doi: 10.1007/s00125-012-2463-y.

44. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2011 Feb;164(2):239-45. doi: 10.1530/EJE-10-0901.

45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;(352):854-865.

46. Dutta S, Shah RB, Singhal S, et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jun 26;17:1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373.

47. Markowicz-Piasecka M, Sadowska A, Huttunen KM, Podsiedlik M, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. An investigation into the pleiotropic activity of metformin. A glimpse of haemostasis. *Eur J Pharmacol*. 2020 Apr 5;872:172984. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.172984.

48. Pashkovska N, Pashkovskyy V. Insulin Resistance and Stroke: Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20:80-86. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1367>.

49. Pashkovska N. Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus: Prospects for the Use of Metformin. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19:215-224. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1274>.

50. Sardu C, D'Onofrio N, Torella M, et al. Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Sep 30;18(1):126. doi: 10.1186/s12933-019-0931-0.

51. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct;15(10):569-589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.

52. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR; REMOVAL Study Team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1594-1600. doi: 10.1007/s00125-017-4364-6.

53. Poh Shean W, Chin Voon T, Long Bidin MBB, Adam NLB. Effects of metformin on glycaemic variability in combination with insulin in overweight/obese patients with type 1 diabetes. *J R Coll Physicians Edinb*. 2023 Jun;53(2):94-103. doi: 10.1177/14782715231170958.

54. Nelson WR. Co-medication of insulin and metformin in type 1 (LADA) diabetes: Case report. *Zenodo*. 2024 Feb; v1. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10616652>.

55. Velayati S, Shanik M, Isabela J. Role of Metformin and Lifestyle Modification in Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *ROMAO Diabetes* 2022;71(1):1289-P. <https://doi.org/10.2337/db22-1289-P>.

56. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 21;13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169.

Отримано/Received 20.02.2024

Рецензовано/Revised 23.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; phone: +380 (50) 660-45-54; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Iryna Tsaryk, PhD, Assistant at the Department of Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94; <https://orcid.org/0000-0002-5781-2558>

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.

N.V. Pashkovska, I.O. Tsaryk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Latent autoimmune diabetes in adults: current data (review of literature and own data)

Abstract. The article provides up-to-date information on latent autoimmune diabetes in adults (LADA), presents data on epidemiology, factors and mechanisms of development, clinical features of this disease. The phenotypic variants of the course of LADA are described, the issues of diagnostic features and differential diagnosis are revealed. LADA is a form of diabetes characterized by a less intense autoimmune process and a wide range of clinical signs compared to classical type 1 diabetes mellitus (T1DM) and can have features of both major types of diabetes. Based on the results of epidemiological studies, the prevalence of LADA is approximately 12 % of all cases of diabetes, it is the second most common form of diabetes after type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is the most common type of autoimmune diabetes in adults. According to the modern classification, LADA belongs to the autoimmune subtype of T1DM. Since patients do not need insulin at the beginning of the disease, the course of LADA is similar to T2DM, which is the cause of diagnostic errors. The literature data and the results of the conducted research have shown that, in addition to autoimmune damage to pancreatic beta cells, insulin resistance plays a key role

in the mechanisms of LADA development, with an increase in the frequency and degree of abdominal obesity, which not only worsens metabolic control and increases the risk of metabolic syndrome, but also causes a decrease in insulin secretion and progression of the autoimmune process. In patients with LADA, the prevalence and degree of obesity, hypertension and dyslipidemia occupy an intermediate position between the classical types of diabetes. Despite having fewer metabolic risk factors compared to T2DM, patients with LADA have the same or even higher risk of death and cardiovascular diseases. The most important diagnostic markers of LADA are levels of C-peptide and autoantibodies against islet antigens. The possibility of a clear diagnosis of LADA is limited due to the significant heterogeneity of the disease due to an overlap of T1DM and T2DM symptoms. According to modern guidelines, therapeutic approaches to LADA, which are based on insulin therapy and metformin, depend on the level of C-peptide. More research is needed to improve personalized approaches to the treatment of this disease.

Keywords: latent autoimmune diabetes in adults; diabetes mellitus; heterogeneity; insulin resistance

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

UA-GLUC-PUB-052024-153

¹ <https://rx.ua/info/glyukofazh>

S.V. Fedorov, O.M. Didushko, N.B. Nyshchuk-Oliinyk,
N.Z. Pozur, M.V. Bielinskyi, A.S. Herashchenko
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Enhanced therapy for coronary artery disease and diabetes mellitus: impact on biomarkers and clinical outcomes

Abstract. Background. Cardiovascular diseases like coronary artery disease (CAD) are a major global health issue, causing millions of deaths each year. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) worsens outcomes for those with CAD. Common risk factors suggest potential synergistic treatment approaches, including the use of quercetin, a natural flavonoid. The purpose was to examine the clinical efficacy and safety of empagliflozin and quercetin in the treatment of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus comorbidity in the light of their impact on parameters of inflammation. **Materials and methods.** A total of 128 patients diagnosed with both stable CAD and T2DM were enrolled in the study between January and December 2023. Participants were categorized into three groups. Group 1 (controls): 40 patients receiving the standard treatment protocol for CAD and T2DM. Group 2: 46 patients received standard therapy in addition to empagliflozin (10 mg daily). Group 3: 42 patients received standard therapy in addition to empagliflozin (10 mg daily) and quercetin (80 mg three times a day). **Results.** The results showed that age and gender were similar between the groups, indicating a balanced distribution. The study then evaluated the effects of treatment on various parameters. The baseline body mass index (BMI), glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 levels were comparable across all groups. After treatment, significant reductions were observed in BMI, fasting glucose, HbA1c, sST2, and TLR2/TLR4 in all groups. The most significant improvements were seen in the group that received both empagliflozin and quercetin. The findings highlight the potential benefits of these interventions in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. **Conclusions.** The addition of empagliflozin and quercetin to standard therapy appears to offer significant benefits in managing BMI, glycemic control, and inflammatory markers in patients with CAD and T2DM. The combined treatment regimen has potential to address the complex interplay of metabolic and inflammatory processes in high-risk patients. The proposed combination also showed efficacy in reducing the myocardial stress, which is shown by a decrease in serum sST2.

Keywords: coronary artery disease; diabetes mellitus; inflammation; quercetin; empagliflozin

Introduction

Cardiovascular diseases, with coronary artery disease (CAD) as the most prevalent, continue to be the leading cause of global morbidity and mortality. In 2020, cardiovascular diseases were responsible for approximately 17.9 million deaths worldwide, a figure that underscores the urgent need for effective management strategies [1]. Among the myriad of complicating factors for CAD, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is particularly significant [2]. T2DM not only

increases the risk of developing CAD but also exacerbates the outcomes for those already diagnosed with cardiovascular complications [3].

The bi-directional relationship between CAD and T2DM is mediated through shared risk factors, including hyperglycemia, insulin resistance, and chronic inflammation [4]. These overlapping pathways suggest a potential for synergistic treatment approaches that could ameliorate the burden of both diseases. Despite the availability of numerous phar-

macological interventions for CAD and T2DM, outcomes in patients suffering from both conditions simultaneously remain suboptimal [3]. The complexity of their interaction demands therapeutic strategies that can address the multifactorial nature of their comorbidity. Currently, the cornerstone of CAD treatment involves statin therapy, antiplatelet agents, and, where appropriate, revascularization procedures [5].

For T2DM, management typically relies on glycemic control through lifestyle intervention and hypoglycemic agents. However, these approaches often prove inadequate in addressing the heightened cardiovascular risk presented by the comorbidity with diabetes [6].

Quercetin, a naturally occurring flavonoid, has demonstrated considerable potential in reducing inflammation and oxidative stress, which are key contributors to both CAD and T2DM. Research has highlighted its capability to improve endothelial function, reduce blood pressure, and modulate glucose metabolism, which are critical areas of concern in the comorbid management of these diseases [7].

The purpose of the study was to examine the clinical efficacy and safety of empagliflozin and quercetin in the treatment of CAD and T2DM comorbidity and in the light of their impact on parameters of inflammation.

Materials and methods

This was a single-center observational cohort study conducted at the Cardiology Department of Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital. The study aimed to assess the additive effects of empagliflozin and quercetin in patients with stable CAD and T2DM who were already receiving standard medical therapy according to current European guidelines [8, 9].

A total of 128 patients diagnosed with both stable CAD and T2DM were enrolled in the study between January and December 2023. The study population was divided into three groups based on their treatment regimen to facilitate a comparative analysis of outcomes.

Group 1 (controls): 40 patients receiving the standard treatment protocol for CAD and T2DM. Group 2: 46 participants took standard therapy in addition to empagliflozin (10 mg daily). Group 3: 42 patients received standard therapy in addition to empagliflozin (10 mg daily) and quercetin (80 mg three times a day).

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University. The study was conducted in accordance with the ethical principles for medical research involving human subjects, as outlined in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants before their inclusion in the study.

Baseline demographic and clinical data, including age, sex, duration of disease, body mass index (BMI), and medical history, were collected through patient interviews and medical records. Laboratory parameters were measured,

including fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 levels and their ratio. These were assessed at the start and end of the study period.

Biochemical measurements were conducted using the HTI ImmunoChem-2100 analyzer for routine clinical chemistry parameters. The levels of sST2, TMAO, TLR2, and TLR4 were determined using specific ELISA kits (Getein Biotech Inc., China). The assays were conducted according to the manufacturer’s protocols to ensure consistency and reliability of the results.

The data were analyzed using SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were employed to summarize the demographic and clinical characteristics. The chi-square test was utilized for the analysis of categorical data, and ANOVA was performed to compare the means across three groups. Post hoc analyses with Bonferroni correction were applied to control for multiple comparisons. Linear regression models were employed to investigate the impact of treatment modalities on the clinical and biochemical markers. The threshold for statistical significance was set at a p-value of less than 0.05.

Results

The demographic characteristics and baseline measurements were recorded to ensure comparability across the groups and to establish a baseline for evaluating treatment effects (Table 1).

The mean age of participants showed no significant differences, indicating a well-balanced age distribution among treatment cohorts. The ages ranged from early 50s to mid-50s across the groups, with a p-value of 0.158, suggesting that age would not confound the treatment outcomes.

The proportion of males to females was nearly equal, with roughly 45 % male and 55 % female participants in each group. This balance helps in minimizing gender as a confounding factor in the treatment outcomes (p = 0.957).

These baseline data confirm that the study groups were comparable at the outset, in terms of both age and gender distribution. This comparability is crucial for ensuring that the outcomes and differences observed post-treatment can be attributed with greater confidence to the interventions themselves rather than to demographic discrepancies.

The dynamics of control parameters is presented in Table 2.

Initially, all groups presented with similar BMI, showing no statistically significant differences at baseline (p = 0.827). Post-treatment observations revealed significant reductions in BMI across all groups. Group 1, receiving only standard treatment, showed a reduction of 6.47 % (p = 0.016). More substantial reductions were observed in group 2, with empagliflozin added to the treatment, showing a 12.51% decrease (p < 0.001). The most significant decrease was noted in group 3, where both empagliflozin and quercetin were used, resulting in a 17.00% reduction in BMI (p < 0.001).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Variable	Group 1 (n = 40)	Group 2 (n = 46)	Group 3 (n = 42)	p-value
Age, years (mean ± SD)	53.57 ± 4.27	54.38 ± 3.28	52.83 ± 3.74	0.158
Gender (male/female)	18 (45 %)/22 (55 %)	22 (47.8 %)/24 (52.2 %)	19 (45.2 %)/23 (54.8 %)	0.957

Pre-treatment fasting glucose levels were comparable across the groups. Following the treatment period, all groups demonstrated significant reductions: in controls, glucose levels decreased by 11.02 % ($p < 0.001$), in group 2, by 16.61 % ($p < 0.001$), and group 3 showed the most substantial reduction of 20.26 % ($p < 0.001$).

Similar to glucose, baseline HbA1c levels were consistent in all groups. Post-treatment results indicated significant improvements. The reduction in HbA1c was 11.85 % in group 1 ($p < 0.001$), 15.98 % in group 2 ($p < 0.001$), and the highest in group 3, at 20.64 % ($p < 0.001$).

Initially, there were no significant differences in sST2 levels among the groups ($p = 0.618$), providing a comparable baseline. Following treatment, there was a significant reduction in sST2 levels: by 9.80 % in controls ($p < 0.001$), by 27.99 % in group 2 ($p < 0.001$), and group 3 exhibited the most significant reduction of 36.89 % ($p < 0.001$). These findings suggest that the combination of empagliflozin and quercetin may be particularly effective in reducing cardiac stress.

flozin and quercetin may be particularly effective in reducing cardiac stress.

The levels of TLR2 and TLR4 were found to be similar across all groups at the start ($p = 0.183$ for TLR2 and $p = 0.745$ for TLR4). Following treatment, TLR2 decreased by 10.34, 41.49, 51.61 % in groups 1, 2, 3, respectively (all $p < 0.001$). TLR4 levels also exhibited a significant decrease, with reductions of 12.66 % in group 1, 36.24 % in group 2, and 46.39 % in group 3 (all $p < 0.001$). These results demonstrate a notable anti-inflammatory effect, particularly pronounced with the combined treatment of empagliflozin and quercetin. There were no initial differences in the TLR2/TLR4 ratio among the groups ($p = 0.625$). However, following treatment, the ratio exhibited a shift, displaying a slight increase of 2.57 % in group 1 ($p = 0.016$) and decreases in groups 2 and 3 of 8.06 and 9.44 %, respectively (both $p < 0.001$). This shift serves to reinforce the anti-inflammatory impact of the treatments, particularly in conjunction with quercetin.

Table 2. Dynamics of control parameters in studied patients

Variable		Group 1 (n = 40)	Group 2 (n = 46)	Group 3 (n = 42)	p-value
BMI, kg/m ²	Pre-treatment	33.45 (31.71; 35.40)	33.69 (31.46; 35.03)	33.24 (31.92; 34.67)	0.827
	Post-treatment	31.98 (29.78; 33.98)	28.90 (26.20; 31.72)	27.46 (25.33; 30.09)	< 0.001
	Δ% p-value	-6.47 0.016	-12.51 0.001	-17.00 0.001	
Glucose, mmol/l	Pre-treatment	9.27 (9.10; 9.39)	9.21 (9.05; 9.32)	9.21 (9.09; 9.34)	0.262
	Post-treatment	8.26 (8.10; 8.44)	7.67 (7.50; 7.81)	7.34 (7.21; 7.48)	< 0.001
	Δ% p-value	-11.02 0.001	-16.61 0.001	-20.26 0.001	
HbA1c, %	Pre-treatment	9.25 (9.14; 9.38)	9.25 (9.08; 9.40)	9.25 (9.05; 9.32)	0.808
	Post-treatment	8.16 (8.04; 8.25)	7.75 (7.64; 7.90)	7.29 (7.17; 7.44)	< 0.001
	Δ% p-value	-11.85 0.001	-15.98 0.001	-20.64 0.001	
sST2, ng/ml	Pre-treatment	48.16 (46.38; 50.21)	47.66 (45.65; 50.55)	48.66 (46.26; 50.00)	0.618
	Post-treatment	43.32 (41.80; 46.18)	34.20 (31.54; 38.23)	30.84 (28.96; 32.57)	< 0.001
	Δ% p-value	-9.80 0.001	-27.99 0.001	-36.89 0.001	
TMAO, ng/ml	Pre-treatment	1036.47 (975.94; 1091.03)	980.78 (937.82; 1063.75)	1027.95 (963.10; 1076.80)	0.124
	Post-treatment	866.37 (816.04; 906.19)	649.89 (613.08; 676.23)	561.29 (544.08; 578.69)	< 0.001
	Δ% p-value	-16.47 0.001	-34.89 0.001	-44.81 0.001	
TLR2, ng/ml	Pre-treatment	0.54 (0.53; 0.54)	0.54 (0.53; 0.55)	0.54 (0.54; 0.55)	0.183
	Post-treatment	0.48 (0.48; 0.49)	0.31 (0.30; 0.31)	0.26 (0.25; 0.27)	< 0.001
	Δ% p-value	-10.34 0.001	-41.49 0.001	-51.61 0.001	
TLR4, ng/ml	Pre-treatment	0.66 (0.64; 0.69)	0.67 (0.65; 0.70)	0.66 (0.64; 0.69)	0.745
	Post-treatment	0.58 (0.56; 0.60)	0.42 (0.40; 0.45)	0.35 (0.34; 0.38)	< 0.001
	Δ% p-value	-12.66 0.001	-36.24 0.001	-46.39 0.001	
TLR2/TLR4	Pre-treatment	0.82 (0.77; 0.84)	0.81 (0.78; 0.83)	0.82 (0.78; 0.84)	0.625
	Post-treatment	0.83 (0.80; 0.86)	0.74 (0.69; 0.78)	0.73 (0.69; 0.80)	< 0.001
	Δ% p-value	2.57 0.016	-8.06 0.001	-9.44 0.001	

Linear regression analysis was conducted to evaluate the impact of treatment modalities on clinical outcomes (Table 3).

Pre-treatment analysis revealed no significant association of BMI and group membership ($B = -0.192$, 95% CI -0.825 to 0.441 , $p = 0.549$). Post-treatment analysis, however, indicated a significant negative association ($B = -1.929$, 95% CI -2.638 to -1.220 , $p < 0.001$), suggesting a substantial decrease in BMI linked to treatment.

The analysis of pre-treatment glucose levels demonstrated no significant association ($B = -0.025$, 95% CI -0.072 to 0.021 , $p = 0.284$), while post-treatment content exhibited a significant decrease ($B = -0.448$, 95% CI -0.503 to -0.392 , $p < 0.001$). The pre-treatment HbA1c was not statistically significant ($B = -0.016$, 95% CI -0.067 to 0.036 , $p = 0.541$), while the post-treatment levels demonstrated a significant reduction ($B = -0.419$, 95% CI -0.464 to -0.375 , $p < 0.001$).

There was no significant change in pre-treatment sST2 ($B = 0.025$, 95% CI -0.683 to 0.734 , $p = 0.944$), while post-treatment levels significantly decreased ($B = -6.522$, 95% CI -7.381 to -5.662 , $p < 0.001$).

No significant pre-treatment changes were observed in TMAO content between groups ($B = -6.639$, 95% CI -26.257 to 12.980 , $p = 0.504$), but post-treatment analysis demonstrated a pronounced decrease ($B = -149.537$, 95% CI -162.839 to -136.235 , $p < 0.001$).

TLR2 showed a marginal non-significant effect in the pre-treatment phase ($B = 0.002$, 95% CI 0.000 to 0.004 , $p = 0.065$), while post-treatment levels reduced significantly ($B = -0.109$, 95% CI -0.117 to -0.101 , $p < 0.001$). TLR4 demonstrated no pre-treatment changes ($B = 0.000$, 95% CI -0.007 to 0.007 , $p = 0.957$) and a significant post-treatment decrease ($B = -0.112$, 95% CI -0.121 to -0.102 , $p < 0.001$).

The pre-treatment TLR2/TLR4 ratio was not statistically significant ($B = 0.003$, 95% CI -0.006 to 0.011 , $p = 0.493$), but the post-treatment levels demonstrated a significant reduction ($B = -0.046$, 95% CI -0.059 to -0.032 , $p < 0.001$).

Discussion

The present study investigated the effects of adding empagliflozin and quercetin to standard treatment in patients with stable CAD and T2DM. The results demonstrated significant improvements in BMI, glycemic control, and inflammatory markers, suggesting a synergistic benefit of the combined treatments. A significant reduction in BMI, particularly in groups receiving empagliflozin with or without quercetin, supports the notion that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors not only improve glycemic control but also facilitate weight loss, which is crucial in managing both diabetes and CAD [10].

The addition of quercetin appeared to amplify these effects, which aligns with previous studies suggesting that flavonoids like quercetin can improve metabolic health by enhancing insulin sensitivity and exerting anti-obesity effects [11]. These results underscore the potential of quercetin as an adjunct therapy in metabolic disorders, providing a foundation for further exploration into its benefits in clinical settings.

The significant decreases in sST2 and TLR levels observed in this study provide important insights into the anti-inflammatory effects of empagliflozin and quercetin. sST2 is known to be a marker of stress and inflammation in the heart, and its reduction is associated with improved cardiovascular outcomes [12]. Similarly, reductions in TLR2 and TLR4, which play pivotal roles in innate immune responses, suggest a decreased systemic inflammatory state. These findings are particularly pertinent in light of the well-documented association between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease [13, 14].

The enhanced effects observed with the combined empagliflozin and quercetin treatment may be attributed to the complementary mechanisms of action of the two agents. While empagliflozin decreases glucose reabsorption in the kidneys, leading to improved glycemic control and weight

Table 3. Linear regression analysis of parameters of studied patients

Variable		B	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
BMI, kg/m ²	Pre-treatment	-0.192	-0.825	0.441	0.549
	Post-treatment	-1.929	-2.638	-1.220	< 0.001
Glucose, mmol/l	Pre-treatment	-0.025	-0.072	0.021	0.284
	Post-treatment	-0.448	-0.503	-0.392	< 0.001
HbA1c, %	Pre-treatment	-0.016	-0.067	0.036	0.541
	Post-treatment	-0.419	-0.464	-0.375	< 0.001
sST2, ng/ml	Pre-treatment	0.025	-0.683	0.734	0.944
	Post-treatment	-6.522	-7.381	-5.662	< 0.001
TMAO, ng/ml	Pre-treatment	-6.639	-26.257	12.980	0.504
	Post-treatment	-149.537	-162.839	-136.235	< 0.001
TLR2, ng/ml	Pre-treatment	0.002	0.000	0.004	0.065
	Post-treatment	-0.109	-0.117	-0.101	< 0.001
TLR4, ng/ml	Pre-treatment	0.000	-0.007	0.007	0.957
	Post-treatment	-0.112	-0.121	-0.102	< 0.001
TLR2/TLR4	Pre-treatment	0.003	-0.006	0.011	0.493
	Post-treatment	-0.046	-0.059	-0.032	< 0.001

loss, quercetin's anti-inflammatory and antioxidant properties may further reduce cardiovascular risk by mitigating oxidative stress and inflammation [15, 16].

This synergistic effect may explain the greater reductions in biomarkers of cardiovascular risk and inflammation observed in the group treated with both empagliflozin and quercetin. This dual approach could be particularly beneficial in patients with T2DM and CAD, where both metabolic control and inflammation are critical targets for therapy [17, 18].

Despite such promising findings, this study has limitations that should be addressed in future research. The sample size, while adequate to detect significant differences, limits the generalizability of the results. Further research is required in the form of larger, multicenter trials to confirm these findings and assess their applicability to broader populations. Additionally, the study's design does not allow for the assessment of long-term outcomes, which are crucial for chronic conditions like CAD and T2DM [19, 20]. Future studies should focus on long-term clinical outcomes, including mortality, cardiovascular events, and hospitalizations.

Conclusions

The addition of empagliflozin and quercetin to standard therapy appears to offer significant benefits in managing BMI and glycemic control, and inflammatory markers in patients with CAD and T2DM.

The combined treatment regimen has potential to address the complex interplay of metabolic and inflammatory processes in high-risk patients.

The proposed combination also showed efficacy in reducing the myocardial stress, which is shown by a decrease in serum sST2.

References

1. Lindsstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2372–425. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.001.
2. Van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2084–9. doi: 10.2337/dc.10-0286.
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. Glucocentric and cardiocentric approaches to achieving type 2 diabetes compensation. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(5):344–348. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1297.
5. Mykhailovska NS, Kulynych TO, Shershynova OV, Bazun YeI, Bocharnykova IS, et al. Peculiarities of clinical and metabolic profile of patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (retrospective analysis). *Pathologia*. 2020;2. doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212754.
6. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368–e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
7. Ji M, Ren D, Dunbar-Jacob J, Gary-Webb TL, Erlen JA. Self-Management Behaviors, Glycemic Control, and Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes. *Nurs Res*. 2020 Mar/Apr;69(2):E9–E17. doi: 10.1097/NNR.0000000000000401.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
10. Jasleen B, Vishal GK, 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.
11. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022 Apr 13;27(8):2498. doi: 10.3390/molecules27082498.
12. Dudek M, Kalużna-Oleksy M, Migaj J, Sawczak F, Krysztofiak H, et al. sST2 and Heart Failure—Clinical Utility and Prognosis. *J Clin Med*. 2023 Apr 26;12(9):3136. doi: 10.3390/jcm12093136.
13. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
14. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem*. 2015 Aug 26;6(3):209–17. doi: 10.4331/wjbc.v6.i3.209.
15. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Feb 2;18(1):15. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2.
16. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016 Mar 15;8(3):167. doi: 10.3390/nu8030167.
17. Chmyr N. Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(1):22–35. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1142.
18. Kumar V, Yadav B, Nachankar A. Prevalence of Coronary Artery Disease in Asymptomatic type 2 Diabetes Mellitus Patients with Invasive Correlation in North India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023 Mar-Apr;27(2):133–139. doi: 10.4103/ijem.ijem_378_22.
19. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 14;21(1):74. doi: 10.1186/s12933-022-01516-6.
20. Popoviciu MS, Paduraru L, Nutas RM, Ujoc AM, Yahya G, et al. Diabetes Mellitus Secondary to Endocrine Diseases: An Update of Diagnostic and Treatment Particularities. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 11;24(16):12676. doi: 10.3390/ijms241612676.

Received 05.02.2024

Revised 24.04.2024

Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Serhii Fedorov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: sfedorov@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (66) 801-95-04; <http://orcid.org/0000-0002-2202-4279>

Oksana Didushko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: odidushko@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (68) 677-97-23; <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

Nataliia Nyshchuk-Oliinyk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nnyshchuk@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (67) 341-11-50; <https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>

Nataliia Pozur, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nzpozur@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (66) 978-83-69; <https://orcid.org/0000-0002-6398-214X>

Mykyta Bielinskyi, PhD in Medicine, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (99) 727-30-23; <http://orcid.org/0000-0001-5013-3838>

Andrii Herashchenko, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (68) 677-97-23; <http://orcid.org/0000-0003-4090-7320>

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.

Федоров С.В., Дідушко О.М., Нищук-Олійник Н.Б., Позур Н.З., Белінський М.В., Геращенко А.С.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Удосконалення терапії ішемічної хвороби серця та цукрового діабету: вплив на біомаркери і клінічні результати

Резюме. Актуальність. Серцево-судинні захворювання, такі як ішемічна хвороба серця (ІХС), є основною глобальною проблемою охорони здоров'я, що призводить до мільйонів смертей щороку. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) погіршує наслідки для людей з ІХС. Спільні фактори ризику потребують синергічних підходів до лікування, включаючи використання природного флавоноїду кверцетину. **Мета:** вивчити клінічну ефективність та безпеку емплагліфозину й кверцетину в лікуванні коморбідного перебігу ішемічної хвороби серця і цукрового діабету 2-го типу з урахуванням їхнього впливу на показники запалення. **Матеріали та методи.** У період з січня по грудень 2023 року під спостереженням перебувало 128 пацієнтів із діагнозом стабільної ІХС та ЦД2. Учасники були розподілені на три групи: першу (контроль, n = 40) — стандартне лікування ІХС та ЦД2, другу (n = 46) — стандартна терапія та емплагліфозин (10 мг/добу), третю (n = 42) — стандартна терапія та емплагліфозин (10 мг/добу) і кверцетин (80 мг тричі на добу). **Результати.** Вік і стать були подібними між групами, що свідчить про збалансований розподіл. Далі в дослідженні оцінювали вплив лікування на різні

параметри. Вихідні показники індексу маси тіла (ІМТ), рівні глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c), sST2, Toll-подібного рецептора-2 (TLR2) та TLR4 були порівнянними в усіх групах. Після лікування спостерігалось значне зниження ІМТ, рівнів глюкози натще, HbA1c, sST2 та співвідношення TLR2/TLR4 в усіх групах. Найбільш значущими покращення були в третій групі (емпагліфозин і кверцетин). Отримані дані підкреслюють потенційні переваги цих втручань у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу. **Висновки.** Додавання емплагліфозину та кверцетину до стандартної терапії має значні переваги в управлінні ІМТ, маркерами запалення та глікемічному контролі в пацієнтів з ІХС та ЦД2. Комбінована схема лікування має потенціал щодо регулювання складної взаємодії метаболічних та запальних процесів у пацієнтів із високим ризиком. Запропонована комбінація також показала ефективність у зменшенні міокардального стресу, що проявляється зниженням рівня сироваткового sST2.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; цукровий діабет; запалення; кверцетин; емплагліфозин

Kh.A. Moskva¹, O.P. Kikhtyak¹, M.O. Kondratyuk¹, M.L. Farmaha¹,
Ya.L. Leshchuk¹, S.I. Fediaieva¹, Ye.S. Leshchuk, T.A. Kikhtiak²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital",
Lviv, Ukraine

Gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients

Abstract. Background. Liver steatosis is a common condition that can progress to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis and increases the risk of death from cardiovascular and liver complications. Understanding the link between steatosis and non-alcoholic fatty liver disease, obesity, and gut microbiota is essential. Recent studies have revealed that gut microbiota plays a crucial role in developing this condition, highlighting the importance of microbiota control. The purpose of the study was to detect changes in gut microbiota and new markers associated with hepatic steatosis in obese patients. **Materials and methods.** The study involved 60 men aged 38 to 65, divided into two groups: 32 patients with hepatic steatosis (experimental group) and 28 with no steatosis (controls). As part of the study, the levels of the lipogram were determined, anthropometric measurements were made, a bioimpedance analysis of the body was performed, as well as liver ultrasound and shear wave elastography. The gut microbiota of all participants was also examined using sequencing technologies (material collected from stool samples). **Results.** In the experimental group, there are significantly more patients with overweight, dyslipidemia (hypercholesterolemia, triglyceridemia, high low-density lipoproteins, high atherogenicity coefficient, and low high-density lipoproteins). Also, patients with hepatic steatosis are more likely to have an excessive percentage of fat and an excessive amount of visceral fat, hepatomegaly due to the craniocaudal size of the liver, and increased liver stiffness. Regarding the intestinal microbiota, there is an increase in bacterial groups belonging to the Bacteroidetes. Our analysis showed that specific markers such as body mass index, blood lipid profile, body fat percentage, and liver ultrasound parameters are essential for diagnosing steatosis. Body mass index above 24.9 kg/m² and increased waist circumference were associated with steatosis. Bioimpedance analysis parameters, including body fat percentage and relative visceral fat level, were also crucial indicators. Dyslipidemia, with increased levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high atherogenicity coefficient, and lower high-density lipoproteins, was related to steatosis. The liver stiffness was significantly higher among patients with steatosis, indicating additional risk of liver fibrosis. Shear wave elastography can be a valuable tool for detecting liver steatosis. **Conclusions.** Patients with steatosis were characterized by signs of obesity (increased waist circumference, body mass index) and dyslipidemia, higher percentage of adipose tissue, relative amount of visceral fat, craniocaudal liver size, liver stiffness, and low levels of high-density lipoproteins. An increase in the gut microbiota of bacterial groups belonging to the Bacteroidetes has been observed.

Keywords: obesity; liver steatosis; intestinal microbiota

Introduction

Liver steatosis represents a widespread condition that is a part of the general pathological process, which may lead to steatohepatitis under certain conditions and subsequently to liver fibrosis and even cirrhosis [1, 2]. It should be emphasized that patients with liver steatosis are at an increased risk of death from both cardiovascular diseases and liver-related complications [3].

The pathogenic role of steatosis in liver damage is recognized regardless of its origin. However, researchers are particularly interested in detecting steatosis in the context of non-alcoholic fatty liver disease due to its widespread occurrence and close association with metabolic disorders [4]. This is especially crucial as steatosis is highly prevalent among individuals with obesity, diabetes, and dyslipidemia [5]. Additionally, it is known that fatty liver degeneration can occur long before the development of metabolic syndrome. In contrast, liver steatosis may develop even with a slight increase in body weight, as in this case, redistribution of lipid content in tissues and metabolic disorders can occur [6].

Experimental studies have revealed that the bacteria living in our intestines have an equally important role in the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) [7]. Lifestyle changes and increased physical activity can alter the state of our liver through their influence on the gut microbiota composition. It is worth noting that the detected changes in the composition of the gut microbiota in patients with MAFLD can be managed by the use of particular drugs, such as probiotics, prebiotics, or synbiotics, allowing to improve the condition of patients with MAFLD significantly [8].

The timely detection and quantification of both the state of the liver and the gut microbiota have become crucial objectives for hepatology, endocrinology, and other areas of the healthcare system overall, given the high prevalence of steatosis.

The purpose of the study was to identify gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients.

Materials and methods

Sixty men aged 38 to 65 years (average of 48.6 ± 10.8 years) were involved in the study. Non-inclusion criteria were the presence of alcoholic, drug-induced, viral, autoimmune liver damage, and storage diseases.

All patients were examined for the presence of fatty hepatosis according to the 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 [1] using liver ultrasound in the absence of apparent reasons for the secondary build-up of fat in the liver (alcohol abuse, use of hepatotoxic drugs, viral hepatitis infection, autoimmune and hereditary diseases).

Exclusion of alcoholic liver damage was performed based on reports of daily alcohol consumption in a dose of at least 50.0 g of pure ethanol for 25 years and screening for alcohol abuse (CAGE questionnaire — Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener). Hepatitis B virus etiology was identified using serological markers of hepatitis B virus (HBsAg determina-

tion), hepatitis C virus — serological markers of hepatitis C virus (anti-HCV), as well as information regarding acute viral hepatitis in the previous medical records. Autoimmune reactions were evaluated based on the serological markers of autoimmune liver damage.

Two groups were formed depending on the presence of steatosis: experimental (EG) — 32 people with ultrasound-confirmed steatosis, and control (CG) — 28 patients without steatosis.

Biochemical blood serum parameters were studied using an automatic analyzer, Beckman Coulter AU680 (USA), which detected the levels of total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDL), and low-density lipoproteins (LDL). The atherogenicity coefficient (AC) greater than 3 was considered to be elevated.

Bioimpedance analysis was conducted using Tanita BC-587 body composition analyzer scales (Tanita, Japan) to determine patients' body weight, body mass index (BMI) (kg/m^2), bone mass (kg), skeletal muscle mass (kg), water content (%), body fat percentage (%), visceral (internal) fat level (units), basic metabolism (kcal), biological age (calculated based on the body's metabolic rate) (years). We used the following indicators for the study: body fat percentage and visceral fat level. The upper limits of the normal reference range accepted during bioimpedance analysis in the studied age group were as follows: for the body fat — 20 % and less, visceral (internal) fat levels — 12 and less, whereas BMI — $24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ and less. Patients' waist circumference (WC) was also measured as the primary criterion for metabolic disorders. WC exceeding 102 cm was considered elevated.

A liver ultrasound examination was conducted using a Toshiba (Canon) Aplio 500 Platinum device 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. All patients underwent standard ultrasound to identify functional and structural changes in the internal organs; liver dimensions (mm), outlines, structure, and echogenicity were assessed.

Shear wave elastography was performed on a Toshiba (Canon) Aplio 500 Platinum device in 2D diagnostic mode using a CA1-7A probe. The measurements were taken in real-time at a depth of 20–60 mm from the capsule to determine the average indicators that characterize the stiffness of the liver parenchyma (kPa). Threshold values were used to assess the stage of fibrosis: F0 — no fibrosis (up to 5.8 kPa); F1 — mild fibrosis (5.9–7.2 kPa); F2 — moderate fibrosis (7.3–9.5 kPa); F3 — advanced fibrosis (9.6–12.5 kPa); F4 — liver cirrhosis ($> 12.5 \text{ kPa}$) according to the METAVIR scale.

The gut microbiota was evaluated by determining the fecal bacterial composition using a polymerase chain reaction-based sequencing method in a certified laboratory DIAGEN, which provided results in the form of metagenomic analysis. The most used method for this purpose is 16S rRNA gene sequencing. This technique targets a specific region of the bacterial 16S rRNA gene, allowing for the identification and classification of bacterial species present in the sample collected from the stool.

The results were processed in Microsoft Excel using descriptive statistics, Student's t-test, and z-criterion to compare two variables. The statistical reliability of the markers

was evaluated using the SPSS software based on contingency tables, and indicators of diagnostic value were calculated. 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 results were presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the mean square deviation; n is the number of patients examined in the group. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results

Patients of the EG had significantly higher levels of total cholesterol compared to the CG (6.5 ± 1.4 mmol/l vs. 4.0 ± 0.6 mmol/l). In addition, significantly higher triglycerides (2.3 ± 0.8 mmol/l vs. 1.1 ± 0.1 mmol/l), LDL, and AC were observed in the group with liver steatosis. The mean value of HDL was not significantly different in both groups of patients. The results are shown in Table 1.

According to the information presented in Table 2, WC in patients with hepatic steatosis was significantly greater than in the CG (109.0 ± 12.0 cm vs. 97.6 ± 9.8 cm). BMI was also significantly higher in the group with steatosis compared to the CG patients (28.0 ± 2.7 kg/m² vs. 21.6 ± 1.7 kg/m²), as was the body fat percentage and the relative visceral fat level (32.3 ± 6.1 % vs. 20.9 ± 4.2 % and 9.4 ± 3.3 units vs. 4.0 ± 1.5 units, respectively).

The liver ultrasound results (Table 3) indicate a significantly greater craniocaudal (right) liver lobe length in patients with steatosis compared to the CG (160.5 ± 11.0 mm vs. 130.4 ± 13.4 mm) and a significantly higher index of liver stiffness in the EG compared to the CG (5.5 ± 0.6 kPa vs. 3.8 ± 1.3 kPa). The left liver dimension was not significantly different between the groups of patients (60.3 ± 5.6 mm vs. 57.1 ± 6.5 mm).

We obtained the following results for each group after comparing the number of patients with indicators exceeding the reference range. The number of patients with increased WC was higher in the EG, but it was not significant (19/32 vs. 11/28). However, a significantly more patients in the

Table 1. Blood lipid profile

Parameter	EG, n = 32	CG, n = 28
Total cholesterol, mmol/L	$6.5 \pm 1.4^*$	4.0 ± 0.6
Triglycerides, mmol/L	$2.3 \pm 0.8^*$	1.1 ± 0.1
LDL, mmol/L	$4.6 \pm 1.2^*$	2.8 ± 0.3
HDL, mmol/L	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.5
AC, units	$5.2 \pm 1.8^*$	2.7 ± 1.0

Note: here and in Tables 2, 3: * — $p < 0.05$ compared to CG values.

Table 2. Results of anthropometry and bioimpedance analysis

Parameter	EG, n = 32	CG, n = 28
WC, cm	$109.0 \pm 12.0^*$	97.6 ± 9.8
BMI, kg/m ²	$28.0 \pm 2.7^*$	21.6 ± 1.7
Body fat percentage, %	$32.3 \pm 6.1^*$	20.9 ± 4.2
Visceral fat level, units	$9.4 \pm 3.3^*$	4.0 ± 1.5

Table 3. Liver ultrasound and shear wave elastography

Parameter	EG, n = 32	CG, n = 28
Craniocaudal (right) lobe length, mm	$160.5 \pm 11.0^*$	130.4 ± 13.4
Left liver size, mm	60.3 ± 5.6	57.1 ± 6.5
Liver stiffness index, E, kPa	$5.5 \pm 0.6^*$	3.8 ± 1.3

EG had high BMI (28/32 vs. 1/28), high levels of total cholesterol (27/32 vs. 1/28), triglycerides (24/32 vs. 6/28), high AC (30/32 vs. 8/28), high body fat percentage (31/32 vs. 8/28). There were significantly more patients with an insufficient HDL level in the EG compared to CG (29/32 vs. 15/28). Higher levels of LDL compared to the reference range (14/32), higher than normal relative visceral fat level

Table 4. Analysis of the diagnostic value of additional screening markers of the liver steatosis risk

Parameter	Sensitivity, %	Specificity, %	Accuracy, %	Association/contingency coefficient
WC	60.0	60.0	60.0	0.38
BMI	87.5	95.0	90.0	0.98*
Total cholesterol	82.5	95.0	86.7	0.98*
Triglycerides	75.0	80.0	76.7	0.85*
LDL	42.5	100.0	61.7	0.44*
HDL	90.0	45.0	75.0	0.76*
AC	92.5	70.0	85.0	0.93*
Body fat percentage	97.5	70.0	88.3	0.98*
Visceral fat level	27.5	100.0	51.7	0.33*
Craniocaudal (right) liver length	72.5	100.0	81.7	0.68*
Left liver size	—	—	—	—
Liver stiffness	32.5	90.0	51.7	0.63*

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

(9/32), and increased craniocaudal size of the liver were only observed among patients of the EG (23/32). All the above indicators were within the reference range in controls. The left liver size was not increased in patients of both groups.

The following research phase is statistical analysis, which calculates the chances of accurately diagnosing liver steatosis using individual indicators — markers. Indicators of diagnostic value, such as sensitivity, specificity, and accuracy, were employed to determine the reliability of the diagnosis. Based on them, the odds ratio was defined — a number that shows how much the absence or presence of a particular result is associated with the presence or absence of a specific disease in a statistical group, and the association (or contingency) coefficient, which characterizes how close is the stochastic association between qualitative signs — alternative random variables. The sensitivity, specificity, accuracy, and association (or contingency) coefficient are shown in Table 4.

Based on the obtained data, WC, although it is a marker of metabolic disorder, did not indicate the presence of liver steatosis. However, all other assessed indicators can be considered risk markers of liver steatosis. Namely, BMI with a sensitivity of 87.5 %, specificity of 95.0 %, and accuracy of 90.0 % indicates the presence of liver steatosis. Blood lipid indicators are also of high importance: total cholesterol with a sensitivity of 82.5 %, specificity of 95.0 %, and accuracy of 86.7 % indicates the presence of steatosis, as well as triglycerides with a sensitivity of 75.0 %, specificity of 80.0 %, accuracy of 76.7 %; LDL with a sensitivity of 42.5 %, specificity of 100.0 %, accuracy of 61.7 %; HDL with a sensitivity of 90.0 %, specificity of 45.0 %, accuracy of 75.0 %; AC with a sensitivity of 92.5 %, specificity of 70.0 %, and accuracy of 85.0 %. The indicators of bioimpedance analysis, specifically the percentage of body fat tissue and the relative visceral fat level, are equally important. Excess visceral fat level with a sensitivity of 97.5 %, specificity of 70.0 %, and accuracy of 88.3 %, and relative visceral fat level with a sensitivity of 27.5 %, specificity of 100.0 % and accuracy of 51.7 % indicate liver steatosis. Regarding the liver ultrasound results, the craniocaudal size of the liver indicated hepatic steatosis with a sensitivity of 72.5 %, specificity of 100.0 %, and accuracy of 81.7 %. In contrast, the liver stiffness index had a sensitivity of 32.5 %, specificity of 90.0 %, and accuracy of 51.7 %.

Gut microbiota in obese patients also demonstrated a shift in the distribution of bacterial composition compared to the CG.

Patients of the EG had a higher total bacterial mass, which exceeded the data of controls and conditionally established levels of the reference range ($< 10^{12}$ CFU/cm³): 2.51 ± 0.21 CFU/cm³ vs. 1.72 ± 0.19 CFU/cm³ ($p < 0.05$). A more detailed review of the quantitative proportional distribution of the total bacterial mass according to the polymerase chain reaction in the EG showed that more than half of the bacteria belonged to the *Bacteroidetes* type (51.49 ± 4.16 %). In comparison, all the other types of bacteria in the smaller half of the total bacterial mass were distributed in the following proportional composition: *Firmicutes* — 32.42 ± 2.14 %, *Actinobacteria* — 6.12 ± 1.94 %, other groups — 9.61 ± 2.18 %.

Thus, a shift towards dysbiosis in the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio (0.62 ± 0.21) was also observed (relative norm 1.0–5.0). No significant changes were noted during the examination of the CG patients in the distribution of gut microbiota; accordingly, the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio did not reflect significant deviations and was 1.12 ± 0.44 , which corresponds to the reference range. *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* ratio (reference range < 100.0) in patients of the EG significantly exceeded the established physiological reference range due to an increase in the *Bacteroides fragilis* group (1121.02 ± 847.13), which in some patients exceeded the physiological reference range by more than 15 times. It was within the normal range only in 21.17 % of patients, while in the CG, the above indicator did not exceed the reference range in more than 62 %.

Discussion

In our study, we focused on analyzing the link between the presence of liver steatosis and several indicators that directly or indirectly indicate the presence of a metabolic disorder. Our choice was not accidental, as it is known that non-alcoholic fatty liver disease and liver steatosis, which is one of its components, are pathogenetically closely linked [9, 10]. This topic is of paramount importance since there is an ongoing discussion among scientists worldwide regarding redefining the term “non-alcoholic fatty liver disease” to “metabolically associated liver disease”, thereby transferring the disease from the rank of diseases of exclusion to a nosology with clearly defined diagnostic criteria [11].

It's not just the scientific aspect that makes this topic relevant. As of 2015, around 604 million people across the globe are suffering from obesity [12]; the prevalence of type 2 diabetes and hypertension also contributes to the development of liver steatosis, with a risk of transforming into steatohepatitis and later into liver cirrhosis and, in some cases, hepatocellular carcinoma [13]. All of this underscores the urge for early detection of liver steatosis.

Our statistical analysis has confirmed the importance of specific markers such as BMI greater than 24.9 kg/m², blood lipid indicators, body fat percentage, and relative visceral fat level, along with specific liver ultrasound parameters (craniocaudal liver size and liver stiffness index).

In addition to the significant practical value, the data we obtained provide a specific understanding of the “risk group” — patients most likely to develop steatosis. Our results emphasize that despite increased WC is an important marker of metabolic disorder, it did not become the factor that determined the presence of hepatic steatosis. In contrast to WC, BMI > 24.9 kg/m² was reliably associated with steatosis. Bioimpedance analysis parameters (body fat percentage and relative visceral fat level) were crucial. The above data highlights the importance of conducting a comprehensive examination rather than focusing on the visible deposition of fatty tissue in certain areas.

Blood lipid indicators, such as increased levels of total cholesterol, triglycerides, LDL, high AC, and lower HDL, are directly pathogenetically related to steatosis. This indicates that in dyslipidemia, the patient should undergo a comprehensive examination with screening for liver steatosis.

Regarding the gut microbiota, the predominance of *Bacteroidetes* over all groups of bacteria is noteworthy. An interesting feature was the predominance of this type of bacteria in patients with hepatic steatosis compared to other groups and across the total population combined. The identified changes raise many concerns, namely, whether such a redistribution of the gut microbiota composition is a consequence of the deterioration of the metabolic status of the liver and obesity, or possibly the opposite, an extreme increase in bacteria of the *Bacteroidetes* type is capable of triggering liver steatosis and obesity [14, 15].

The significance of liver stiffness in liver ultrasound cannot be overstated, as it was significantly higher among patients with steatosis. Additionally, exceeding the threshold values was often observed among participants with steatosis compared to those without it, which indicates additional risks of liver fibrosis in such patients [16–18]. The routine performance of shear wave elastography can serve as a valuable tool in determining liver steatosis.

Conclusions

Patients diagnosed with hepatic steatosis had significantly higher WC and BMI, as well as higher levels of total cholesterol, triglycerides, LDL, and AC, higher body fat percentage and relative visceral fat level, significantly larger craniocaudal (right) liver size, and higher liver stiffness when compared to those without this condition. However, the mean value of HDL did not differ significantly between two groups.

In the group with hepatic steatosis, there were significantly more patients with increased BMI, high levels of total cholesterol, triglycerides, LDL, AC, and low HDL. They also had an increase in the following parameters: body fat percentage and relative visceral fat level, craniocaudal liver size, and liver stiffness. Furthermore, the growth of *Bacteroidetes* groups was observed in the gut microbiota.

Markers associated with the presence of hepatic steatosis include high BMI, total cholesterol, triglycerides, LDL, AC, bioimpedance analysis indicators, namely the body fat percentage and the relative visceral fat level, certain parameters of the liver ultrasound, such as craniocaudal liver size and liver stiffness index, and low HDL levels.

References

1. 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.
2. 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.
3. Lee KC, Wu PS, Lin HC. *Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis*. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jan;29(1):77–98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237.
4. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, et al. *NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review*. *Clin Res Cardiol*. 2021 Jul;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.
5. Romero-Gómez M. *Non-alcoholic steatohepatitis*. *Med Clin (Barc)*. 2022 Oct 28;159(8):388–395 (in English, Spanish). doi: 10.1016/j.medcli.2022.06.017.
6. Solomentseva TA. *New criteria for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: advantage or question? Review*. *Mod Gastroenterol*. 2023 Aug 31;(4):84–90. doi: 10.30978/mg-2023-4-84.
7. Safari Z, Gérard P. *The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Apr;76(8):1541–1558. doi: 10.1007/s00018-019-03011-w.
8. 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 Oct 31;19(6):419–23. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309.
9. Barlow GM, Mathur R. *Type 2 Diabetes and the Microbiome*. *J Endocr Soc*. 2022 Nov 30;7(2):bvac184. doi: 10.1210/jendso/bvac184.
10. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, et al. *The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review*. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar 22;2018:4095789. doi: 10.1155/2018/4095789.
11. Van Son J, Koekkoek LL, La Fleur SE, Serlie MJ, Nieuwdorp M. *The Role of the Gut Microbiota in the Gut-Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications*. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 15;22(6):2993. doi: 10.3390/ijms22062993.
12. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, et al.; on behalf of the Obesity Programs of Nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. *Gut microbiota: a new path to treat obesity*. *Int J Obes Suppl*. 2019 Apr;9(1):10–19. doi: 10.1038/s41367-019-0011-7.
13. Marzullo P, Bettini S, Menafra D, Aprano S, Muscogiuri G, et al.; Obesity Programs of Nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. *Spot-light on microbiota in obesity and cancer*. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Nov;45(11):2291–2299. doi: 10.1038/s41366-021-00866-7.
14. Ballini A, Scacco S, Boccellino M, Santacroce L, Arrighi R. *Microbiota and Obesity: Where Are We Now? Biology (Basel)*. 2020 Nov 25;9(12):415. doi: 10.3390/biology9120415.
15. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. *Gut microbiota in obesity*. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7;27(25):3837–3850. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3837.
16. Tokarek J, Gadzinowska J, Mlynarska E, Franczyk B, Rysz J. *What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases*. *Microorganisms*. 2021 Dec 27;10(1):52. doi: 10.3390/microorganisms10010052.
17. Tkach S, Pankiv V, Krushinska Z. *Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):18–24. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353.
18. Miloslavsky D, Koval S. *Prospects for probiotics use as the gut microbiota modulators in obesity (literature review)*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(6):358–364. doi: 10.22141/2224-0721.18.6.2022.1207.

Received 19.02.2024

Revised 18.04.2024

Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Khrystyna Moskva, PhD in Medicine, Associate Professor, 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 Kikhlyak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olesya66k@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1261-1939>

Marta Kondratyuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marta.kondratjuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6707-4029>

Marta Farmaha, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martafarmaha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1298-4644>

Yaryna Leshchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yaryna66@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9214-5762>

Svitlana Fediaieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Rehabilitation and Alternative Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: svfedyaeva@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7408-5359>

Yevhen Leshchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oral Surgery and Prosthetic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yevles_doc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5724-9646>

Taras Kikhtiak, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: kikhtiak_official@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0001-9619-684X>

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.

Москва Х.А.¹, Кіхтяк О.П.¹, Кондратюк М.О.¹, Фармага М.Л.¹, Лещук Я.Л.¹, Федяєва С.І.¹, Лещук Є.С.¹, Кіхтяк Т.А.²

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

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна

Зміни мікробіоти кишечника та нові маркери, пов'язані зі стеатозом печінки, у пацієнтів з ожирінням

Резюме. Актуальність. Стеатоз печінки є поширеним ураженням, яке може прогресувати до стеатогепатиту, фіброзу та цирозу, і збільшує ризик смерті від серцево-судинних та печінкових ускладнень. Важливим є зв'язок стеатозу з неалкогольною жировою хворобою печінки, ожирінням та кишковою мікробіотою. У недавніх дослідженнях з'ясували, що кишкова мікробіота відіграє важливу роль у розвитку цього захворювання, тому контроль мікробіоти є актуальним завданням. **Мета:** виявити зміни кишкової мікробіоти та нові маркери, пов'язані зі стеатозом печінки, у пацієнтів з ожирінням. **Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 60 чоловіків віком від 38 до 65 років, яких розділили на дві групи: 32 пацієнти зі стеатозом (експериментальна група) та 28 осіб без стеатозу (контрольна група). У рамках дослідження визначено рівні ліпідограми, здійснено антропометричні вимірювання, проведено біоімпедансний аналіз тіла, ультразвукове дослідження та зсувнохвильову еластографію печінки. Мікробіота кишечника всіх учасників також була досліджена за допомогою технологій секвенування (матеріал, зібраний зі зразків калу). **Результати.** В експериментальній групі було значно більше осіб із надмірною масою тіла, дисліпідемією (гіперхолестеринемія, тригліцеридемія, високі рівні ліпопротеїнів низької щільності й коефіцієнт атерогенності, низький уміст ліпопротеїнів високої щільності). Також у пацієнтів зі стеатозом печінки частіше спостерігають надмірні відсоток жиру і кількість віс-

церального жиру, гепатомегалію внаслідок краніокаудального розміру печінки, підвищену жорсткість печінки. Що стосується кишкової мікробіоти, то зареєстровано збільшення груп бактерій типу *Bacteroidetes*. Такі специфічні маркери, як індекс маси тіла, показники ліпідного профілю крові, відсоток жиру в організмі та ультразвукові параметри печінки, важливі для діагностики стеатозу. Індекс маси тіла понад 24,9 кг/м² і збільшена окружність талії пов'язані зі стеатозом. Параметри біоімпедансного аналізу, як-от відсоток жиру в організмі та відносний рівень вісцерального жиру, також є вирішальними показниками. Дисліпідемія з підвищеними рівнями загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності і нижчим рівнем ліпопротеїнів високої щільності пов'язана зі стеатозом. Індекс жорсткості печінки вірогідно вищий серед пацієнтів зі стеатозом, що вказує на додаткові ризики фіброзу печінки. Зсувнохвильова еластографія може бути корисним інструментом при виявленні стеатозу печінки. **Висновки.** Для пацієнтів зі стеатозом характерними були ознаки ожиріння та дисліпідемія, підвищені кількість жирової тканини, вісцерального жиру, краніокаудальний розмір печінки, показник жорсткості печінки й низькі рівні ліпопротеїнів високої щільності. Серед мікробіоти кишечника спостерігалось збільшення бактеріальних груп, що належать до типу *Bacteroidetes*.

Ключові слова: ожиріння; стеатоз печінки; мікробіота кишечника

Дейнеко І.В.

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова, м. Дніпро, Україна

Вплив регіонарного метастазування на прогноз лікування хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. За даними багатьох досліджень, чинниками, які погіршують прогноз лікування раку щитоподібної залози (ЩЗ), є розмір пухлини, ступінь екстратиреоїдного поширення первинної пухлини в органи та тканини шиї й середостіння, ступінь морфологічної диференціації пухлини, а також регіонарне та віддалене метастазування. **Мета дослідження:** вивчити показники регіонарного метастазування та ступінь їх поширеності у хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози, а також їх вплив на прогноз лікування залежно від поширеності первинної пухлини та ступеня морфологічної диференціації пухлини. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 1959 хворих з локальною первинною пухлиною без інвазій (група T_{1-3a}), 171 хворий з початковим екстратиреоїдним поширенням первинної пухлини у претиреоїдні м'язи (група T_{3b}), 132 пацієнти з більш поширеними пухлинами, найчастіше з інвазією у трахею та/або гортань, внутрішню яремну вену, стравохід, підшкірну фасцію й клітковину та шкіру, поворотний нерв (група T_{4a}), та 38 пацієнтів із занедбаними поширеними первинними пухлинами у передхребтову фасцію, сонну артерію та/або з масивним поширенням у середостіння (група T_{4b}). **Результати.** З поширенням первинної пухлини зростала кількість хворих з регіонарними метастазами N_1 , а також відсоток більш поширених метастазів у латеральні відділи шиї N_{1b} . Показники регіонарного метастазування безпосередньо залежать від ступеня поширеності первинної пухлини, що підтверджує його як основний фактор, який впливає на прогноз лікування раку ЩЗ. У групі неінвазивних пухлин T_{1-3a} наявність регіонарних метастазів N_1 вірогідно не впливала на прогноз лікування хворих. У групі більш поширених пухлин з початковими інвазіями T_{3b} наявність лише поширених латеральних регіонарних метастазів N_{1b} погіршувала прогноз лікування. З подальшою поширеністю первинної пухлини у групі T_{4a} відзначалося погіршення прогнозу лікування у хворих, причому однаково як при N_{1a} , так і N_{1b} , у групі занедбаних пухлин T_{4b} . **Висновки.** Наявність регіонарних метастазів не впливала на прогноз лікування, який був поганим у хворих як з регіонарними метастазами, так і без них. Наявність регіонарного метастазування можна розглядати як фактор, що погіршує прогноз лікування хворих, але не як основний, яким залишається ступінь поширення первинної пухлини.

Ключові слова: рак щитоподібної залози; морфологічна диференціація; регіонарне метастазування; прогноз

Вступ

Злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) становлять до 3 % серед усіх онкологічних захворювань людини [1, 2]. У більше ніж 90 % хворих спостерігається рак ЩЗ високої диференціації (папілярний та фолікулярний) [3]. Такі пухлини здебільшого виявляють на початкових стадіях захворювання, тому ці випадки мають добрий прогноз [4].

Упродовж останнього десятиріччя швидко зростає не тільки захворюваність на високодиференційований рак ЩЗ, показник якої збільшився удвічі [5, 6], але й відсоток занедбаних поширених злоякісних тиреоїдних пухлин середніх та низьких морфологічних диференціацій [7, 8].

За даними низки авторів, факторами, які погіршують прогноз лікування, є розмір пухлини, ступінь екстратиреоїдного поширення первинної пухлини в органи

та тканини шиї й середостіння, ступінь морфологічної диференціації пухлини, а також регіонарне та віддалене метастазування [9, 10].

Пропонується декілька факторів, що впливають на прогноз лікування. До них належать AMES (вік, метастази, поширення, розмір), MACIS (метастази, вік, радикальність операції, інвазія, розмір) та ін. [10, 11]. Але найважливішими прогностичними факторами у разі занедбаних злоякісних пухлин ЩЗ залишається ступінь поширеності первинної пухлини та морфологічна диференціація пухлини.

Залежно від прогностичного чинника злоякісні пухлини ЩЗ розділяють на декілька десятків типів карцином [12, 13]. На наш погляд, прогноз та вибір тактики лікування таких хворих залежать від ступеня морфологічної диференціації пухлини. За класифікацією American Joint Committee on Cancer (AJCC) восьмої редакції, інвазія пухлини у м'які підшкірні тканини шиї, гортанні нерви, внутрішню яремну вену, верхні дихальні шляхи та стравохід належить до категорії T_{4a}, і така пухлина може бути відносно радикально оперована на першому етапі [14].

Однак проростання пухлини у магістральні артерії шиї та середостіння, передхребтову фасцію фактично виключає можливість радикального хірургічного втручання на першому етапі та потребує неoad'ювантних методів лікування, зокрема протипухлинної хіміотерапії, або паліативного та симптоматичного лікування, особливо у випадках низькодиференційованих форм захворювання. Такі інвазії пухлини належать до категорії T_{4b}, вони частіше рецидивують та погіршують прогноз лікування [15, 16].

Хворі з поширеними карциномами ЩЗ порівняно з пацієнтами з пухлинами початкових стадій мають більш похилий вік, нижчу морфологічну диференціацію пухлин, більшу кількість супутніх захворювань, регіонарних метастазів у лімфатичні вузли шиї та верхнього середостіння [17, 18].

З огляду на те, що наявність регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах шиї на час встановлення діагнозу впливає на прогноз лікування та виживаність хворих на рак ЩЗ, нами визначено їх вплив на перебіг процесу залежно від різних чинників (поширеність, ступінь морфологічної диференціації пухлини). Наведені в літературних джерелах дані стосуються невеликих груп хворих, при цьому не з'ясовані закономірності впливу регіонарних метастазів на прогноз лікування залежно від поширеності первинної пухлини та ступеня її морфологічної диференціації [19, 20].

Мета дослідження: вивчити показники регіонарного метастазування та ступінь їх поширеності у хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози, а також їх вплив на прогноз лікування залежно від поширеності первинної пухлини та ступеня морфологічної диференціації пухлини.

Матеріали та методи

З 2004 року до листопада 2023 року включно у центрі ендокринної хірургії КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР» (м. Дніпро) проліковано 2300 хворих на злоякісні пухлини ЩЗ. Відповідно до класифікації AJCC восьмої редакції пацієнти розділені на 4 групи за ступенем поширеності первинної пухлини T.

У дослідження увійшли 1959 хворих з локальною первинною пухлиною без інвазій (група T_{1-3a}), 171 хворий з початковим екстратиреоїдним поширенням первинної пухлини у претиреоїдні м'язи (група T_{3b}), 132 пацієнти з більш поширеними пухлинами, найчастіше з інвазією у трахею та/або гортань, внутрішню яремну вену, стравохід, підшкірну фасцію й клітковину та шкіру, поворотний нерв (група T_{4a}), та 38 пацієнтів із занедбаними поширеними первинними пухлинами у передхребтову фасцію, сонну артерію та/або з масивним поширенням у середостіння (група T_{4b}).

Також слід відзначити, що у 30 хворих були одночасні подвійні інвазії, у трьох пацієнтів — потрійні локалізації інвазій. У 14 хворих спостерігалось масивне поширення первинної пухлини у середостіння. Цей факт не розцінювали як конкретну інвазію (це не орган), але такі хворі мали ще принаймні одну конкретну інвазію та належали до групи T_{4b} з великою поширеністю первинної пухлини, яка у більшості хворих була неоперабельна на першому етапі лікування.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження ЩЗ з оцінкою критеріїв згідно із системою стратифікації ризиків EU-THIRADS (з 2017 р.) [21], органів та магістральних судин шиї, лімфатичних вузлів шиї та верхнього середостіння з визначенням наявності регіонарних метастазів, їх кількості та ступеня поширення (N_{1a} та N_{1b}). Крім того, використовували усі стандартні методи діагностики: пальпацію шиї, тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію відповідно до цитологічних критеріїв за системою Bethesda [22].

Виконували гормональні дослідження (тиреотропний гормон, вільний тироксин, тиреоглобулін та антитіла до нього, кальцитонін), загальний та біохімічний аналізи крові, визначали іонізований кальцій, показники коагулограми. У випадках клінічних та ультразвукових даних щодо інвазивного зростання пухлини проводили спіральну комп'ютерну томографію з контрастуванням або магнітно-резонансну томографію шиї та органів грудної порожнини, доплерографію магістральних судин шиї, ангіографію магістральних судин шиї та середостіння, ендоскопічні дослідження гортані, трахеї та стравоходу. За необхідності більш точного визначення морфологічної будови пухлини, при сумнівних цитологічних висновках на діагностичному етапі проводилась інцизійна біопсія пухлини або метастазу у регіонарний лімфатичний вузол, а останніми роками — трепан-біопсія пухлини.

У випадках невизначених груп за системою Bethesda III–IV проводили молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу із встановленням мутацій (BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, 2RET/PTC, PAX8/PPARγ). В обов'язковому порядку проводили експрес- та остаточно гістохімічне, а за необхідності — імуногістохімічне дослідження видаленого при операції матеріалу, із визначенням наявності пухлини у краях резекції та метастазів у лімфатичних вузлах.

Для подальшого порівняння дослідних груп, аналізу показників регіонарного метастазування та виживаності хворих і прогнозів їх лікування ми розділили пацієнтів на 3 групи ще й за фактором морфологічної диференціації пухлин: пухлини високої диференціації (папілярний

та фолікулярний рак) — В, пухлини середньої диференціації (медулярний, онкоцитарний та плоскоклітинний рак) — С та пухлини низької диференціації (низькодиференційований і анапластичний рак, В-клітинні первинні лімфоми та рідкісні типи пухлин з високим злоякісним потенціалом: саркома, тимома) — Н.

Усім хворим у дослідних групах T_{1-3a} , T_{3b} та більшості T_{4a} проведено комплексне лікування, яке містило радикальне хірургічне втручання та ад'ювантну променеву терапію (радіойодтерапію або дистанційну гамма-терапію). У 23 пацієнтів груп T_{4a} та T_{4b} , з огляду на значну поширеність пухлини та неможливість радикального хірургічного втручання, на першому етапі комплексне лікування доповнювалось ще неоад'ювантною поліхіміотерапією з переводом пухлини в операбельну стадію, більшості хворих з цих груп ад'ювантне променеве лікування доповнене ще й системною поліхіміотерапією. 21 хворому із занедбаними пухлинами T_{4b} стадії проведені не радикальні циторедуктивні або симптоматичні операції з ад'ювантними методами хіміопроменевого лікування, у цих хворих відзначалася пролонгація захворювання, тобто рецидив у перший місяць спостереження. Хворим з рецидивами захворювання проводились додаткові хірургічні втручання з видалення рецидиву (якщо це було можливо) та/або застосовувався променевий метод лікування в поєднанні з хіміотерапією.

Обробка даних та статистичний аналіз було проведено з використанням пакетів програм LibreOffice та R (версія 4.2.1) [23]. Кількісні показники наведені у вигляді медіани та 25-го і 75-го перцентилів (Me [25 %; 75 %]) і середнього арифметичного зі стандартним відхиленням. Порівняння кількісних показників між групами проводили за допомогою критерію Краскела — Уоллеса. Якісні дані були наведені у вигляді n (%). Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона без поправки Єйтса на безперервність. У цьому дослідженні не було пропущених даних.

Проводили аналіз показників регіонарного метастазування окремо за ступенем поширеності локальних N_{1a} у лімфатичні вузли шиї VI–VII зони та більш поширених латеральних N_{1b} у лімфатичні вузли шиї I–V зони, та виживаності для дослідження часу до настання події (смер-

ті) з побудовою кривих Каплана — Маєра. Найбільший період спостереження за пацієнтами становив 19 років, однак для об'єктивної оцінки та статистичної вірогідності враховували перші 5 років від початку лікування згідно з онкологічними принципами та показниками, обчислення часу до настання події проводили в місяцях.

Пацієнти, які вибули зі спостереження впродовж п'яти років з причин, не пов'язаних із захворюванням, були позначені знаком «+» на графіках та становили не більше ніж 7 % у дослідженнях, що не впливало на медіану та середній час настання події. В аналізі показників враховували фактичні події, тобто смерть, без подальшого обліку таких пацієнтів. Порівняння кривих Каплана — Маєра проводили за допомогою лог-ранк-тесту. За умови настання події у більше ніж 50 % пацієнтів проводили обчислення медіани часу до настання події з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), де це було можливо. З огляду на неможливість встановлення медіани часу до настання події (якщо кількість подій не перевищувала 50 % від загального числа в групі) для аналізу відмінностей усіх показників ми додатково враховували середній час подій, тобто час настання 50 % смертей у групі. Обчислювали однорічну та п'ятирічну виживаність пацієнтів з 95% ДІ. Критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез був прийнятий $< 0,05$.

Результати

Нами встановлено, що прогноз для вилікування погіршувався у хворих з наявними метастазами в регіонарні лімфатичні вузли шиї та/або середостіння N_1 . Однак відзначалися суттєві відмінності в погіршенні показників виживаності та прогнозу лікування залежно від ступеня поширеності первинної пухлини T . Враховуючи цей факт, ми ретельно проаналізували показники виживаності у хворих з наявними регіонарними метастазами N_1 та окремо — за ступенем їх поширеності N_{1a} та N_{1b} , залежно від поширеності первинної пухлини T за дослідними групами.

Узагальнені показники регіонарних метастазів, ступенів морфологічної диференціації пухлин, рецидивів, летальності та виживаності в дослідних групах відображені в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні характеристики пацієнтів залежно від ступеня поширеності первинної пухлини T

Параметр	Група T_{1-3a} ($n = 1959$)	Група T_{3b} ($n = 171$)	Група T_{4a} ($n = 132$)	Група T_{4b} ($n = 38$)	P
Ступінь високий, n (%)	1657 (84,6)	123 (71,9)	77 (58,3)	14 (36,8)	< 0,01
Ступінь середній, n (%)	92 (4,7)	18 (10,5)	23 (17,4)	4 (10,5)	
Ступінь низький, n (%)	210 (10,7)	30 (17,5)	32 (24,2)	20 (52,6)	
$N: 0$, n (%)	1185 (60,5)	49 (28,7)	31 (23,5)	2 (5,3)	< 0,01
$N: 1a$, n (%)	598 (30,5)	59 (34,5)	40 (30,3)	7 (18,4)	
$N: 1b$, n (%)	176 (9,0)	63 (36,8)	61 (46,2)	29 (76,3)	
$N: 1$, n (%)	774 (39,5)	122 (71,3)	101 (76,5)	36 (94,7)	
Рецидив: так, n (%)	165 (8,4)	48 (28,1)	51 (38,6)	28 (73,7)	
Смерть: так, n (%)	92 (4,7)	31 (18,1)	38 (28,8)	27 (71,1)	
Однорічна виживаність, % (95% ДІ)	0,98 (0,97–1,0)	0,93 (0,89–0,97)	0,90 (0,85–0,95)	0,45 (0,31–0,64)	–
П'ятирічна виживаність, % (95% ДІ)	0,95 (0,93–0,97)	0,82 (0,76–0,88)	0,71 (0,63–0,79)	0,29 (0,18–0,48)	–

Статистично вірогідно ($p < 0,01$) поступово збільшувався відсоток пацієнтів з регіонарним метастазуванням N_1 , з 39,5 % при неінвазивних пухлинах T_{1-3a} , 71,3 % у групі T_{3b} , 76,5 % у групі T_{4a} до 94,7 % при занедбаних пухлинах у хворих T_{4b} групи. Також зі збільшенням ступеня поширеності первинної пухлини T безпосередньо зростала частка хворих з поширеними латеральними метастазами в лімфатичні вузли ший I–V зони N_{1b} порівняно з початковим метастазуванням у VI–VII зони ший N_{1a} , а саме у групі T_{1-3a} метастази N_{1b} були у 9,0 %, а N_{1a} — у 30,5 %, відповідно у групі T_{3b} — у 36,8 та 34,5 %, у T_{4a} — у 46,2 та 30,3 %, а в найбільш занедбаній групі T_{4b} значно превалювали латеральні метастази N_{1b} — 76,3 %, N_{1a} — 18,4 %. Загалом латеральні метастази N_{1b} превалювали над локальними N_{1a} , розпочинаючи з пухлин з початковою екстрафасціальною поширеністю T_{3b} . Вивчалися показники настання смерті та час її настання (медіана, де було можливо, та середній час настання) за відсутності регіонарних метастазів N_0 або за наявності N_{1a} та окремо N_{1b} за групами, тобто ступенем поширеності первинної пухлини T .

У групі T_{1-3a} регіонарні метастази N_{1a} спостерігались у 598 хворих (30,5 %), N_{1b} — у 176 пацієнтів, що становило 9,0 % від загальної вибірки (1959 пацієнтів). Таким чином, основна кількість хворих була з локальними регіонарними метастазами N_{1a} , і лише у 22,7 % відзначалися поширені регіонарні метастази у латеральні відділи ший N_{1b} . Враховуючи велику кількість пацієнтів у групі, неможливо обчислити медіану або середній час настання смерті, однак нами встановлена кількість хворих з N_{1a} з настанням смерті після проведеного комплексного лікування. Цей показник становив 5,4 % та з N_{1b} — 7,3 %, при цьому результати практично не відрізнялися від аналогічних даних у загальній вибірці групи T_{1-3a} — 4,7 %.

Таким чином, у групі неінвазивних пухлин наявність регіонарного метастазування (більш поширеного в латеральні відділи ший N_{1b}) не впливала на виживаність

хворих і прогноз для вилікування залишався добрим. Це пов'язано з тим, що більшість регіонарних метастазів (77,3 %) були локальними у пре- та паратрахеальні лімфатичні вузли ший VI та VII зони N_{1a} . Усім хворим проводилась профілактична передня дисекція ший, а у хворих з N_{1b} — модифікована або радикальна дисекція ший. У переважної більшості хворих відзначалися пухлини високої диференціації, у них рецидив захворювання ефективно лікувався та не призводив до смерті пацієнта.

У групі T_{3b} з початковою інвазією у претиреоїдні м'язи спостерігався значно більший відсоток хворих з регіонарними метастазами N_1 (71,3 %, у групі T_{1-3a} — 39,5 %). Регіонарні метастази N_{1a} спостерігались у 59 хворих (34,5 %), а N_{1b} — у 63 пацієнтів (36,8 %) із загальної вибірки (171 пацієнт). Тобто кількість хворих з поширеними регіонарними метастазами у латеральні відділи ший N_{1b} була більше ніж у половини хворих з регіонарними метастазами N_1 та суттєво зросла до 51,6 % порівняно з групою T_{1-3a} (22,7 %).

Більше ніж 50 % пацієнтів без метастазів N_0 та з регіонарними метастазами N_{1a} й N_{1b} у дослідженні вижили протягом 60 місяців спостереження, тому медіану не обчислювали (рис. 1). Пацієнти з метастазами в лімфатичні вузли N_{1b} мали вираженіший уклін кривої Каплана — Маєра при дослідженні виживаності ($p < 0,01$). Візуально крива Каплана — Маєра для пацієнтів N_{1b} підгрупи мала вираженіший уклін, ніж криві Каплана — Маєра для пацієнтів підгруп N_0 та N_{1a} , які між собою практично не відрізнялися. Серед хворих групи без метастазів T_{3b} смерть спостерігалась всього у двох (4,1 %), середній час до настання смерті становив 23 місяці. Серед хворих з наявністю регіонарних метастазів N_{1a} померло 5 (8,5 %), середній час до настання смерті становив 20 місяців, тобто вірогідної різниці не встановлено.

Водночас у пацієнтів з метастазами N_{1b} показник летальності суттєво погіршився: померло 24 хворих із 63 (38,1 %), середній час до настання смерті теж був коротший і становив 15 місяців ($p < 0,01$). Як бачимо, у групі з початковими інвазіями пухлин у претиреоїдні м'язи T_{3b} наявність регіонарних локальних метастазів N_{1a} не впливає на прогноз лікування хворих, який залишається відносно добрим, але поширеність метастазів у латеральні відділи ший I–V зони N_{1b} , попри радикальні дисекції ший, суттєво погіршує прогноз лікування хворих.

У групі T_{4a} з локальними інвазіями в органи та тканини ший спостерігався дещо більший відсоток хворих з регіонарними метастазами N_1 порівняно з групою T_{3b} : 76,5 % (у групі T_{1-3a} — 39,5 %, T_{3b} — 71,3 %). Регіональні метастази N_{1a} спостерігались у 40 хворих (30,3 %), а N_{1b} — у 61 пацієнта (46,2 %) із загальної вибірки (132 пацієнти). Тобто на відміну від груп з меншою поширеністю первинної пухлини суттєво превалюють хворі з поширеними регіонарними метастазами у латеральні відділи ший N_{1b} . Серед хворих з регіонарними метастазами N_1 в групі T_{4a} частка пацієнтів з поширеними метастазами N_{1b} зросла до 60,4 % порівняно з групою T_{3b} — 51,6 % та T_{1-3a} — 22,7 %. Понад 50 % пацієнтів у всіх підгрупах пережили 60 місяців спостереження, тому медіану не обчислювали (рис. 2).

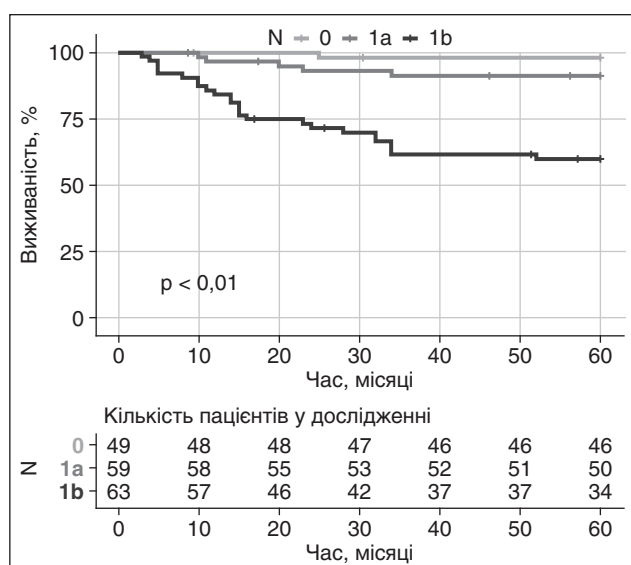


Рисунок 1. Криві Каплана — Маєра для виживаності пацієнтів групи T_{3b} залежно від наявності метастазів в лімфатичні вузли N_{1a} та N_{1b}

Пацієнти з метастазами в лімфатичні вузли N_{1a} та N_{1b} мали більш виражені, ніж у хворих без метастазів N_0 , та візуально однакові ухили кривих Каплана — Маєра при дослідженні часу до настання смерті ($p = 0,02$). Візуально не виявлено суттєвої різниці між кривими Каплана — Маєра для пацієнтів підгруп N_{1a} та N_{1b} , адже у хворих з локальними метастазами N_{1a} крива візуально більш виражена, ніж у пацієнтів з поширеними метастазами N_{1b} . Смерть констатована у трьох пацієнтів без метастазів N_0 , їх було більше, ніж у групі T_{3b} (9,7 %). Середній час до настання смерті також був коротший й становив 18 місяців (у групі T_{3b} — 4,1 % та 23 місяці).

У пацієнтів групи T_{4a} з наявністю регіонарних метастазів N_{1a} спостерігалось значне погіршення виживаності, настання смерті відзначено у 15 хворих (37,5 %, у групі T_{3b} — 8,5 %). Середній час до настання смерті також був коротший й становив 15 місяців (20 місяців у групі T_{3b}).

Цікаво, що в групі T_{4a} у пацієнтів з поширеними метастазами N_{1b} летальність була такою ж, як і у хворих з локальними метастазами N_{1a} . Кількість смертей порівняно з групою T_{3b} також практично не змінилася, померло 24 хворі (39,3 %; 38,1 % у групі T_{3b}), середній час до настання смерті був такий же, як і у хворих з N_{1a} та у групі T_{3b} і становив 14 місяців (15 місяців у групі T_{3b}). Це свідчить, що в групі з більш поширеними інвазіями пухлин T_{4a} наявність регіонарних метастазів значно погіршує прогноз лікування хворих ($p = 0,02$), а ступінь поширеності регіонарних метастазів взагалі не впливає на прогноз лікування.

Прогноз лікування хворих з латеральними метастазами N_{1b} у групі поширених пухлин T_{4a} не погіршився порівняно з аналогічним показником серед хворих у групі T_{3b} , але суттєво погіршився у хворих з локальними метастазами N_{1a} .

Серед хворих групи T_{4b} з поширеними інвазіями в органи та тканини шиї і середостіння спостерігався значно більший відсоток хворих з регіонарними метастазами N_1 порівняно з іншими групами з мен-

шою поширеністю первинної пухлини (94,7 %). Із 38 хворих регіонарних метастазів не відзначалося лише у двох пацієнтів (в групі T_{1-3a} — 39,5 %, T_{3b} — 71,3 %, T_{4a} — 76,5 %). Регіонарні метастази N_{1a} спостерігались у семи хворих (18,4 %), а N_{1b} — у 29 пацієнтів (76,3 %) із загальної вибірки. Тобто на відміну від груп з меншою поширеністю первинної пухлини значно більше хворих з поширеними регіонарними метастазами у латеральні відділи шиї N_{1b} . Серед хворих з регіонарними метастазами N_1 в групі T_{4b} частка пацієнтів з поширеними метастазами N_{1b} зросла до 80,6 % порівняно з групами T_{4a} — 60,4 %, T_{3b} — 51,6 % та T_{1-3a} — 22,7 %. Понад 50 % пацієнтів у всіх підгрупах померли впродовж 60 місяців спостереження, медіана виживаності для пацієнтів без метастазів N_0 становила 5 місяців, для пацієнтів з метастазами N_{1a} — 8 місяців, для пацієнтів з поширеними метастазами N_{1b} — 10 місяців (рис. 3).

Статистично значущих відмінностей кривих Каплана — Маєра при дослідженні виживаності пацієнтів залежно від наявності метастазів у лімфатичні вузли не виявлено ($p = 0,74$). Усі пацієнти без метастазів у лімфатичні вузли N_0 мали виражені та візуально однакові ухили кривих Каплана — Маєра при дослідженні часу до настання смерті. Візуально не виявлено суттєвої різниці між кривими Каплана — Маєра для пацієнтів підгруп N_0 , N_{1a} та N_{1b} . У хворих з локальними метастазами N_{1a} крива візуально більш крута, ніж у пацієнтів з поширеними метастазами N_{1b} . Смерть у пацієнтів без метастазів N_0 спостерігалася в одного з двох хворих (50,0 %), час до настання смерті цього хворого становив 5 місяців (у групі T_{4a} — 9,7 %, середній час до настання смерті — 18 місяців, у групі T_{3b} — 4,1 % та 23 місяці). У пацієнтів групи T_{4b} з наявністю регіонарних метастазів N_{1a} спостерігалось значне погіршення виживаності, настання смерті відзначено у шести хворих із семи (85,7 %; у групі T_{4a} — 37,5 %, у групі T_{3b} — 8,5 %), середній час до настання смерті також був коротший й становив 8 місяців (15 місяців в T_{4a} , 20 місяців — у групі T_{3b}).

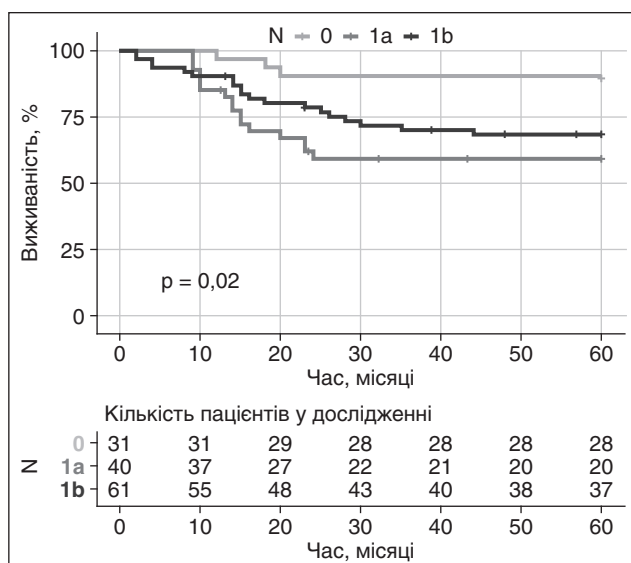


Рисунок 2. Криві Каплана — Маєра для виживаності пацієнтів групи T_{4a} залежно від наявності метастазів у лімфатичні вузли N_{1a} та N_{1b}

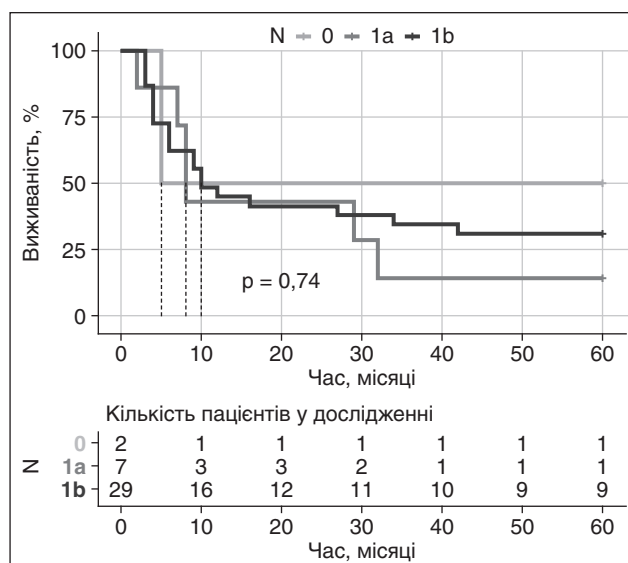


Рисунок 3. Криві Каплана — Маєра для виживаності пацієнтів групи T_{4b} залежно від наявності метастазів у лімфатичні вузли N_{1a} та N_{1b}

Таблиця 2. Результати лікування пацієнтів залежно від наявності регіонарного метастазування та ступеня морфологічної диференціації пухлин

Параметр	Усі пацієнти (n = 2300)	Ступінь диференціації пухлини			p
		Високий (n = 1871)	Середній (n = 137)	Низький (n = 292)	
N: 0, n (%)	1267 (55,1)	1166 (62,3)	50 (36,5)	51 (17,5)	< 0,01
N: 1a, n (%)	704 (30,6)	571 (30,5)	41 (29,9)	92 (31,5)	
N: 1b, n (%)	329 (14,3)	134 (7,2)	46 (33,6)	149 (51,0)	
N: 1, n (%)	1033 (44,9)	705 (37,7)	87 (63,5)	241 (82,5)	
Рецидив: так, n (%)	292 (12,7)	97 (5,2)	47 (34,3)	148 (50,7)	
Смерть: так, n (%)	188 (8,2)	38 (2,0)	34 (24,8)	116 (39,7)	

Примітно, що серед пацієнтів найбільш занедбаной групи T_{4b} з поширеними метастазами N_{1b} летальність була дещо нижчою, ніж у хворих з локальними метастазами N_{1a} , а кількість смертей порівняно з групою T_{3b} та T_{4a} суттєво збільшилась. Померло 20 хворих (69,0 %; 39,3 % — у групі T_{4a} , 38,1 % — у групі T_{3b}), середній час до настання рецидиву був такий же, як і у хворих з N_{1a} , та менший, ніж у групах T_{3b} та T_{4a} (9 місяців; 14 місяців у групі T_{4a} , 15 місяців у групі T_{3b}).

Ми не можемо стверджувати, що в групі з поширеними пухлинами T_{4b} наявність регіонарних метастазів N_1 погіршує прогноз. Лише у двох хворих з цієї групи не було регіонарних метастазів та один з них помер, тобто прогноз був поганий у всіх хворих і не залежав від наявності регіонарних метастазів, а ступінь поширеності регіонарних метастазів взагалі не впливав на прогноз лікування ($p = 0,74$). Прогноз лікування хворих з поширеними пухлинами T_{4b} незалежно від наявності та поширеності регіонарних метастазів був суттєво гірший порівняно з хворими в групах T_{4a} та T_{3b} .

Також нами проаналізована наявність регіонарних метастазів та їх вплив на виживаність залежно від ступеня морфологічної диференціації пухлин. Узагальнені показники наведені в табл. 2.

Слід відзначити, що ступінь морфологічної диференціації безпосередньо залежав від поширеності первинної пухлини T та поступово погіршувався з її збільшенням (рис. 4).

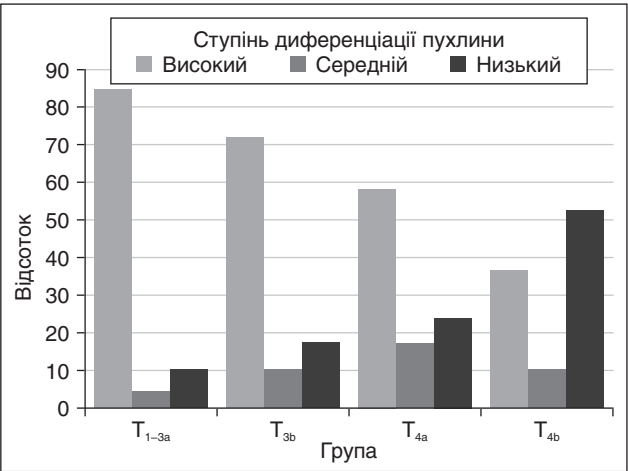


Рисунок 4. Структура ступеня морфологічної диференціації пухлини в досліджених групах T_{1-3a} , T_{3b} , T_{4a} та T_{4b}

Обговорення

Рак ЩЗ відрізняється різноманітністю клінічних особливостей перебігу та численними морфологічними варіантами пухлини [24]. Попри велику кількість наукових публікацій, пов'язаних з епідеміологією, факторами ризику, клінічним перебігом та результатами лікування цього захворювання, низка аспектів, насамперед патогенезу, об'єктивної діагностики та тактики хірургічного лікування раку ЩЗ, досі не з'ясована. На думку більшості дослідників, необхідні цілеспрямовані дослідження на основі сучасних уявлень про механізми злоякісної трансформації тиреоцитів та молекулярних основ розвитку новоутворення, що дозволить, з одного боку, розширити уявлення про канцерогенез цього виду пухлин, з іншого — оптимізувати тактику та стратегію їх лікування, зокрема хірургічного [25, 26].

Нами встановлено, що при пухлинах високої морфологічної диференціації наявність регіонарних метастазів істотно не впливала на результати лікування хворих. Однак при меншій диференціації результати та прогнози лікування вірогідно погіршувались. Ступінь морфологічної диференціації пухлин безпосередньо залежав від поширеності первинної пухлини T . Зі зниженням морфологічної диференціації пухлини збільшувалась як частота регіонарного метастазування, так і відсоток більш поширених латеральних метастазів N_{1b} . Тому регіонарне метастазування можна вважати фактором, який впливає на результати та прогноз лікування хворих на рак ЩЗ, однак останнім за значущістю після ступеня поширеності та морфологічної диференціації первинної пухлини.

Аналізуючи результати проведеного нами дослідження, ми з'ясували, що статистично вірогідно ($p < 0,01$) поступово збільшується відсоток пацієнтів з регіонарним метастазуванням N_1 , від 39,5 % при неінвазійних пухлинах T_{1-3a} до 94,7 % занедбаних хворих групи T_{4b} . Більше того, з погіршенням ступеня поширення та морфологічної диференціації первинної пухлини безпосередньо зростає частка хворих з масивними метастазами в лімфатичні вузли латерального відділу ший I–V зони, тобто N_{1b} порівняно з локальним метастазуванням у VI, VII зони ший N_{1a} .

Звісно, слід враховувати, що результати лікування хворих з регіонарними метастазами N_1 або без них також погіршувались при зниженні ступеня морфологічної диференціації пухлин, але саме цей фактор також безпосередньо залежав від ступеня поширеності первинної пухлини T — основного в прогнозуванні лікування раку ЩЗ.

Висновки

З поширенням первинної пухлини Т зростала кількість хворих з регіонарними метастазами N_1 , а також відсоток більш поширених метастазів у латеральні відділи шиї N_{1b} . Показники регіонарного метастазування безпосередньо залежать від ступеня поширеності первинної пухлини, що підтверджує його як основний фактор, який впливає на прогноз лікування раку ЩЗ.

У групі неінвазивних пухлин T_{1-3a} наявність регіонарних метастазів N_1 вірогідно не впливала на прогноз лікування хворих. У групі більш поширених пухлин з початковими інвазіями T_{3b} наявність лише поширених латеральних регіонарних метастазів N_{1b} погіршувала прогноз лікування.

З подальшою поширеністю первинної пухлини у групі T_{4a} відзначалося погіршення прогнозу лікування у хворих, причому однаково як при N_{1a} , так і при N_{1b} , у групі занедбаних пухлин T_{4b} . Наявність регіонарних метастазів не впливала на прогноз лікування, який був поганим у хворих як з регіонарними метастазами, так і без них. Наявність регіонарного метастазування можна розглядати як фактор, що погіршує прогноз лікування хворих, але не як основний, яким залишається ступінь поширення первинної пухлини.

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

Список літератури

1. Kitahara CM, Schneider AB. *Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022 Jul 1;31(7):1284-1297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440. PMID: 35775227; PMCID: PMC9473679.
2. Zhang MN, Liang XY, Li MT, Zhi XY, Yan QY, Zhu H, Xie J. *Current status and temporal trend of disease burden of thyroid cancer in China from 1990 to 2019. Asia Pac J Clin Oncol.* 2023 Feb;19(1):196-205. doi: 10.1111/ajco.13800. Epub 2022 Jun 12. PMID: 35692103.
3. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. *Thyroid Cancer: A Review. JAMA.* 2024 Feb 6;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348. PMID: 38319329.
4. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, Vaccarella S. *The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr;10(4):264-272. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00035-3. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35271818.
5. Colombo C, Giancola N, Fugazzola L. *Personalized treatment for differentiated thyroid cancer: current data and new perspectives. Minerva Endocrinol (Torino).* 2021 Mar;46(1):62-89. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03342-8. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33213119.
6. Sulaieva O, Chernenko O, Cheresheva Y, Tsomartova D, Larin O. *Thyroid stimulating hormone levels and BRAFV600E mutation contribute to pathophysiology of papillary thyroid carcinoma: Relation to outcomes? Pathophysiology.* 2019 Jun;26(2):129-135. doi: 10.1016/j.pathophys.2019.05.001. Epub 2019 May 8. PMID: 31097263.
7. de Moraes Fernandes FCG, de Souza DLB, Curado MP, de Souza TA, de Almeida Medeiros A, Barbosa IR. *Incidence and mortality from thyroid cancer in Latin America. Trop Med Int Health.*

2021 Jul;26(7):800-809. doi: 10.1111/tmi.13585. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33837603.

8. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. *Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. Thyroid.* 2016 Nov;26(11):1535-1540. doi: 10.1089/thy.2016.0075. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27627550.

9. Teo KW, Yuan NK, Tan WB, Parameswaran R. *Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer. Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Jul;99(6):479-484. doi: 10.1308/rcsann.2017.0072. PMID: 28660822; PMCID: PMC5696982.

10. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. *Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. Isr Med Assoc J.* 2017 Feb;19(2):114-118. PMID: 28457063.

11. Tovkai O, Kvitzka D, Palamarchuk V, Belemets N, Zemskov S. *Diagnostic effectiveness of intraoperative express histological examination as a tool to take decisions on the extent of surgery for papillary thyroid cancer. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(4):254-258. https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1281.

12. Zhang K, Wang X, Wei T, Li Z, Zhu J, Chen YW. *Comparative study between poorly differentiated thyroid cancer and anaplastic thyroid cancer: real-world pathological distribution, death attribution, and prognostic factor estimation. Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 13;15:1347362. doi: 10.3389/fendo.2024.1347362. PMID: 38544687; PMCID: PMC10965691.

13. Bortz MD, Kuchta K, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. *Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer. Surgery.* 2021 Jan;169(1):2-6. doi: 10.1016/j.surg.2020.04.003. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32682508.

14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.

15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.

16. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. *Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.

17. Ríos A, Rodríguez JM, Ferri B, Matínez-Barba E, Febrero B, Parrilla P. *Are prognostic scoring systems of value in patients with follicular thyroid carcinoma? Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 21;169(6):821-7. doi: 10.1530/EJE-13-0372. PMID: 24050927.

18. Cherenko S. *Review of the 2023 World Congress on Thyroid Cancer (WCTC 2023, London): is there light at the end of the tunnel for patients with neglected cancer? International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;19(8):609-616. https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1335.

19. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. *The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. Endocr Relat Cancer.* 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. PMID: 36445235.

20. Schmid KW, Synoracki S, Dralle H, Wittekind C. Proposal for an extended pTNM classification of thyroid carcinoma: Commentary on deficits of the 8th edition of the TNM classification (German version). *Pathologe*. 2018 Feb;39(1):49-56. German. doi: 10.1007/s00292-017-0410-x. PMID: 29372307.
21. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
22. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37427847.
23. Abu Attieh H, Neves DT, Guedes M, Mirandola M, Dellacasa C, Rossi E, Prasser F. A Scalable Pseudonymization Tool for Rapid Deployment in Large Biomedical Research Networks: Development and Evaluation Study. *JMIR Med Inform*. 2024 Apr 23;12:e49646. doi: 10.2196/49646. PMID: 38654577; PMCID: PMC11063579.
24. Kim TH, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2017 Aug;71:81-86. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.06.004. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28688696.
25. Metere A, Aceti V, Giacomelli L. The surgical management of locally advanced well-differentiated thyroid carcinoma: changes over the years according to the AJCC 8th edition Cancer Staging Manual. *Thyroid Res*. 2019 Oct 27;12:10. doi: 10.1186/s13044-019-0071-3. PMID: 31673294; PMCID: PMC6815458.
26. Soheylizad M, Khazaei S, Jenabi E, Delpisheh A, Veisani Y. The Relationship Between Human Development Index and Its Components with Thyroid Cancer Incidence and Mortality: Using the Decomposition Approach. *Int J Endocrinol Metab*. 2018 Oct 20;16(4):e65078. doi: 10.5812/ijem.65078. PMID: 30464773; PMCID: PMC6218660.
- Отримано/Received 05.02.2024
Рецензовано/Revised 22.04.2024
Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about author

Iliia Deineko, PhD in Medicine, Head of the Department of Endocrine Surgery, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: ilyadey@gmail.com; tel.: +380 (67) 565-87-41; <https://orcid.org/0000-0002-3120-0983>

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.

I.V. Deineko

Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Impact of regional metastases on prognosis of patients with thyroid carcinoma

Abstract. Background. According to many studies, the tumor size, the degree of extrathyroidal spread of the primary tumor to the organs and tissues of the neck and mediastinum, the degree of morphological differentiation of the tumor, as well as regional and distant metastasis are among the factors that worsen the prognosis of thyroid cancer treatment. The purpose is to study the regional metastasis indicators and the degree of their spread in patients with thyroid malignancies, and their influence on the prognosis of treatment depending on the spread of the primary tumor and the degree of morphological differentiation. **Materials and methods.** The study included 1,959 patients with a local primary tumor without invasion (group T_{1-3a}), 171 patients with initial extrathyroidal spread of the primary tumor into the prethyroid muscles (group T_{3b}), 132 patients with more widespread tumors, most often with the invasion into the trachea and/or larynx, internal jugular vein, esophagus, subcutaneous fascia and tissue and skin, recurrent nerve (group T_{4a}) and 38 patients with neglected disseminated primary tumors in the prevertebral fascia, carotid artery and/or with massive spread into the mediastinum (group T_{4b}). **Results.** With the spread of the primary tumor,

the number of patients with N₁ regional metastases increased, along with percentage of more widespread N_{1b} metastases in the lateral parts of the neck. Indicators of regional metastasis directly depend on the degree of spread of the primary tumor, which confirms it as the main factor affecting the prognosis of thyroid cancer treatment. In the group of non-invasive T_{1-3a} tumors, the presence of N₁ regional metastases did not reliably affect the prognosis of treatment. In the group of more widespread tumors with initial T_{3b} invasions, the presence of only widespread lateral regional N_{1b} metastases worsened the prognosis. With the further spread of the primary tumor in the T_{4a} group, the treatment prognosis worsened in patients, and equally for both N_{1a} and N_{1b}, in the group of neglected T_{4b} tumors. **Conclusions.** The presence of regional metastases did not affect the prognosis of treatment, which was poor both in patients with and without regional metastases. Regional metastasis can be considered as a factor that worsens the treatment prognosis, but not as the main one, which remains the degree of spread of the primary tumor. **Keywords:** thyroid cancer; morphological differentiation; regional metastasis; prognosis

Association between polycystic ovary syndrome in adolescent girls and vitamin D levels

Abstract. Background. There is currently a debate about the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescent girls. The role of vitamin D in the pathogenesis of PCOS remains unclear. The purpose: to study the serum level of 25(OH)D in adolescent girls and to analyze its connection with PCOS. **Materials and methods.** Twenty-three patients aged 14–18 years with PCOS were examined on the basis of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital. The control group consisted of 25 girls of a similar age without disorders of gynecological status. Body mass index, degree of hirsutism, hormonal, lipid profile, HOMA index, calcium concentration were determined according to generally accepted methods. Levels of serum 25(OH)D were measured using the electrochemiluminescence method. Sonography of the ovaries was performed. Statistical data were processed using the Microsoft Excel 2020 program on a personal computer and the package of application programs Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc.). Ethical principles are observed in the work, taking into account the main provisions of the ICH GCP and the Declaration of Helsinki. **Results.** The premorbid background of the examined adolescent girls included allergic reactions, infectious, respiratory, digestive, and urinary diseases. The level of 25(OH)D was inversely proportional to body mass index ($r = -0.23$, $p < 0.05$), hirsutism ($r = -0.22$, $p < 0.05$), HOMA-IR ($r = -0.198$, $p < 0.05$). Deficiency of 25(OH)D in adolescent girls with excess body weight was associated with dyslipidemia ($r = -0.33$, $p < 0.01$). Indicators of the serum level of calcium varied within the reference values. The odds ratios for the development of PCOS in adolescent girls were: 25(OH)D [2.35, 95% CI: 1.84–5.06, $p < 0.05$]; excess body weight [2.09, 95% CI: 1.94–4.56, $p < 0.05$], clinical hyperandrogenism (hirsutism) [2.98, 95% CI: 2.12–4.19, $p < 0.01$]; HOMA-IR [2.30, 95% CI: 1.02–5.15, $p = 0.04$]; high-density lipoproteins [2.56, 95% CI: 1.92–5.87]. **Conclusions.** PCOS occurs on the background of 25(OH)D insufficiency or deficiency. 25(OH)D deficiency, excess body weight, clinical hyperandrogenism, HOMA-IR, and high-density lipoproteins increase the risk of PCOS in adolescent girls.

Keywords: adolescent girls; polycystic ovary syndrome; vitamin D

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrinological disease in adolescent girls and women of reproductive age [1]. According to National Institutes of Health criteria, the prevalence of PCOS in adult women of reproductive age is 6.5–6.8 %.

However, the prevalence of the syndrome in adolescence has not been specifically studied. PCOS in adolescent girls is largely considered a congenital disorder that is first diagnosed during puberty [2, 3]. Accumulating evidence suggests that PCOS occurs as a complex entity with hereditary and non-hereditary factors [4].

In the conclusions of the Consensus Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology

(ESHRE)/American Society for Reproductive Medicine (ASRM) in 2003, criteria for the diagnosis of PCOS were published [5]. Unfortunately for a pediatric endocrinologist, the criteria are so broad that most adolescents who have transient functional hyperandrogenism and menstrual irregularities during puberty are at risk of being misdiagnosed. Typical manifestations of hyperandrogenism and oligo-anovulation occur naturally as part of the physiological process of puberty [6–8].

Indeed, clinical manifestations of androgen excess, such as hirsutism and acne, are commonly seen in healthy adolescent girls. In addition, irregular periods during the first two years after menarche are considered physiological, since the hormonal changes that regulate reproductive maturation

require time to normalize. According to S. Trimèche et al. [9], at least four of the following five criteria are required to define PCOS in adolescents: oligomenorrhea or amenorrhea two years after menarche, clinical hyperandrogenism: persistent acne, severe hirsutism, biological hyperandrogenism (plasma testosterone level > 50 ng/dL, LH/FSH ratio > 2), insulin resistance/hyperinsulinemia: acanthosis nigricans, abdominal obesity, glucose intolerance, polycystic ovaries on ultrasound: enlarged ovaries, peripheral microcysts, increased stroma.

However, until now, there are no definitively established diagnostic criteria of PCOS for this age group. The clinical consequences of diagnosing PCOS in adolescents remain unclear. Experts in the field are still debating whether PCOS should be treated at such a young age to prevent long-term effects.

It is stated that PCOS is often accompanied by a deficiency of vitamin D (25(OH)D), which occurs in 67–85 % of cases. 25(OH)D interacts with the epigenome at several levels, it regulates approximately 3 % of the human genome [10]. Critical genes in the vitamin signaling system have large cytosines followed by guanine (CpG) islands — they affect DNA methylation. With PCOS, the need for 25(OH)D increases, and therefore, 25(OH)D deficiency is more common and more severe [11, 12]. The role of 25(OH)D deficiency in the development of insulin resistance, inflammation, dyslipidemia, and obesity, that is, in diseases associated with PCOS, was investigated [13]. However, the direction and cause-and-effect nature of these changes remain unclear.

The purpose of the study was to investigate the serum level of 25(OH)D in adolescent girls and to analyze its connection with PCOS.

Materials and methods

On the basis of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital, a single-center prospective simple randomized study was conducted with an examination of 23 female patients aged 14–18 years (inclusive) with PCOS. The comparison group (controls) consisted of 25 girls of a similar age without violations of gynecological status.

The diagnosis of PCOS was made according to the agreed criteria of ASRM/ESHRE [5], adapted by C. Sultan specifically for adolescents [14]: oligo- or amenorrhea, clinical hyperandrogenism (dermatopathy, hirsutism), biochemical hyperandrogenism, polycystic ovaries according to ultrasound data, insulin resistance and/or hyperinsulinemia (the presence of four criteria out of five). Clinical hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, hyperandrogenic dermatopathy, and metabolic disorders were excluded using modern validated high-precision tests.

All children underwent an objective examination of all organs and systems and general clinical tests. The physical development of the girls was studied according to the results of somatoscopy, including the peculiarities of the physique — based on the analysis of the body mass index (BMI) according to Quetelet (weight (kg)/height (m)), the nature of the distribution of subcutaneous fat. The degree of puberty was expressed by the formula B-P-Me, where B — breast (mammary glands), P — pubic hair, Me — the nature of menstruation.

The severity of hirsutism was assessed according to the Ferriman-Gallwey score. In the presence of physiological hirsutism, it was 1–7 points, borderline hirsutism — 8–12, pathological hirsutism — 13 points and above.

The hormonal profile included determining the levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH), cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), thyroid hormones (free thyroxine, ft_4) and antibodies to thyroid peroxidase (TPO-Ab). Data on the serum hormone content in healthy adolescent girls were used as normative indicators. Lipidogram indicators, the homeostasis model assessment (HOMA) index were determined according to generally accepted methods.

The Aplio 500 device (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) was used to evaluate the echographic features of the ovaries, their size, shape, structure, symmetry, and location in relation to the uterus. Ovarian volume was calculated according to the standard formula: $V = 0.523 \times L \times W \times T$ (cm^3), where V is the volume of the ovary, 0.523 is a constant coefficient, L, W, T are dimensions in three mutually perpendicular planes, expressed in centimeters [15]. Ultrasound machines currently allow the diagnosis of PCOS in patients with at least 25 small follicles (2–9 mm) in the entire ovary, and an ovarian volume of 10 cm^3 is the threshold between normal and enlarged ovarian size.

Serum 25(OH)D levels were measured using the electrochemiluminescence method (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The results were evaluated in accordance with the recommendations of the International Society of Endocrinology [16]: vitamin D deficiency — 25(OH)D less than 20 ng/ml (less than 50 nmol/l); vitamin D insufficiency — 25(OH)D of 21–29 ng/ml (51–75 nmol/l); normal content of vitamin D — 25(OH)D of 30–100 ng/ml (76–250 nmol/l).

Inclusion criteria: age from 14 to 18 years; diagnosis of PCOS according to agreed criteria; consent of an adolescent girl and her parents (official guardian) to participate in the study.

Exclusion criteria: use of pharmacotherapy during the last 6 months (including hormonal drugs, contraceptives, nonsteroidal anti-inflammatory drugs); systemic and autoimmune diseases; use of dietary supplements containing vitamin D or calcium during the last 12 months; sunbathing during the last 3 months; observance of a restrictive diet during the last 12 months; endocrinopathies (congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, thyroid dysfunction, acromegaly, androgen-secreting tumors).

Adolescent girls with PCOS were divided according to different phenotypes: type A (hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia + ovulatory dysfunction (anovulation) + ultrasound changes), type B (hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia + ovulatory dysfunction), type C (hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia + ultrasound changes), type D (ovulatory dysfunction + ultrasound changes).

Statistical data processing was carried out using the Microsoft Excel 2020 program on a personal computer and the package of application programs: Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc.).

Mean values, standard deviations of the mean, maximum and minimum values were used for each quantitative parameter. For qualitative data, frequency indicators (%) were determined. Before conducting a comparative analysis, all quantitative data in the studied groups were checked for conformity to a normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test.

At a significance level of $p < 0.05$ (95% level of significance) and at $p < 0.01$ (99% level of significance), the difference between groups according to the analyzed characteristics was considered probable. We used Fisher's exact test to evaluate binary data, and odds ratio (OR) to determine the strength of association.

All studies were conducted after signed informed consent by adolescents and parents. The work adheres to ethical principles regarding people who are research subjects, taking into account the main provisions of the ICH GCP and the World Medical Association Declaration of Helsinki on Biomedical Research involving human subjects (1964, 2000, 2008), Council of Europe Conventions on Human Rights and Biomedicine (2007).

Results

The anamnestic and clinical characteristics of the examined adolescent girls are presented in Table 1.

They were distributed by age as follows: 14–15 years old — 3 girls with PCOS (13 %) and 5 girls of the comparison group (20 %), 16–17 years old — 6 (26.1 %) and 7 (28 %) girls, respectively, and 18 years old — 14 (60.9 %) and 13 (52 %) girls. In 20 (86.9 %) girls with PCOS, menstrual disorders began in the first 8–12 months after menarche, and only in 3 (13.0 %) — more than a year later.

The premorbid condition of participants is shown in Table 2, indicating more frequent allergic reactions, infectious, respiratory, digestive, and urinary diseases in teenage girls with PCOS.

The Ferriman-Gallwey score in adolescent girls with PCOS was 15.1 ± 0.2 points. Acne of varying severity was located mainly on the face in 13 (56.5 %) participants with PCOS, on the back and chest in 6 (26.1 %), mixed location was found in 4 girls (17.4 %).

Hormonal characteristics of adolescent girls with PCOS are presented in Table 3.

The values of serum LH and testosterone significantly exceeded the reference indicators in 19 (82.6 %) teenage girls with PCOS, the rest of the hormonal indicators were mostly within the normative age values.

The homeostasis model assessment indicates the risk of developing insulin resistance in 5 (21.7 %) patients with PCOS ($\text{HOMA-IR } 2.93 \pm 0.70$). It is worth noting that these adolescent girls were overweight.

Thyroid ultrasound in 10 adolescent girls with PCOS (43.4 %) revealed an increase in the gland volume up to the first degree and in 34.7 %, a decrease in the echogenicity of the thyroid tissue in combination with a heterogeneous structure.

At the same time, these patients had an increase in TPO-Ab, on average, up to 70.9 ± 6.7 IU/l. Sonographic examination of the ovaries revealed bilateral enlarged ovaries, multiple small follicles, increased stromal echogenicity (Fig. 1).

According to the main criteria of PCOS, four phenotypes of this syndrome are distinguished (Fig. 2). Type A was the dominant phenotype in PCOS. No differences were found between different phenotypes of PCOS in adolescent girls according to most clinical and hormonal indicators, however,

Table 1. Anamnestic and clinical characteristics of the examined patients

Parameters	Main group (n = 23)	Comparison group (n = 25)
Age, years	17.34 ± 1.12	16.72 ± 1.03
Age of menarche, years	12.31 ± 0.65	12.91 ± 0.96
Menstruation, years	2.19 ± 0.23	2.39 ± 0.29
Average body mass index, kg/m²	22.12 ± 1.56	20.43 ± 1.05
Hypomenstrual syndrome, %	86.9	8.0
Dermopathy, %	82.6	4.0
Hirsutism, %	78.2	12.0

Table 2. Premorbid background of the examined patients

Nosology	Main group (n = 23)	Comparison group (n = 25)
Children's infections:	52.1	16.0
— varicella;	17.4	8.0
— rubella;	17.4	4.0
— epidemic parotitis;	4.3	—
— measles;	4.3	4.0
— pertussis	4.3	—
Frequent acute respiratory infections	86.9	56.0
Chronic tonsillopharyngitis	39.1	8.0
Urinary diseases	8.6	—
Digestive diseases	52.1	32.0
Allergic reactions	39.1	4.0

Table 3. Serum levels of hormones and lipidogram parameters in adolescent girls with PCOS

Parameters	Adolescent girls with PCOS	
	14–16 years (n = 6)	17–18 years (n = 17)
LH, IU/l	16.3 ± 1.7	17.9 ± 1.1
FSH, IU/l	3.4 ± 0.5	4.1 ± 0.7
E ₂ , pmol/l	211.3 ± 11.7	201.2 ± 17.3
Testosterone, nmol/l	2.7 ± 0.3	2.8 ± 0.8
Cortisol, nmol/l	532.3 ± 21.2	529.1 ± 28.7
PRL, mIU/l	351.4 ± 12.9	366.3 ± 17.1
DHEA-S, nmol/l	5.0 ± 0.1	6.1 ± 0.9
TSH, mIU/l	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.2
fT ₄ , ng/ml	15.6 ± 1.3	17.7 ± 1.1
TPO-Ab, IU/l	60.9 ± 3.7	80.9 ± 8.7
HDL, mmol/l	1.40 ± 0.09	1.30 ± 0.07
Cholesterol, mmol/l	4.60 ± 0.49	4.10 ± 0.56

Notes: E₂— estradiol; HDL — high-density lipoproteins.

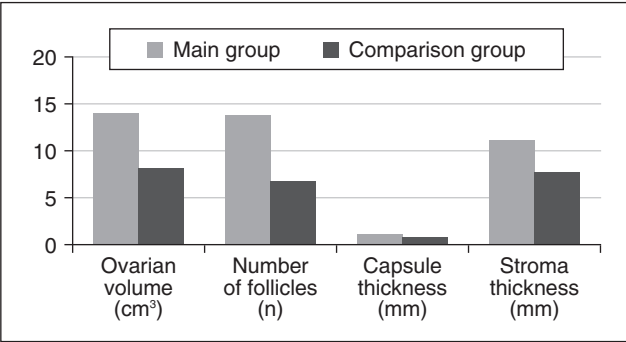


Figure 1. Ultrasound parameters of ovaries in adolescent girls

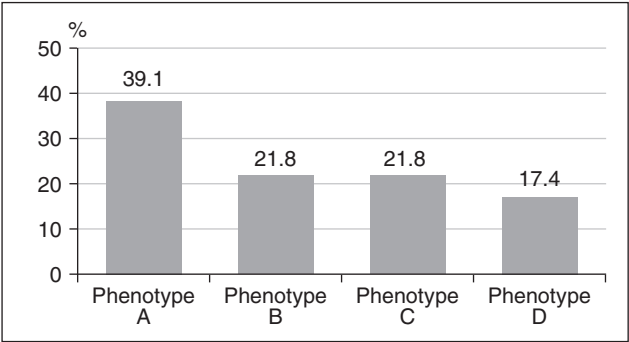


Figure 2. Distribution of adolescent girls with PCOS by phenotype

in the non-androgenic phenotype, the testosterone level was normal, and in the anovulatory phenotype, the prolactin level approached the average norms.

All adolescent girls with PCOS had lower HDL levels compared to controls (Table 4). In overweight patients with PCOS, HDL levels were below 1.03 mmol/l.

The content of vitamin D in the blood of patients is presented in Table 5. The analysis of the total supply of vitamin D showed that the median content of 25(OH)D in the serum is 22.41 [CI: 15.47; 29.34] ng/ml. The average level of vitamin D correlated with the age of the patients ($r = -0.31$, $p = 0.05$).

Median 25(OH)D in the control group was 45.67 [CI: 19.06; 47.85] ng/ml. The content of 25(OH)D was normal in 22 teenage girls, two had insufficient vitamin D supply, and in one girl, its deficiency was detected. Only 5 patients with PCOS had normal content of 25(OH)D, the insufficiency

occurred in 6 people, and the deficiency in 12 teenage girls. Analysis of 25(OH)D in the group with PCOS and excess body weight showed its insufficiency in one person, deficiency in 4 with a median of 18.29 [CI: 16.6; 20.1] ng/ml.

Fig. 3 presents the results of 25(OH)D study depending on the severity of hirsutism.

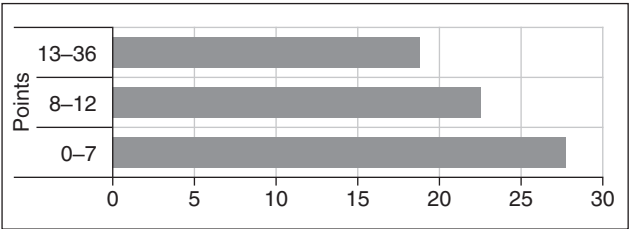


Figure 3. The level of 25(OH)D in the blood depending on the severity of hirsutism

Table 4. Lipidogram indicators of the examined patients, mmol/l

Parameters	Girls with PCOS	Girls with PCOS and excess body weight	Comparison group
Total cholesterol	4.48 [3.25; 5.54]*	5.24 [4.81; 5.63]*	3.56 [2.99; 4.63]
LDL-C	3.18 [3.12; 3.37]	3.38 [3.25; 3.86]*	3.05 [2.87; 3.21]
HDL-C	1.14 [1.12; 1.17]	0.98 [0.87; 1.09]*	1.22 [1.19; 1.24]
TG	1.88 [1.75; 1.97]*	2.17 [2.11; 2.21]*	1.08 [1.07; 1.09]

Notes: * — $p < 0.05$; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides.

Table 5. Indicators of 25(OH)D in the blood of adolescent girls

Groups	Median, ng/ml	Insufficiency, %	Deficiency, %	Normal level, %	χ^2
Comparison group (n = 25)	45.67	8.0	4.0	88.0	0.8 $p > 0.05$
PCOS (n = 23)	22.41	52.1	26.1	21.7	3.2 $p < 0.05$
PCOS + normal body weight (n = 18)	26.53	43.5	8.7	26.1	4.1 $p < 0.05$
PCOS + excess body weight (n = 5)	18.29	4.3	17.4	0	7.3 $p < 0.05$

Note: comparison by χ^2 to the norm of 25(OH)D.

Table 6. Calcium levels in adolescent girls with PCOS, mmol/l

Groups	25(OH)D deficiency	25(OH)D insufficiency
PCOS + normal body weight (n = 18)	2.55 ± 0.02	2.59 ± 0.03
PCOS + excess body weight (n = 5)	2.57 ± 0.02	2.58 ± 0.01

In most of the subjects, the blood calcium levels varied within the reference values: hypocalcemia was detected in only 3 (13 %) teenage girls with PCOS (Table 6).

A study of correlations between the level of 25(OH)D and clinical and laboratory signs of PCOS was conducted. It found that the level of 25(OH)D was inversely proportional to BMI ($r = -0.23$, $p < 0.05$) and the presence of hirsutism ($r = -0.22$, $p < 0.05$).

Correlation analysis did not reveal a significant connection between the serum concentration of 25(OH)D and indicators of total calcium. Vitamin D deficiency in adolescent girls with excess body weight appeared to be associated with dyslipidemia due to a decrease in the low-atherogenic fractions of HDL ($r = -0.33$, $p < 0.01$); however, similar associations are absent in patients with PCOS and normal body weight. Serum 25(OH)D level showed a significant negative association with HOMA-IR ($r = -0.198$, $p < 0.05$).

25(OH)D deficiency, overweight, clinical hyperandrogenism (hirsutism), HOMA-IR, HDL increase the risk of PCOS in adolescent girls: OR = 2.35, 95% CI: 1.84–5.06, $p < 0.05$; OR = 2.09, 95% CI: 1.94–4.56, $p < 0.05$; OR = 2.98, 95% CI: 2.12–4.19, $p < 0.01$; OR = 2.30, 95% CI: 1.02–5.15, $p = 0.04$; OR = 2.56, 95% CI: 1.92–5.87, respectively.

Discussion

PCOS is a heterogeneous reproductive disorder with hormonal and metabolic consequences. The underlying cause of PCOS has not yet been identified; it is now considered multifactorial, with both genetic and environmental factors playing a role [17].

Differences in diagnostic criteria contribute to the wide range of prevalence: based on the National Institutes of Health criteria, it is 8.7 %, according to the Rotterdam criteria — 17.8 % [18].

In modern literature, much attention is paid to the pre-morbid background in PCOS [19]. The results obtained by us indicate frequent allergic reactions, infectious, respiratory, digestive, and urinary diseases in adolescent girls with PCOS.

Due to the heterogeneity of PCOS, its diagnosis and treatment are difficult, as the main symptoms change depending on age and presentation [20]. Our study confirmed

the clinical and laboratory heterogeneity of PCOS in adolescent girls with a predominance of the complete phenotype.

Most studies indicate the involvement of metabolic disorders in the pathophysiology of PCOS. Hormonal disorders in girls with PCOS are characterized by the signs of androgenic dermatopathy, an increase in LH and testosterone, while FSH and E₂ levels do not change [21–23]. Our study confirmed the presence of metabolic disturbances, in particular increased levels of LH, testosterone, and HOMA-IR, which increase the risk of PCOS in adolescent girls. There is evidence in the scientific literature that insulin stimulates the proliferation of theca-interstitial cells [24] and potentiates LH-stimulated androgen synthesis in these cells [25]. Insulin resistance is thought to generate a metabolic state that involves reduced insulin action at the cellular level and is associated with compensatory hyperinsulinemia [26]. In addition, it was observed that the main effect of insulin in the ovaries is to stimulate the synthesis of androgens.

Recent literature emphasizes the importance of 25(OH)D in PCOS [27, 28]. Some studies have shown that PCOS is a risk factor for 25(OH)D deficiency [29]. In our study, serum 25(OH)D concentration was significantly lower in patients with PCOS than in the control group ($p < 0.05$) and significantly lower in adolescent girls with PCOS and excess body weight ($p < 0.05$). 25(OH)D negatively correlated with BMI, waist-to-hip ratio, insulin, HOMA-IR, total cholesterol, LDL cholesterol, C-reactive protein ($p < 0.05$) [30]. Our study confirmed the presence of correlations between PCOS and hyperandrogenism, LH, testosterone, HOMA-IR.

Interestingly, 25(OH)D is crucial for many physiological functions in humans, including the fight against inflammation and oxidative stress [31]. Several studies have evaluated the effect of 25(OH)D supplementation on changes in glucose homeostasis, hormonal status, lipid concentrations, biomarkers of inflammation and oxidative stress among patients with 25(OH)deficiency [32]. These results suggest that adequate 25(OH)D intake in adolescent girls is critical for maintaining optimal 25(OH)D levels to prevent overweight and obesity and related health problems later in life.

It is believed that 25(OH)D deficiency may manifest itself in a more severe form, although single nucleotide polymorphisms

(Apa I, VDR Fok I, Taq I) of the vitamin D receptor (VDR) do not correlate with the risk of PCOS or the severity of the disease [33]. 25(OH)D status in PCOS is associated with reproductive function, metabolic changes, and mental health. 25(OH)D affects endometrial receptivity: women showing increased VDR expression in the endometrium, especially at the time of embryo implantation, were more likely to become pregnant than their counterparts with reduced VDR expression [34].

As a result of the literature review, it can be said that 25(OH)D deficiency correlates with the severity of PCOS. Vitamin D improves fertility in both healthy women and those diagnosed with PCOS, which is important because vitamin D deficiency is common and significant in this patient population. Multicenter randomized controlled trials are needed to establish a more complete picture of the role of 25(OH)D in the etiopathogenesis of PCOS in adolescent girls.

Conclusions

PCOS in teenage girls develops on an unfavorable pre-morbid background with reduced levels of 25(OH)D (insufficiency or deficiency), dyslipidemia due to the reduction of low-atherogenic fractions, preserved calcium level within reference values. Excess body weight, clinical hyperandrogenism (hirsutism), HOMA-IR, HDL increase the risk of PCOS in adolescent girls.

References

1. Technical report for the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Monash University; 2023. doi: 10.26180/23625288.v1.
2. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome — Part 1. *Endocr Pract.* 2015 Nov;21(11):1291–300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
3. Craig M, Temples HS, Weir B. Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescents: Early Diagnosis and Intervention. *J Pediatr Health Care.* 2020;34(2):166–170. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.11.007.
4. Dason ES, Koshkina O, Chan C, Sobel M. Diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome. *CMAJ.* 2024;196(3):E85–E94. doi: 10.1503/cmaj.231251.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023 Aug 2;189(2):G43–G64. doi: 10.1093/ajendo/lvad096.
7. Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome — challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Sep;17(9):521–533. doi: 10.1038/s41574-021-00517-x.
8. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1071–e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.
9. Trimèche S, Thuan Dit Dieudonné JF, Jeandel C, Paris F, Simoni-Brum I, et al. Polycystic ovary syndrome in pubertal period: clinical, biological, metabolic and genetic polymorphism. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32:3–17 (in French).
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726–76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
11. Várbiro S, Takács I, Túró L, Nas K, Sziva RE, et al. Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome — A Review. *Nutrients.* 2022;14(8):1649. doi: 10.3390/nu14081649.
12. Ates S, Aydın S, Özcan P, Soyman Z, Gokmen Karasu AF, Sevek O. Clinical and metabolic characteristics of Turkish adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):236–240. doi: 10.1080/01443615.2017.1345875.
13. Bostanci EI, Ozler S, Yilmaz NK, Yesilyurt H. Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Turkish Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome and the Correlation with Clinical/Biochemical Parameters. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(3):270–273. doi: 10.1016/j.jpag.2017.07.008.
14. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006;86(1):S6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015.
15. Abinader R, Warsof SL. Benefits and Pitfalls of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Jun;46(2):367–378. doi: 10.1016/j.ogc.2019.01.011.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
17. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 6;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583.
18. Farhadi-Azar M, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, Mahboobi-fard F, Khalili Pouya E, et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome, Its Phenotypes and Cardio-Metabolic Features in a Community Sample of Iranian Population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 1;13:825528. doi: 10.3389/fendo.2022.825528.
19. Pankiv I, Korytko O. Vitamin D status, frequency of its insufficiency and deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018;14(6):585–589. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146069.
20. Laganà AS, Vitale SG, Noventa M, Vitagliano A. Current Management of Polycystic Ovary Syndrome: From Bench to Bedside. *Int J Endocrinol.* 2018 Nov 14;2018:7234543. doi: 10.1155/2018/7234543.
21. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(8):1036–1047. doi: 10.1080/01443615.2017.1318840.
22. Otto-Buczkowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(1):40–44. doi: 10.18544/PEDM-24.01.0101.
23. Chen Z, Jing S, Sun Y. Correlation between serum thyroid stimulating hormone level and glycolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(52):e36791. doi: 10.1097/MD.00000000000036791.
24. Jin Y, Sun F, Yang A, Yu X, Li Y, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 and insulin in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Dec 15;14:1279717. doi: 10.3389/fendo.2023.1279717.

25. Hernández-Jiménez JL, Barrera D, Espinoza-Simón E, González J, Ortiz-Hernández R, et al. Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Jan;38(1):2-9. doi: 10.1080/09513590.2021.2003326.
26. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(9):1559. doi: 10.3390/diagnostics13091559.
27. Wang L, Lv S, Li F, Yu X, Bai E, Yang X. Vitamin D Deficiency Is Associated With Metabolic Risk Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study in Shaanxi China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:171. doi: 10.3389/fendo.2020.00171.
28. Akkurt Kocaeli A. Altered Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Obese and Non-obese Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study in Turkey. *Cureus*. 2023;15(12):e50464. doi: 10.7759/cureus.50464.
29. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002.
30. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 15;13(6):1113. doi: 10.3390/diagnostics13061113.
31. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
32. Motamed S, Nikooyeh B, Anari R, Motamed S, Mokhtari Z, Neyestani T. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress and inflammatory biomarkers in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):816. doi: 10.1186/s12884-022-05132-w.
33. Kamyshna I, Pavlovych L, Pankiv I, Pankiv V, Kamyshnyi A. Evaluation of the influence of single-nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor (rs2228570), BDNF (rs6265), and NMDA (rs4880213) genes on gene expression in different tissues. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):83-88. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1250.
34. Guo J, Liu S, Wang P, Ren H, Li Y. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer: implications for endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):24. doi: 10.1186/s12958-020-00579-y.

Received 07.02.2024

Revised 18.04.2024

Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Tamila Sorokman, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone: +380 (50) 664-26-67; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Tatyana Komshuk, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tetkom1960@gmail.com; phone: +380 (50) 745-21-08; <https://orcid.org/0009-0006-5753-4873>

Iryna Sokolnyk, Student, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: isokolnyk@gmail.com; phone: +380 (95) 308-39-93; <https://orcid.org/0000-0002-7632-885X>

Pavlo Moldovan, PhD in Medicine, Pediatrician, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: pmold@gmail.com; phone: +380 (50) 728-28-62; <https://orcid.org/0000-0002-0675-7077>

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

Information about funding. This research did not receive a specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-commercial sectors.

Ethical norms. Bioethics commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 7 dated April 18, 2024).

Authors' contribution. T.V. Sorokman — research concept and design, text writing, collection, analysis and processing of materials, collection of actual material, analysis of the obtained data; T.S. Komshuk, P.M. Moldovan — collection, analysis and processing of materials, writing the text; I.S. Sokolnyk — collection of actual material, analysis of the obtained data.

Сорокман Т.В., Комшук Т.С., Сокольник І.С., Молдован П.М.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Зв'язок між синдромом полікістозних яєчників у дівчат-підлітків та рівнем вітаміну D

Резюме. Актуальність. Триває дискусія щодо діагностичних критеріїв синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у дівчат-підлітків. Залишається нез'ясованою роль вітаміну D у патогенезі СПКЯ. **Мета:** вивчити рівень вітаміну D в крові дівчат-підлітків та проаналізувати його зв'язок із СПКЯ. **Матеріали та методи.** На базі ОКП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» проведено обстеження 23 пацієнток віком 14–18 років із СПКЯ. Групу контролю становили 25 дівчаток аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Визначали індекс маси тіла, ступінь гірсутизму, гормональний профіль, ліпідогаму, індекс НОМА, концентрацію кальцію за загальноприйнятими методиками. Рівні 25(ОН)D у сироватці вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу. Проводили ультразвукове дослідження яєчників. Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel 2020 на персональному комп'ютері й пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc.). У роботі дотримані етичні принципи з урахуванням основних положень ICH GCP та Гельсінської декларації. **Результати.** Преморбідний стан обстежених включав алергічні реакції,

інфекційні захворювання, хвороби органів дихання й травлення, сечовидільної системи. Рівень 25(ОН)D був обернено пропорційний індексу маси тіла ($r = -0,23$, $p < 0,05$), тяжкості гірсутизму ($r = -0,22$, $p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($r = -0,198$, $p < 0,05$). Дефіцит 25(ОН)D у дівчат-підлітків із надлишковою масою тіла асоційований із дисліпідемією ($r = -0,33$, $p < 0,01$). Показники рівня кальцію в крові перебували в межах референтних значень. Показники відносного ризику розвитку СПКЯ у дівчат-підлітків були наступними: 25(ОН)D [2,35, 95% ДІ: 1,84–5,06, $p < 0,05$], надлишкова маса тіла [2,09, 95% ДІ: 1,94–4,56, $p < 0,05$], клінічна гіперандрогенія (гірсутизм) [2,98, 95% ДІ: 2,12–4,19, $p < 0,01$], індекс НОМА-IR [2,30, 95% ДІ: 1,02–5,15, $p = 0,04$], ліпопротеїни високої щільності [2,56, 95% ДІ: 1,92–5,87]. **Висновки.** СПКЯ перебігає на тлі недостатності або дефіциту вітаміну D. Дефіцит вітаміну D, надлишкова маса тіла, клінічна гіперандрогенія, індекс НОМА-IR, ліпопротеїни високої щільності підвищують ризик розвитку СПКЯ у дівчат-підлітків.

Ключові слова: дівчата-підлітки; синдром полікістозних яєчників; вітамін D

Proinflammatory interleukins 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with hypertension and diabetes mellitus depending on the presence of metabolic-associated liver steatosis

Abstract. Background. Lack of information about proinflammatory interleukins (IL) and tumor necrosis factor alpha (TNF α) levels in case of metabolic-associated liver steatosis (MALS) and their roles in its progression to steatohepatitis are key reasons for the relevance and actuality of our study. The purpose: to evaluate proinflammatory interleukins 2, 6, and TNF α levels in concomitant liver steatosis. **Materials and methods.** Thirty-five patients with hypertension stage II–III, type 2 diabetes mellitus were examined. All of them were treated on an outpatient basis according to the guidelines of the Ministry of Health of Ukraine and the Declaration of Helsinki. Participants were divided into the main group with MALS ($n = 24$, males 45.8 %, females 54.2 %; average age 55.83 ± 0.89 years) and the control group without steatosis ($n = 11$, males 54.5 %, females 45.5 %; average age 53.00 ± 1.55 years). In addition to standard parameters, levels of IL6, IL2, TNF α , selectin, resistin, insulin, C-peptide, glycated hemoglobin, non-esterified fatty acids were evaluated, and some indexes were calculated, including triglyceride-glucose index and Castelli indexes I and II. Results were processed statistically, with significance level of $p < 0.05$. **Results.** Although MALS is not followed by qualitative differences in proinflammatory IL2, IL6 and TNF α compared to no steatosis, the risk of TNF α elevation was 5 times higher in patients with MALS (odds ratio 5.08; 95% confidence interval 1.02–25.17). An increase in IL2 and TNF α is unfavorable for patients with MALS, it can be considered as a marker of steatosis progression to steatohepatitis, as it is associated with transaminase activation, endogenous intoxication, lipid distress and glucose intolerance. IL6 was rather lower in patients with MALS compared to those without steatosis, but its growth was exponential and proceeded simultaneously to IL2 and TNF α . **Conclusions.** MALS was not associated with significant changes in IL2, IL6 and TNF α compared to no steatosis, but their elevation can be criteria for transformation into steatohepatitis due to the activation of transaminases, inflammation, endogenous intoxication, lipid distress, glucose intolerance.

Keywords: diabetes mellitus; interleukin-2; interleukin-6; tumor necrosis factor alpha; metabolic-associated liver steatosis

Introduction

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), which gradually progresses from metabolic-associated liver steatosis (MALS) to steatohepatitis and liver cirrhosis, is a worldwide pandemic. It affects one third of adult population in the developed countries [1] and causes a decrease in the effectiveness of treatment for other diseases due to the high metabolic activity of the liver. It was recently discovered that liver itself is an endocrine-paracrine organ, which

secrets regulatory substances hepatokines, including those with marked pro-inflammatory activity, particularly interleukins, tumor necrosis factor alpha (TNF α), and more commonly known orosomucoids, C-reactive protein, fibrinogen.

Interleukin 2 (IL2) is produced by CD4+ and CD8+ T-lymphocytes, some B-lymphocytes, and dendritic antigen-presenting cells, located in liver tissue, providing immunological response to multiple blood antigens. It adjusts leukocyte activity and immune system function (prevents

autoimmunological reactions, controls T-lymphocyte subpopulations ratio, increases activity of natural killer cells and cytotoxic T-lymphocytes), but its precise role in MAFLD origin and progression remains unknown. It was outlined that in patients with non-alcoholic steatohepatitis, the quantity of IL2 receptors on cell surface rises simultaneously with tissue fibrosis development. Thuswise, level of IL2 receptors can be used as a MAFLD marker [2] or as a marker of advanced cirrhosis (contrary to mild or no cirrhosis) in patients with MAFLD [3]. In a trial, IL2 induced minor increase in lactate production in isolated hepatocyte suspension [4].

IL6 is produced by macrophages, including those located in liver parenchyma; however, its role in MAFLD pathogenesis is also unclear. In experiment, IL6 affected isolated hepatocyte suspension in a similar way as IL2, inducing less noticeable lactate increase, which is a marker of gluconeogenesis activation [4], specifically IL6 instead of TNF α enhanced lipogenesis in culture of rat hepatic cells [5].

TNF α is produced by macrophages (including liver parenchyma macrophages) and by a variety of other cells (lymphocytes, cardiomyocytes, adipocytes, hepatocytes, fibroblasts, and neurons) in response to bacteria lipopolysaccharide and IL1 elevation. It stimulates insulin resistance, maintains immune response, induces apoptosis, causes fever and cachexia, regulates anti-inflammatory response alongside with IL6, activates pro-inflammatory hepatokine synthesis in liver (orosomucoids, C-reactive protein, fibrinogen) and in excessive amount it can trigger cytokine storm and shock [6]. Lack of information about ILs and TNF α levels in case of MALS and their role in its progression to steatohepatitis are key reasons for the relevance and actuality of our study.

The purpose of study was to evaluate proinflammatory interleukins 2, 6, and TNF α levels in concomitant liver steatosis.

Materials and methods

Thirty-five patients with hypertension II–III stage, grade 2–3, compensated heart failure I–II functional class according to NYHA classification, type 2 diabetes mellitus were examined. All of them were treated on an outpatient basis according to the guidelines of the Ministry of Health of Ukraine and the Declaration of Helsinki.

Participants were divided into two groups: the main group with MALS ($n = 24$, males 11/45.8 %, females 13/54.2 %; average age 55.83 ± 0.89 years) and the control group without steatosis ($n = 11$, males 6/54.5 %, females 5/45.5 %; average age 53.00 ± 1.55 years). Groups were identical in gender, age, and hypertension duration (9.83 ± 2.09 and 10.10 ± 3.25 years). At the same time, it turned out that in 19 (79.2 %) patients with MALS, hypertension was associated with chronic forms of coronary artery disease (CAD) with duration of 1.76 ± 0.43 years, whereas in control group, no patients had CAD ($p < 0.05$). Duration of type 2 diabetes was 3.37 ± 0.55 years in main group; in controls, it was newly diagnosed ($p < 0.05$).

Although according to body mass index, patients with MALS were obese and controls were overweight (33.47 ± 1.00 and 28.72 ± 1.09 kg/m²; $p < 0.05$), both groups were identical in nature of obesity and waist-to-hip ratio (1.03 ± 0.05 and 0.98 ± 0.02 ; $p > 0.05$), which allows us to evaluate adipose tissue development as analogical. In addition to standard liver function parameters, endogenous intoxication param-

eters (creatinine, urea), lipid and carbohydrate metabolism, insulin, C-peptide, glycated hemoglobin (HbA1c) and oral glucose tolerance test, non-esterified fatty acids, IL6, IL2, TNF α , selectin, resistin levels were evaluated and variety of complex indexes was calculated, including De Ritis ratio, triglyceride-glucose index ($TyG = TG \text{ (mmol/l)} \times \text{fasting glucose (mmol/l)} / 2$ [7] and two Castelli risk indexes (I — total cholesterol (TC)/high-density lipoproteins (HDL); II — low-density lipoproteins (LDL)/HDL). Results were processed statistically, with admitted significance level of $p < 0.05$.

Results

In the examined patients, MALS presence did not interfere with IL2 level, which ranged within 0.56–15.1 pg/ml and was 6.52 ± 0.67 pg/ml in patients with MALS and 5.67 ± 0.54 pg/ml in those without steatosis ($p > 0.05$). Level of IL2 in MALS correlated directly with adipocytokine resistin ($r = 0.62$; $p < 0.01$) and cytokine TNF α levels ($r = 0.54$; $p < 0.05$). It also had negative correlation with TyG ($r = -0.46$; $p < 0.05$) — criteria of insulin resistance [8], pre-clinical atherosclerosis [9], atherosclerotic plaques stability in carotid and intracranial arteries [10] and MAFLD in general [11].

In patients with concomitant MALS, IL2 level above average (9.57 ± 0.58 pg/ml) was associated with significant differences: shorter CAD duration (0.78 ± 0.17 vs 2.46 ± 0.68 years), but higher levels of both transaminases (aspartate aminotransferase: 46.46 ± 6.79 vs 31.84 ± 1.85 mmol/h/l; alanine aminotransferase: 50.82 ± 7.39 vs 37.61 ± 1.95 mmol/h/l), less pronounced endogenous intoxication syndrome (creatinine: 81.37 ± 3.56 vs 94.56 ± 5.02 $\mu\text{mol/l}$), $p < 0.05$ for all findings, as well higher level of TNF α (8.94 ± 1.34 vs 5.63 ± 1.10 pg/ml; $p = 0.07$). Hence, higher level of IL2 typical for patients with shorter history of concomitant CAD, but more active, although short-time inflammation, as we can assume from IL2 and TNF α levels itself, can be considered as an acute because it was not followed by endogenous intoxication syndrome.

According to conducted correlational analysis, further growth of IL2 will be associated with increased resistin ($r = 0.74$; $p < 0.05$) and decreased selectin levels ($r = -0.64$; $p < 0.05$), along with lipid distress aggravation (TC: $r = 0.74$; Castelli index I: $r = 0.96$) and carbohydrate intolerance (postprandial glucose measurement: $r = 0.66$); $p < 0.05$ for all of the above. Whereas increased level of IL2 was associated with significantly higher pro-inflammatory TNF α , its correlation patterns in the presence of high IL2 have also been indicated. An increase in TNF α was followed by endogenous intoxication syndrome (creatinine: $r = 0.86$; $p < 0.01$) and lipid distress (HDL: $r = -0.89$; Castelli index I: $r = 0.89$; $p < 0.05$ for both of them), as well as rise of resistin level ($r = 0.68$; $p < 0.05$), which is considered to be the marker of obesity, inflammation, and advanced liver tissue fibrosis [12].

Discussion

Levels of TNF α in patients with MALS and without steatosis were similar (7.07 ± 0.90 and 6.01 ± 0.84 pg/ml; $p > 0.05$) and remained within the normal range (up to 10.0 pg/ml), concentrations fluctuated from 1.32 to 14.5 pg/ml, which corresponds to literature-based data, where its increase is described as a marker of steatohepatitis [13, 14] or advanced fibrosis in case of MAFLD [15, 16].

TNF α concentration, in addition to IL2, had direct correlation with resistin levels in the examined patients ($r = 0.50$; $p < 0.05$). Nevertheless, in MALS, the risk of TNF α elevation was 5 times higher (OR 5.08; 95% CI 1.02–25.17). According to absolute value of determined parameters, patients with higher (11.24 ± 0.96 pg/ml) and lower (3.87 ± 0.38 pg/ml) than average levels of TNF α did not differ from each other.

Correlational analysis has shown that among patients with above average TNF α level, its further growth would be associated with endogenous intoxication syndrome (urea: $r = 0.78$; $p < 0.05$). It also correlates directly with resistin levels (creatinine-resistin: $r = 0.71$; $p < 0.05$) that can be considered as a marker of MALS progression to steatohepatitis. Whereas increased resistin level leads to elevation of C-peptide and TC ($r = 0.63$; $p = 0.07$ and $r = 0.77$; $p < 0.05$), markers of carbohydrate and lipid metabolism impairment. It means that MALS is characterized by normal TNF α level, but 5 times higher probability of its elevation, which in turn would be associated with development of endogenous intoxication, lipid distress, glucose intolerance and progression of steatosis into steatohepatitis.

In the examined patients, presence of steatosis did not significantly influence IL6 level (3.22 ± 0.67 and 3.23 ± 0.84 pg/ml; $p > 0.05$), its concentration in patients with MALS was characterized by a great amplitude (0.47 – 13.7 pg/ml) and did not correlate with other parameters. Interestingly, in most cases (79.2 %), level of this cytokine was below average, whilst elevated in 20.8 % ($p < 0.05$), but in that case, it was 2.4–4.2 times above limit. One-fifth of patients with increased IL6 (8.60 ± 1.67 pg/ml) was characterized by shorter hypertension duration (4.40 ± 1.50 vs 11.26 ± 2.52 years; $p < 0.05$), less intense course of endogenous intoxication syndrome (creatinine: 76.10 ± 2.10 vs 93.09 ± 4.14 μ mol/l; $p < 0.01$; urea: 4.16 ± 0.33 vs 5.27 ± 0.39 mmol/l, $p < 0.05$) and better lipid profile (LDL: 2.30 ± 0.33 vs 3.91 ± 0.53 mmol/l; TC: 4.67 ± 0.31 vs 5.98 ± 0.48 mmol/l; $p < 0.05$ for both; Castelli index II: 1.44 ± 0.26 vs 3.16 ± 0.49 ; $p < 0.01$).

In our opinion, low IL6 level is unfavorable, as it is observed in case of long-term hypertension and is followed by distress of lipid metabolism. In patients with MALS and IL6 concentrations above average, among all measured cytokines, only TNF α correlated significantly with creatinine ($r = 0.94$; $p < 0.05$) and non-esterified fatty acids ($r = -0.97$; $p < 0.01$).

Amidst patients with IL6 level below average, its concentration was significantly associated with elevated production of other cytokines, IL2 ($r = 0.67$; $p < 0.01$), TNF α ($r = 0.66$; $p < 0.05$) and resistin ($r = 0.63$; $p < 0.05$), which were also connected significantly (IL2-resistin: $r = 0.60$; IL2-TNF α : $r = 0.60$; resistin-TNF α : $r = 0.51$), on the background of better carbohydrate profile (TyG: $r = -0.68$; $p < 0.05$; C-peptide: $r = 0.94$); all $p < 0.05$.

MAFLD is a growing global health burden among the population with high susceptibility to obesity and insulin resistance [17]. The most effective prevention strategy for MAFLD is lifestyle modification [18]. Considering the prevalence and its impact, several novel methods, including therapeutic and surgical approaches, are currently under investigation [19]. Pharmacological interventions, such as treatment with antidiabetic medications, and anti-obesity drugs, can be

considered for MAFLD patients but should be chosen wisely on a case-to-case basis. In addition, bariatric surgery aimed to obtain durable weight loss is an option for MAFLD patients who either fail medical management or have associated comorbidities. Novel approaches in drug delivery would be ideal for managing MAFLD in the future [20].

Conclusions

Although MALS is not followed by qualitative differences in proinflammatory IL2, IL6 and TNF α compared to no steatosis, the risk of TNF α elevation was 5 times higher in patients with MALS (OR 5.08; 95% CI 1.02–25.17). An increase in IL2 and TNF α is unfavorable for patients with MALS, it can be considered as a marker of steatosis progression to steatohepatitis, as it is associated with transaminase activation, endogenous intoxication, lipid distress and glucose intolerance. IL6 was rather lower in patients with MALS compared to those without steatosis, but its growth was exponential and proceeded simultaneously to IL2 and TNF α .

Further studies perspectives: to study levels of these cytokines in other metabolic-associated liver diseases.

References

1. Habibullah M, Jemmeh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jan 23;11:1291501. doi: 10.3389/fmed.2024.1291501.
2. Xian Lin JH, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? *Singapore Med J*. 2022 Sep;63(9):542–544. doi: 10.11622/smedj.2020141.
3. Kao WY, Lin YF, Chang IW, Chen CL, Tang JH, et al. Interleukin-2 receptor alpha as a biomarker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis. *J Chin Med Assoc*. 2021 Mar 1;84(3):261–266. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000469.
4. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, et al.; NASH Clinical Research Network. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):65–77. doi: 10.1002/hep.28776.
5. Huanan C, Sangsang L, Amoah AN, Yacong B, Xuejiao C, et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open*. 2020 Nov 27;10(11):e039804. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039804.
6. Fouad Y. Metabolic-associated fatty liver disease: new nomenclature and approach with hot debate. *World J Hepatol*. 2023 Feb 27;15(2):123–128. doi: 10.4254/wjh.v15.i2.123.
7. Venkatesan K, Haroon NN. Management of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Sep;52(3):547–557. doi: 10.1016/j.ecl.2023.02.002.
8. Tkach S, Pankiv V, Krushinska Z. Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):18–24. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353.
9. Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(6):424–427. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.
10. Potoupni V, Georgiadou M, Chatzigriva E, Polychronidou G, Markou E, et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in non-alco-

holic fatty liver disease: a systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;36(11):3002-3014. doi: 10.1111/jgh.15631.

11. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: how is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(Suppl):S17-S31. doi: 10.3350/cmh.2022.0367.

12. Li N, Tan H, Xie A, Li C, Fu X, et al. Value of the triglyceride glucose index combined with body mass index in identifying non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2022 Apr 15;22(1):101. doi: 10.1186/s12902-022-00993-w.

13. Baydar O, Kilic A, Okcuoglu J, Apaydin Z, Can MM. The Triglyceride-Glucose Index, a Predictor of Insulin Resistance, Is Associated with Subclinical Atherosclerosis. *Angiology*. 2021 Nov;72(10):994-1000. doi: 10.1177/00033197211007719.

14. Zhang N, Xiang Y, Zhao Y, Ji X, Sang S, et al. Association of triglyceride-glucose index and high-sensitivity C-reactive protein with asymptomatic intracranial arterial stenosis: a cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Oct 28;31(11):3103-3110. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.009.

15. Lu S, Wang Y, Liu J. Tumor necrosis factor- α signaling in nonalcoholic steatohepatitis and targeted therapies. *J Genet Genomics*. 2022;49(4):269-278. doi: 10.1016/j.jgg.2021.09.009.

16. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020 Aug;287(15):3141-3149. doi: 10.1111/febs.15322.

17. Waters RS, Perry JSA, Han S, Bielekova B, Gedeon T. The effects of interleukin-2 on immune response regulation. *Math Med Biol*. 2018 Mar 14;35(1):79-119. doi: 10.1093/imammb/dqw021.

18. Jeeyavudeen MS, Khan SKA, Fouda S, Pappachan JM. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. *World J Gastroenterol*. 2023 Jan 7;29(1):126-143. doi: 10.3748/wjg.v29.i1.126.

19. Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Apr 28;10(2):329-338. doi: 10.14218/JCTH.2021.00178.

20. Gill MG, Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol*. 2020 Dec 27;12(12):1168-1181. doi: 10.4254/wjh.v12.i12.1168.

Received 22.02.2024

Revised 25.04.2024

Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Olena Radchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olradchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

Orest Komarytsia, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: komar_or@ukr.net; phone: +380(50)5199887; <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

Myroslava Borovets, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_internalmed_2@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4096-355X>

Roksolana Ivasivka, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_propaedeutic_1@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0005-1051-2581>

Roksolana Guta, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: rstojko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7078-8556>

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.

Financial support. Authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Information about funding. The article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plans of research work "Features and markers of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease" of the Department of Internal Medicine 2 of Danylo Halatsky Lviv National Medical University (state registration number 0122U00165).

Authors' contribution. Radchenko O. — research concept and design, text writing; Komarytsia O. — analysis and processing of materials, writing the text; Borovets M. — collection and processing of materials; Ivasivka R. — collection of actual material; Guta R. — analysis of the received data.

Радченко О.М., Комариця О.Й., Боровець М.О., Івасівка Р.С., Гута Р.Р.

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

Прозапальні інтерлейкіни-2, -6 і фактор некрозу пухлини альфа в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом залежно від наявності метаболічно-асоційованого стеатозу печінки

Резюме. Актуальність. Недостатня кількість інформації про вміст прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) і фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП) та їхньої ролі в процесі переходу в стеатогепатит зумовили доцільність та актуальність нашого дослідження. **Мета:** оцінити вміст прозапальних ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α за умов супутнього МАСП. **Матеріали та методи.** Обстежено 35 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, яких лікували амбулаторно відповідно до стандартів МОЗ України та Гельсінської декларації. Учасники були поділені на основну групу з МАСП ($n = 24$, чоловіки 45,8 %, жінки 54,2 %; середній вік $55,83 \pm 0,89$ року) та контрольну групу без стеатозу ($n = 11$, чоловіки 54,5 %; жінки 45,5 %; середній вік $53,00 \pm 1,55$ року). Крім стандартних параметрів, оцінювали рівні ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , селектину, резистину, інсуліну, С-пептиду, глікованого гемоглобіну, вільних жирних кислот, розраховували тригліцерид-глюкозний індекс та індекси Castelli I, II. Результати опрацьовано статистично. **Результати.** Хоча при МАСП не спостерігалось відмінностей у

рівнях прозапальних ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α порівняно з пацієнтами без стеатозу, особи з МАСП мали в 5 разів вищу ймовірність зростання ФНП- α (відносний ризик 5,08; 95% довірчий інтервал 1,02–25,17). Несприятливим для пацієнтів із МАСП було збільшення ІЛ-2 і ФНП- α , яке можна вважати маркером переходу стеатозу в стеатогепатит, оскільки це асоціюється з активацією трансаміназ, ендогенною інтоксикацією, ліпідним дистресом та непереносимістю глюкози. Вміст ІЛ-6 у пацієнтів із МАСП був дещо нижчим, ніж в осіб без стеатозу, однак його зростання було експоненціальним і відбувалось паралельно ІЛ-2 та ФНП- α . **Висновки.** Наявність МАСП не викликала істотних змін ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α , проте зростання їхнього рівня можна вважати несприятливим чинником переходу в стеатогепатит, оскільки воно було пов'язано з активацією трансаміназ, системним запаленням, ендогенною інтоксикацією, ліпідним дистресом та непереносимістю глюкози.

Ключові слова: цукровий діабет; інтерлейкін-2; інтерлейкін-6; фактор некрозу пухлини альфа; метаболічно-асоційований стеатоз печінки

Цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, інсулінорезистентність: тактика сімейного лікаря

28 березня 2024 року за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Видавничого дому «Заславський», «Міжнародного ендокринологічного журналу», медичного порталу www.mif-ua.com у режимі offline + online відбувся Медичний форум «Коморбідний ендокринологічний пацієнт — 2024». У рамках цього заходу розглядалися актуальні проблеми лікування вузлового зоба, клініко-гормональні ефекти медикаментозної терапії хворих на акромегалію, порушення вуглеводного і кальцій-фосфорного обміну, а також тактика сімейного лікаря при цукровому діабеті, метаболічному синдромі та інсулінорезистентності.

У світі понад 1,9 млрд людей мають надлишкову масу тіла, а понад 600 млн з них страждають від ожиріння. За останнє десятиліття число хворих на ожиріння збільшилося на 75 %. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я очікується, що до 2030 р. у Європі від ожиріння страждатимуть уже 73 % чоловіків і 63 % жінок.

Ожиріння може викликати інсулінорезистентність (ІР), яка, у свою чергу, призводить до збільшення секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, у результаті чого розвивається компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ). Спочатку компенсаторна ГІ дозволяє підтримувати вуглеводний обмін в нормі, але сприяє при цьому розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень, які призводять до виникнення різних захворювань, у тому числі цукрового діабету 2-го типу.

З доповіддю «Цукровий діабет 2, метаболічний синдром, інсулінорезистентність: тактика сімейного лікаря» виступив д.м.н., професор, заслужений лікар України, віцепрезидент Асоціації клінічних ендокринологів, член Ради експертів НСЗУ, член Американської асоціації ендокринних хірургів Андрій Миколайович Кваченюк (НМУ ім. О.О. Богомольця).

Цукровий діабет 2-го типу — це метаболічне захворювання, що характеризується гіперглікемією, яка формується з поєднання інсулінорезистентності тканин і неадекватної інсуліносекреторної відповіді. При ЦД 2-го типу відбуваються два провідних патогенетичних процеси — прогресивне зниження функції острівцевих клітин (зниження секреції інсуліну і неадекватна супресія секреції глюкагону) та інсулінорезистентність.

Останніми роками багато розвинених країн зіткнулися з епідемічним зростанням цукрового діабету 2-го типу. За даними ВООЗ, від ЦД 2-го типу страждають 415 млн людей у всьому світі, і цей показник у 2040 році досягне 642 млн, що свідчить про значне зростання цієї

патології. При цьому більшість пацієнтів у світі не досягають цільових показників глікованого гемоглобіну (HbA1c): у Європі — 69 %, у США — 46 %, у Канаді — 49 %, у Мексиці — 62 %. Тобто ЦД 2-го типу часто залишається не компенсованим.

У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації йдеться про те, що стійке зниження глікемії (HbA1c) і контроль низки інших важливих показників — артеріального тиску, індексу маси тіла, рівня ліпідів, холестерину — чинять суттєвий позитивний вплив на прогноз пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Згідно з наказом МОЗУ № 1118 від 21.12.2012, основне завдання сімейного лікаря — діагностувати ЦД 2-го типу серед груп ризику (до розвитку клінічних проявів ЦД, а тим більше хронічних ускладнень). Починати лікування ЦД 2-го типу препаратами групи бігуанідів, а за наявності протипоказань до їх застосування — похідними сульфонілсечовини. При недосягненні цільового рівня HbA1c протягом 6 місяців слід направити пацієнта до ендокринолога.

Також сімейний лікар повинен проводити заходи, які спрямовані на раннє виявлення макро- (інсульт, серцево-судинні захворювання) і мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу (діабетична ретинопатія, нефропатія та нейропатія). Для запобігання ускладненням слід впливати на інсулінорезистентність на стадії переддіабету, коли показники глікемії вже перевищують норму, але ще не досягають значень, що дозволяють встановити діагноз ЦД 2-го типу.

Щороку оновлюються стандарти медичної допомоги при діабеті Американської діабетичної асоціації (АДА). У нові стандарти АДА-2024, які були розроблені міждисциплінарним комітетом із професійної практики, включені найсучасніші науково обґрунтовані рекомендації щодо діагностики й лікування дорослих і дітей із

цими формами діабету. Ключовими темами в оновлених АДА є менеджмент ваги і серцево-судинних захворювань. При цьому робиться акцент на персоніфікованому підході до кожного пацієнта, що є запорукою успішного досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу.

Догляд, орієнтований на пацієнта, визначається як догляд, який враховує супутні захворювання і прогнози окремих пацієнтів. Треба з повагою ставитись до переваг, потреб і цінностей пацієнта, реагувати на них і гарантувати, що цінності пацієнта визначають усі клінічні рішення.

Також АДА-2024 рекомендує узгодити підходи до ведення діабету з моделлю лікування хронічних захворювань. Ця модель робить наголос на колективному догляді, орієнтованому на особистість, інтегрованих довгострокових підходах до лікування діабету й супутніх захворювань, постійній спільній комунікації та встановленні цілей між усіма членами команди — ендокринологом, неврологом, психологом, судинним хірургом і пацієнтом.

Люди із ЦД 2-го типу повинні відігравати активну роль у своєму лікуванні й бути рівноправними членами команди. Цілі лікування і плани щодо їх досягнення повинні розроблятися разом з пацієнтами.

Далі в стандартах АДА-2024 повідомляється про необхідність своєчасної діагностики ЦД 2-го типу шляхом скринінгу безсимптомних пацієнтів. Тестування слід проводити в дорослих із зайвою масою тіла або ожирінням (індекс маси тіла $\geq 23 \text{ кг/м}^2$ або $\geq 25 \text{ кг/м}^2$), які мають один або більше фактор ризику:

- родич першого ступеня з діабетом;
- раса/етнічна приналежність високого ризику;
- історія серцево-судинних захворювань;
- гіпертонія $\geq 140/90 \text{ мм рт.ст.}$ або терапія гіпертонії;
- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності $< 35 \text{ мг/дл}$ ($0,90 \text{ ммоль/л}$) і/або тригліцериди 250 мг/дл ($2,82 \text{ ммоль/л}$);
- жінки із синдромом полікістозних яєчників;
- відсутність фізичної активності;

— інші клінічні стани, пов'язані з інсулінорезистентністю (наприклад, тяжке ожиріння, гострий акантоз).

Пацієнти з переддіабетом ($\text{HbA1c} \geq 5,7 \%$) повинні проходити обстеження кожен рік; жінки, які мали гестаційний діабет, — протягом усього життя, як мінімум кожні 3 роки. Для решти пацієнтів тестування починається у віці 45 років. Якщо його результати нормальні, тестування повторюють з інтервалом не менше від 3 років, більш часте тестування проводять залежно від початкових результатів і статусу ризику.

Для управління ожирінням при ЦД 2-го типу АДА-2024 рекомендує діету, фізичну активність і поведінкову терапію, які спрямовані на досягнення й підтримку $> 5 \%$ втрати ваги пацієнтами з діабетом 2-го типу, які мають зайву вагу. Такі втручання повинні бути високої інтенсивності (≥ 16 сеансів за 6 місяців) і мають фокусуватися на дієті, фізичних вправах і поведінкових стратегіях для досягнення дефіциту енергії в $500\text{--}700 \text{ ккал/день}$ (у жінок — $1200\text{--}1500 \text{ ккал/день}$; у чоловіків — $1500\text{--}1800 \text{ ккал/день}$). Дієти повинні бути індивідуалізовані, мають забезпечувати однакове обмеження калорій, але відрізнятися за складом білків, вуглеводів і жирів і бути однаково ефективними для досягнення зниження ваги.

Втрата ваги на $3\text{--}5 \%$ — це мінімум, необхідний для клінічної користі. Більш інтенсивні цілі втрати ваги ($> 5 \%$, $> 7 \%$, $> 15 \%$) необхідні для досягнення здорової ваги, якщо вони реальні й безпечні.

Для лікування порушення метаболізму, інсулінорезистентності, ЦД 2-го типу призначається міо-інозитол. Він є різновидом інозитолових шестиатомних спиртів. Інозитол існує в дев'яти можливих стереоізомерах, у живих клітинах присутній тільки міо-інозитол. Добова потреба організму в інозитолі становить від 4 до 8 г, 75 % добової потреби інозитолу синтезується ендегенно. Із продуктами харчування людина отримує $1\text{--}2 \text{ г}$ цієї речовини щоденно. Саме міо-інозитол є передавачем внутрішньоклітинних сигналів інсуліну, що подібно до метформіну підвищує чутливість тканини до інсуліну і поглинання глюкози клітинами (рис. 1).

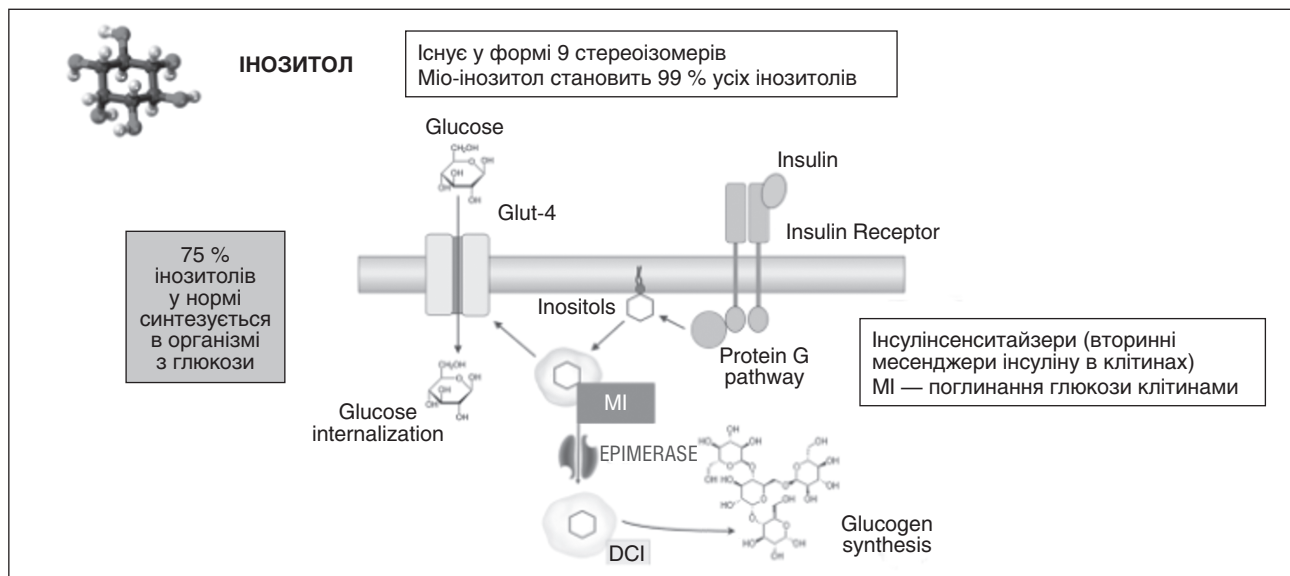


Рисунок 1. Внутрішньоклітинні ефекти міо-інозитолу

Дефіцит міо-інозитулу розвивається при недостатньому споживанні їжі (фруктів, горіхів, злакових, бобових), порушенні функції нирок або будь-яких інших процесах, що порушують синтез міо-інозитулу. Небезпека цього дефіциту полягає в погіршенні засвоєння глюкози, що може призвести до підвищення цукру крові та розвитку діабету.

Доведено, що інозитол впливає на гомеостаз глюкози в пацієнтів із ЦД 2-го типу (Chukwuma C.I., 2016). Результати дослідження продемонстрували зниження глюкози в плазмі крові натще на 0,44 ммоль/л, інсуліну в плазмі крові натще — на 38,49 ммоль/л, індексу НОМА — на 1,96 ммоль. Автори дослідження дійшли висновку, що прийом інозитулу сприяє зниженню рівня глюкози в крові за рахунок поліпшення чутливості тканин до інсуліну.

Міо-інозитол, хром, вітамін D₃, фолієва кислота, вітаміни групи В (В₂, В₆, В₁₂) входять до складу Абіфолу, який є необхідним засобом при інсулінорезистентності, метаболічному синдромі та ЦД 2-го типу.

Міо-інозитол чинить позитивний вплив на обмінні метаболічні процеси в організмі: сприяє зниженню рівня тригліцеридів, загального холестерину плазми, регулює енергетичний обмін шляхом впливу на рівень лептину. Вітамін D₃ сприяє нормалізації показників глюкозотолерантного тесту та індексу НОМА, позитивно впливає на рівень глюкози натще і глікованого гемоглобіну. Вітаміни групи В (В₂, В₆, В₁₂) нормалізують обмінні процеси і вуглеводний обмін, поліпшують функції центральної нервової системи. Хром посилює передачу сигналів інсуліну, підвищує чутливість до інсуліну і поліпшує метаболізм глюкози при інсулінорезистентних і діабетичних станах. Сприяє зниженню тяги до солодкого й апетиту, активізує спалювання жиру під час фізичних тренувань. Фолієва кислота зменшує ризики розвитку депресивних розладів і відіграє важливу роль у метаболізмі амінокислот, синтезі білка і нуклеїнових кислот.

Абіфол рекомендовано призначати для поліпшення метаболічних показників вуглеводного і ліпідного обміну з метою зниження інсулінорезистентності та надлишкової ваги тіла при таких станах, як метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, у комплексній терапії з метформіном і при цукровому діабеті 2-го типу при непереносимості або виражених побічних діях метформіну.

При виборі препаратів для зниження рівня глюкози в пацієнтів із зайвою вагою чи ожирінням із ЦД 2-го типу АДА-2024 рекомендує враховувати їх вплив на вагу. По змозі слід мінімізувати прийом ліків від супутніх захворювань, що викликають збільшення ваги. Метформін є фармакологічним засобом першої черги для лікування діабету 2-го типу. Після початку застосування метформіну приймається, поки він добре переноситься, інші препарати, у тому числі інсулін, повинні додаватися до метформіну. Тривале використання метформіну може бути пов'язане з біохімічним дефіцитом вітаміну В₁₂, тому необхідний періодичний аналіз його рівня, особливо в пацієнтів із ЦД 2-го типу, анемією та периферичною нейропатією.

Раннє додавання інсуліну необхідне, якщо є ознаки катаболізму/втрати ваги, персистують симптоми гіперглікемії або коли рівні A1c/Hb1c > 10 % чи рівні глюкози в крові більші за 16,7 ммоль/л.

Не рідше від одного разу на місяць протягом перших 3 місяців терапії ми оцінюємо безпеку лікування. Якщо реакція пацієнта буде недостатньою (втрата ваги < 5 %) через 3 місяці або якщо в будь-який час виникають значні проблеми з безпекою і переносимістю, прийом препарату необхідно припинити і застосовувати альтернативні препарати чи підходи до лікування.

Отже, слід притримуватися здорового способу життя: мати добрий сон, достатню фізичну активність, оптимальний режим дня, збалансоване харчування, задовільний психологічний клімат у родині й на роботі, позбавитися шкідливих звичок.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

Абіфол

OZYMUK
PHARM

Для покращення метаболічних показників вуглеводного і ліпідного обміну¹



при підвищеній масі тіла



при інсулінорезистентності



Саше містить¹:

Міо-інозитол - 2000 мг
Фолієва кислота - 200 мкг
Вітамін D3 - 300 МО
Вітамін B2 - 0,8 мг
Вітамін B6 - 0,9 мг
Вітамін B12 - 2 мкг
Хрому піколінат - 40 мкг

Спосіб застосування:

По 1 саше 2 рази на день 1 - 2 місяці



1. Зміна №1 до ТУ У 10.8-41979246-002:2020

Добавка дієтична «Абіфол» у формі саше. Без ГМО. Не є лікарським засобом.

Не рекомендується перевищувати зазначену добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря.

На замовлення: ТОВ «ОЗИМУК ФАРМ», Україна, 02125, м. Київ, вул. Старосільська, 1у, тел: +38(044)227-27-01

Інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

Пантірокс

**Найбільша доза Йоду
(з перстачу білого)
і Селену в одній капсулі¹**



Склад однієї капсули:

Унікальний комплекс
активних інгредієнтів
при функціональних порушеннях
щитоподібної залози

Спосіб прийому:
по 1 капсулі 2 рази на добу
Термін вживання: 2 місяці



¹. Зміна № 1 до ТУ У 10.8-41979246-002:2020
"Добавки дієтичні нутрицевтичні. Технічні умови"

На замовлення: ТОВ "ОЗИМУК ФАРМ", Україна, 02125, м. Київ, вул. Старосільська, 1у,
тел. 044 227 2701.

Інформаційний лист призначений для розповсюдження на медичних конференціях,
симпозіумах та спеціалізованих семінарах.

Інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

Тонкощі лікування вузлового зоба на тлі субклінічних тиреоїдних дисфункцій

28 березня 2024 року за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Видавничого дому «Заславський», «Міжнародного ендокринологічного журналу», медичного порталу www.mif-ua.com у режимі offline + online відбувся медичний форум «Коморбідний ендокринологічний пацієнт — 2024». У рамках цього заходу розглядалися актуальні проблеми лікування цукрового діабету, метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, клініко-гормональні ефекти медикаментозної терапії хворих на акромегалію, порушення вуглеводного і кальцій-фосфорного обміну, а також тонкощі лікування вузлового зоба.

Вузлові утворення щитоподібної залози (ЩЗ) є поширеною ендокринною патологією, від якої страждають до 40 % населення, і великою клінічною проблемою. Вузловий зоб — це збірне клінічне поняття, що об'єднує різні за морфологією об'ємні утворення ЩЗ (1 см і більше), які виявляються за допомогою пальпації і візуалізації інструментальними методами діагностики, найчастіше ультразвуковим дослідженням. За даними світової літератури, у структурі вузлового зоба 40–60 % становить вузловий колоїдний зоб, 10–15 % — гіпертрофічна форма аутоімунного тиреоїдиту, 5–10 % — аденоми ЩЗ, 3–5 % — кісти, 1–10 % спостережень — рак ЩЗ.

Доведено, що серед безлічі етіологічних факторів розвитку вузлового нетоксичного зоба найбільш частою причиною є дефіцит йоду, який є незамінним субстратом для синтезу тиреоїдних гормонів, регулятором гормоногенезу і проліферації тиреоцитів.

З доповіддю «Тонкощі лікування вузлового зоба на тлі субклінічних тиреоїдних дисфункцій» виступив д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету і його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заслужений лікар України Володимир Іванович Паньків.

Чинні на сьогодні клінічні рекомендації з лікування вузлового зоба слід застосовувати індивідуально для кожного пацієнта залежно від його потреб, що є запорукою успішного лікування і ключовим принципом доказової медицини.

Кінцевою метою обстеження хворого з вузловим зобом є вирішення питання, чи потребує пацієнт операції на ЩЗ, чи можна рекомендувати йому медикаментозне лікування і динамічне спостереження. Тому на етапі клінічного обстеження хворого необхідно підтвердити або виключити наявність злоякісної чи доброякісної пухлини ЩЗ, визначити розміри вузла (вузлів) і його

(їх) локалізацію. Від відповідей на ці питання буде залежати тактика лікування і моніторинг пацієнтів з вузловим зобом.

У настанові Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА, 2023) повідомляється, що тільки клінічне спостереження необхідне при більшості доброякісних вузлів ЩЗ, які діагностуються випадково і перебігають безсимптомно. За відсутності підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) слід уникати використання препаратів гормонів ЩЗ для зниження рівня ТТГ. Терапевтичним варіантом лікування є призначення препаратів йоду і селену. За потреби слід розглянути призначення анти-тиреоїдних препаратів або хірургічне лікування.

Левотироксин — лівообертальний ізомер тироксину, який призначається найчастіше у світі. Коли йдеться про призначення препаратів левотироксину, важливо мати на увазі декілька моментів: чи дійсно потрібне призначення препарату, якою має бути початкова доза і подальша її корекція, важливість уникнення фаз передозування і недостатнього дозування, медичні ситуації та препарати, які потребують корекції дози левотироксину.

Більшість причин призначення левотироксину вимагають довічного його прийому, проте дослідження останніх років показують, що в деяких когортах пацієнтів до 60 % осіб можуть перебувати в еутиреоїдному стані після відміни ліків, а отже, хворі не потребували призначення левотироксину. Також повідомлялося, що у Великій Британії 25 % призначень левотироксину припадають на пацієнтів із $\text{TTH} < 5,0 \text{ мМО/мл}$. Тому до призначення левотироксину необхідно мати принаймні одне повторне підтвердження підвищеного рівня ТТГ через 1–3 місяці для запобігання зайвому призначенню і невдоволенню терапією.

Левотироксин не призначається для лікування ізольованого симптому низького тироксину і підвищеного титру антитиреоїдних антитіл на тлі нормального рівня

ТТГ. Надмірне лікування особливо небезпечне для осіб похилого віку, адже асоціюється з більшими серцево-судинними ризиками. Особливо обережно треба ставитися до лікування субклінічного гіпотиреозу із рівнем ТТГ < 10 мМО/мл в осіб віком понад 65–70 років. У разі сумнівів щодо необхідності терапії дозволяється зробити 6–8-тижневу перерву в лікуванні для повторної оцінки стану пацієнта.

Крім того, особливе значення приділяють призначенню препаратів йоду. Йод належить до малотоксичних сполук, його фізіологічна доза абсолютно безпечна для людини і може досягти 1000 мг (1 г). Наприклад, щоденне споживання йоду в Японії якраз і становить близько 1 г.

Добова потреба в йоді становить 150 мг. У нормі ЩЗ здатна адаптуватися до надходження значно більших доз йоду. Так, одна крапля розчину Люголя містить 6,3 мг йоду, що у 42 рази перевищує його добову потребу, 1 крапля спиртової настоянки йоду (40 мг) — у 257 разів, антиаритмічний препарат аміодарон (75 мг) — у 500 разів, йодамід (300 мг) — у 2000 разів. На тлі надмірного надходження йоду вже через 4 години вміст йоду в крові нормалізується за рахунок секреції йоду із сечею.

Середня кількість споживання йоду, згідно з епідеміологічними дослідженнями, проведеними в Україні, становить 25–50 мг у дітей, 30–60 мг у підлітків і 50–80 мг у дорослих, що зовсім недостатньо. Американська тиреоїдна асоціація пропонує 150–250 мг йоду на добу для дорослого населення, Всесвітня організація охорони здоров'я — особам після 12 років та Інститут медицини США — особам після 14 років — 150 мг йоду. Для вагітних жінок показники ще більші — 220–250 мг, а для жінок, які годують груддю, — 250–290 мг йоду.

При дифузному колоїдному зобі, вузловому зобі в стані еутиреозу призначається патогенетичне лікування йодом у дозі 200–250 мкг/добу. Адекватне йодне забезпечення (150 мкг/добу) також необхідне при гіпотиреозі, тиреотоксикозі й автоімунному тиреоїдиті.

Засвоєння органічного йоду має перевагу над засвоєнням неорганічного йоду. Засвоєння неорганічного йоду відбувається відразу після надходження в організм. У тонкому кишечнику людини йод метаболізується до йодиду, у здорових людей понад 90 % його всмоктується. Потрапляючи в кровотік, йодид здебільшого накопичується в ЩЗ або виділяється нирками. Поглинутий залозою йодид окиснюється в елементарний йод.

Органічний йод, зв'язаний з білком, розщеплюється в тонкій кишці. Печінка, до якої надходить йод з тонкого кишечника, фільтрує кров і пропускає у велике коло кровообігу лише норму йоду. Його надлишок зв'язується із жовчними кислотами і виводиться з організму через кишечник, що підтверджують лабораторні аналізи.

Якщо дитині дати морської капусти чи будь-якої морської водорості, то в її калі значно збільшиться вміст цього мікроелемента. Якщо вона вживатиме неорганічний йод, то збільшення його виявлятиметься не в калі, а в сечі. Це означає, що нирки та інші органи зазнають підвищеного навантаження.

Слід відзначити, що споживання йоду на всій території України в середньому втричі менше за рекомендовану норму. У 113 країнах світу, що стикаються з такою самою проблемою, для профілактики йодного дефіциту законодавчо затверджено обов'язкове йодування солі.

Дефіцит йоду призводить до багатьох тяжких, у тому числі соціальних, наслідків — від невиношування вагітності аж до хвороби Альцгеймера, може посилювати девіантну поведінку підлітків і бути однією з причин низької успішності в школі.

Йод є мікроелементом, на який не може бути алергії. Це прерогатива органічних сполук. У практиці трапляється ідіосинкразія — непереносимість високих фармакологічних доз йоду (понад 2000 мкг/добу). Такі дози можна отримати шляхом прийому медикаментозних препаратів. Повністю безпечною є добова доза йоду до 1000 мкг, більш високі дози йоду називаються фармакологічними.

Йод не викликає специфічної перехресної алергічної реакції між багатьма на нього речовинами. Випадки перехресної реактивності неспецифічні, а уявлення про існування алергії на йод помилкові і можуть призвести до невмотивованої відмови від внутрішньовенного введення препаратів у пацієнтів з непереносимістю йодовмісних антисептиків або вживання морепродуктів.

Сучасні дослідження показали, що надлишок йоду викликає ушкодження ЩЗ шляхом генерування активних форм кисню, що призводить до передчасного ушкодження і запрограмованої загибелі клітин у тканинах ЩЗ. Ці переобтяжені йодом клітини виділяють небезпечні молекули, які потім активують автоімунний процес у людини.

Водночас дослідження показали, що достатній рівень селену запобігає пошкодженню клітин активними формами кисню. Загалом селен відіграє важливу роль у функціонуванні ЩЗ, яка порівняно з іншими органами містить його в найвищій концентрації. Норма добового вживання селену, згідно з рекомендаціями ВООЗ, для дорослих становить 50–200 мкг. Цей мікроелемент не синтезується в організмі людини, а отже, має надходити з їжею.

Селен є складовою системи глутатіонпероксидази і тіоредоксинредуктази, які задіяні в антиоксидантному захисті організму, регуляції таких процесів, як клітинна проліферація, диференціювання, транскрипція генів, репарація ДНК і апоптоз.

Глутатіонпероксидаза — селенозалежний фермент, і його активність прямо залежить від вмісту селену в крові. Селенопротеїни посідають особливе місце в процесі йодування, а інтратиреоїдний вміст селену сприяє активності цього процесу. Результати двох метааналізів також підтвердили роль селену в зниженні рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази й поліпшенні перебігу автоімунного тиреоїдиту.

Сьогодні більшість фахівців розцінюють селен як важливу складову схеми успішного лікування і профілактики тиреопатій, пов'язаних з дефіцитом йоду. Одночасний прийом йоду і селену дозволяє убезпечити пацієнтів від ризику розвитку автоімунного тиреоїдиту і рекомендований Європейською тиреоїдною асоціацією.

єю з метою повноцінної йодної профілактики в умовах природного дефіциту йоду. Додатковий прийом селену у фізіологічних дозах до 75 мкг/добу протягом 6–12 місяців асоціюється з вірогідним зниженням титру анти-тиреοїдних антитіл, сприяє пригніченню автоімунного процесу й поліпшенню ехогенності структури ЩЗ за даними ультразвукового дослідження.

Поєднання дефіциту йоду і селену посилює проблему йодної недостатності в Україні, що відображається в структурі захворюваності ЩЗ: на сьогодні спостерігається зростання не тільки гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, але і автоімунних тиреопатій.

Встановлено, що одночасне застосування йоду і селену в лікуванні дифузного зоба поліпшувало перебіг захворювання і зменшувало розміри зоба в пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Тому для повноцінного функціонування ЩЗ однаково важливі два мікроелементи — йод і селен, а їх надлишок або дефіцит тісно пов'язаний з розвитком патологічних станів ЩЗ, зокрема автоімунних тиреопатій. Імовірність розвитку останніх, навіть за умов гіперкорекції йодного дефіциту, значно знижується в разі призначення обох мікроелементів.

У перехресному дослідженні, яке включало 98 пацієнтів з еутиреοїдним багатовузловим зобом і 83 здорових особи без захворювань ЩЗ, уміст селену і цинку був вірогідно нижчим у хворих на вузловий зоб. Автори дослідження дійшли висновку, що дефіцит селену і цинку пов'язаний з розвитком вузлового зоба. Тому препарати селену, цинку і йоду можна призначати при тиреοїдній патології.

У реальній клінічній практиці виникають проблеми з лікуванням субклінічного тиреотоксикозу взагалі як синдрому, і це обумовлено абсолютно різними за етіологією і патогенезом захворюваннями, які перебігають на його тлі. Таких захворювань, їх різних варіантів, існує понад десять. Тому субклінічний тиреотоксикоз не слід розглядати як проблему субклінічного гіпотиреозу з протилежним знаком. В останньому випадку ми насправді вирішуємо тільки одне-єдине питання: призначати при субклінічному гіпотиреозі замісну терапію левотироксином чи ні.

При лікуванні субклінічного тиреотоксикозу слід враховувати нозологічну гетерогенність, адже саме вона здебільшого і визначає тактику лікування і/або спостереження. Тому необхідно добре знати принципи діагностики і лікування окремих захворювань, які перебігають з тиреотоксикозом. Патологічне значення субклінічного тиреотоксикозу з необхідністю корекції тиреостатичними препаратами стосується насамперед жінок постменопаузального віку зі стійким зниженням рівня ТТГ менше за 0,1 мМО/мл (категорія субклінічного тиреотоксикозу другого ступеня за останніми міжнародними настановами).

Хотілося б підкреслити, що універсальною больовою точкою сучасної ендокринології є лікування «аналізів», а не конкретного захворювання в конкретного пацієнта. Власне, у цьому полягають складнощі наукового обґрунтування клінічних втручань у ситуації мінімальних

змін тих чи інших лабораторних параметрів за відсутності клінічних проявів і чітких даних про віддалений прогноз цих зрушень у повсякденній практиці.

На сьогодні немає жодних переконливих даних щодо доцільності проведення медикаментозного лікування безсимптомного субклінічного гіпертиреозу в осіб віком до 65 років. За такими пацієнтами необхідне спостереження без медикаментозного лікування у зв'язку з низьким ризиком розвитку супутніх захворювань. На цій стадії основним методом лікування є фітотерапія з призначенням Пантіроксу по 1 капсулі 2 рази на день 2 місяці, курсами 2–3 рази на рік.

При стійкому зниженні рівня ТТГ (менше за 0,1 мМО/мл) слід розпочинати лікування субклінічного тиреотоксикозу всім пацієнтам віком понад 65 років, жінкам у постменопаузальному періоді, а також пацієнтам із серцево-судинними чинниками ризику, захворюваннями серця, остеопорозом і наявністю симптомів тиреотоксикозу. Лікування субклінічного тиреотоксикозу здійснюється за принципами, які прийняті для терапії маніфестного тиреотоксикозу. На цій стадії фітотерапія є додатковим методом лікування. Пантірокс використовують по 1 капсулі 2 рази/добу 2 місяці, курсом 2–3 рази на рік.

Для лікування субклінічного гіпотиреозу, крім левотироксину (для визначеного контингенту!), використовуються йод, селен, вітамін D, міоїнозитол та інші препарати. Корінь перстачу білого містить велику кількість біологічно активних компонентів — біофлавоноїдів, поліфенолів, танінів, які мають антиоксидантні, антимутагенні, протизапальні й імуномодулюючі властивості.

ЩЗ здатна нормально функціонувати саме на тлі застосування перстачу білого за рахунок мембраностабілізуючих властивостей щодо тиреοцитів. Підхід до лікування захворювань ЩЗ має бути комплексним і повинен охоплювати застосування як основних терапевтичних препаратів, так і додаткових засобів, таких як препарати йоду, селену, вітаміну D, цинку та інших біоактивних речовин для запобігання йодному дефіциту, розвитку гіпо- і гіпертиреозу та інших патологічних станів ЩЗ.

Отже, лікувальна тактика при захворюваннях ЩЗ за останні десятиліття помітно не змінилася, а арсенал ефективних препаратів, призначених для лікування і профілактики цієї патології, явно недостатній. У зв'язку з цим виправданий інтерес дослідників до нових засобів, здатних коригувати дисфункцію ЩЗ.

Останніми десятиліттями все більше людей у своїх пошуках виходять за рамки загальноприйнятої медицини з намірами хоча б частково задовольнити власні потреби в медичній допомозі. Так, у Великій Британії до 80 % пацієнтів віком за 60 років віддають перевагу лікам рослинного походження.

Для корекції дисфункції ЩЗ таким рослинним препаратом є Пантірокс. Він має високий рівень клінічної ефективності, обумовлений фармакологічними властивостями компонентів, що входять до його складу. Одна капсула Пантіроксу містить 350 мг перстачу білого (105 мкг йоду), 70 мкг селену і 12 мг цинку.

Перстач білий має помітну ефективність у нормалізації структури і функції ЩЗ. Біологічно активна сполука альбінін, що міститься в підземній частині рослини, проявляє тиреотропну і гонадотропну активність, впливає на вироблення ТТГ у передній частці гіпофіза, який за механізмом зворотного зв'язку впливає на синтез гормонів ЩЗ. Кореневище перстачу білого містить елементарний йод, аніон йодистої кислоти, кверцетин і є природним концентратором мікро- і макроелементів (марганець, мідь, цинк, селен, кобальт, залізо, кремній тощо).

Кверцетин, який має виражену антиоксидантну і мембраностабілізуючу активність, забезпечує ефект стабілізації мембран тиреоцитів, регулює проникність клітин ЩЗ, забезпечує їх захист від шкідливої дії автоантитіл і вільних радикалів, відновлює рецепторну і гормонувидільну функцію.

Основні діючі речовини перстачу білого мають виражену антиоксидантну, протизапальну, цитостатичну, імуномодуючу дію, а також покращують мікроциркуляцію в тканинах, сприяють зменшенню кількості вузлових утворень, а також стимулюють розсмоктування м'яких пухлин.

Перстач білий — джерело йоду, який необхідний для вироблення ЩЗ власних гормонів. Селен важливий для активації ЩЗ, входить до складу білкових сполук — селенопротеїнів, які забезпечують адекватне функціонування ЩЗ, ефективно знижує рівень антитіл до ти-

реопероксидази у хворих з автоімунним тиреоїдитом. Цинк перетворює неактивний тироксин на активний трийодтиронін, сприяє підвищенню чутливості тканин до гормонів ЩЗ, входить до складу супероксиддисмутази — ферменту, який забезпечує антиоксидантний захист ЩЗ.

Пантірокс — це природний безпечний препарат, який містить добову дозу йоду з перстачу білого, що є максимальною серед наявних аналогів, а також містить селен і цинк, що забезпечує нормальну роботу ЩЗ. Завдяки правильно підбраному і ретельно збалансованому комплексу компонентів досягається більший терапевтичний ефект порівняно із застосуванням монопрепаратів.

Пантірокс, на відміну від синтетичних засобів, є нетоксичним, має широкий спектр дії, може тривалий час застосовуватися без істотних побічних ефектів, добре поєднується з лікарськими речовинами, посилюючи їх терапевтичний ефект.

Доведена ефективність Пантіроксу в пацієнтів з вузловим зобом, синдромом тиреотоксикозу, дифузним зобом в стані еутиреозу, автоімунним тиреоїдитом, субклінічним гіпотиреозом і субклінічним гіпертиреозом завдяки якісній сировині та вибраній терапевтичній дозі компонентів.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

Соколова А.М.¹, Пушкаръов В.В.², Соколова Л.К.², Пушкаръов В.М.², Тронько М.Д.²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Патогенетична основа лікування метформіном ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом (огляд літератури та власних даних)

Резюме. Серцево-судинні розлади є однією з головних причин смертності та захворюваності в усьому світі, і ймовірність зростає з додаванням таких факторів ризику, як малорухливий спосіб життя, діабет, ожиріння, гіперліпідемія та гіпертонія. Підвищення рівня цукру в крові може призвести до окиснювального стресу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції, що завершується підвищеним серцево-судинним ризиком. Гіперглікемія шкідливо впливає на серцево-судинну систему, вона є причиною мікро- та макросудинних захворювань. Шкідливі біохімічні механізми гіперглікемії пов'язані з явищем резистентності до інсуліну. Метформін (МФ) послаблює інсулінорезистентність і, отже, здійснює антигіперглікемічний та інсулінозніжувальний ефект у пацієнтів з діабетом 2-го типу. МФ так само, як гіполіпідемічні статини, також здійснює додатковий сприятливий плеiotропний, протизапальний та антиоксидантний вплив на судинну систему, крім його гіполіпідемічної і антигіперглікемічної дії. Основним є вплив МФ на ендотеліальну дисфункцію, оскільки цілісність ендотелію є критичним і довгостроковим фактором здоров'я судин, а отже, виникнення серцево-судинних захворювань. МФ має дуже просту хімічну структуру. Проста структура означає, що розробка нових агентів з подібними або кращими властивостями та механізмами дії малоімовірна, тому у майбутньому варто розраховувати на використання даних фармакокінетики, фармакодинаміки та терапевтичного таргетування для розкриття повного терапевтичного потенціалу МФ. Цей підхід нещодавно було продемонстровано на прикладі препарату МФ з уповільненим вивільненням, який діє у дистальному відділі кишечника та виявляє кишкову гормонозалежну антигіперглікемічну дію. Практично не існує прихованих небажаних ефектів для МФ, тому він має потенціал для забезпечення ефективного та безпечного лікування гіперглікемії у майбутньому, особливо через сприятливий вплив на серцево-судинні захворювання, включно з ендотеліальною дисфункцією і атеросклерозом.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; атеросклероз; цукровий діабет; метформін; огляд

Вступ

Серцево-судинні розлади є однією з головних причин смертності та захворюваності в усьому світі, і ймовірність зростає з додаванням таких факторів ризику, як малорухливий спосіб життя, цукровий діабет (ЦД), ожиріння, гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія (АГ). Підвищення рівня цукру в крові може призвести до окиснювального стресу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції, що завершується підвищеним серце-

во-судинним ризиком [1]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) та ЦД на сьогодні є одними з найбільш серйозних проблем людства. Патогенез цих захворювань залишається тісно пов'язаним із запаленням, яке бере участь у виникненні та прогресуванні ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом (АС) і ЦД [2]. Таким чином, способи лікування, які демонструють позитивний вплив на обидва ці захворювання, можуть бути особливо корисними для пацієнтів [3].

Ендотелій відіграє важливу роль у підтримці здорової серцево-судинної системи. Ендотеліальні клітини (ЕК) функціонують як ендокринний орган через секрецію вазоактивних молекул, низькорезистентне з'єднання з гладком'язовими клітинами судин (ГМКС), регуляцію вазодилатації та кровотоку, а також пригнічення протромботичних подій [4, 5]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) вважається «барометром» ризику ССЗ і може бути визначена як зменшення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВ) у відповідь на ендотелійзалежні вазодилататори, як-от ацетилхолін. ЕД є важливим і найбільш раннім показником розвитку ССЗ [5].

Метформін (МФ) належить до ліків, які найчастіше використовуються (близько 150 мільйонів людей) у всьому світі. МФ також має сприятливий вплив на ліпідний обмін в осіб з ЦД і ССЗ. Пацієнти з ЦД 2-го типу (ЦД2), які отримували МФ, продемонстрували зниження продукції мітохондріальних ROS (reactive oxygen species) і підвищення концентрації антиоксидантних ферментів, включно з Gpx1 (Glutathione peroxidase 1) і деацетилазою SIRT3 (sirtuin-3), на додаток до послаблення взаємодії лейкоцитів з ендотелієм і зниження рівнів ICAM-1 (молекула міжклітинної адгезії-1) і Р-селектину [6]. Декілька робіт продемонстрували зниження рівня біомаркерів окиснювального стресу (ОС) у хворих на ЦД і в експериментальних тварин у відповідь на МФ [7]. У дослідженнях на тваринах показано, що МФ зменшує ОС шляхом активації SIRT3-залежного шляху у відповідь на ЦД, індукований миш'яком [8]. Основним ефектом щодо модулювання ОС є пригнічення мітохондріального комплексу I (НАДН: убіхіноноксидоредуктаза), що зменшує продукцію ROS [9]. Крім того, МФ може пригнічувати апоптоз, індукований високими концентраціями вільних жирних кислот (ВЖК), шляхом модулювання реакції на ОС і зниження сигналізу проапоптотичної протеїнкінази PERK/CHOP (RNA-like endoplasmic reticulum kinase/C/EBP homologous protein) [10]. МФ може відновлювати дію PON1 (пароксоназа 1), антиоксидантного ферменту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), який гідролізує пероксиди ліпідів у ліпопротеїнах, особливо в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) [11, 12].

Нові дослідження впливу МФ на інкретинову систему, зокрема на глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) [13], показали, що сигнальні шляхи AMP-активованої протеїнкінази (AMPK) підвищують секрецію GLP1 та споріднених пептидів [14]. Дія, спрямована на кишечник, є важливим компонентом антигіперглікемічної дії МФ. У скелетних м'язах МФ поліпшує поглинання глюкози клітинами шляхом активації носіїв SLC2A4 і розгортання транспортера GLUT4. Інгібування комплексу I у дихальному ланцюзі мітохондрій зменшує співвідношення АТР/АМР, що призводить до активації AMPK [9, 15, 16]. Ця дія пригнічує вироблення глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PDH), яка імітує нормальний механізм зворотного зв'язку та зменшує продукцію глюкози і фосфоенолпіруваткарбоксикінази [17].

Отримані результати свідчать про суттєву реакцію мононуклеарів крові на патологічні процеси в організмі, що може бути використано в діагностичних і прогностичних цілях, а також для оцінки ефективності

цукрознижувальних препаратів. Індукована експресія молекул адгезії ендотеліальних лейкоцитів і хемоатрактантних цитокінів залучає клітини крові до артеріальної інтими. Моноцити дозрівають у макрофаги та поглинають модифіковані ліпіди, перетворюючись на піністі клітини — характерні ознаки атеросклеротичного ураження [2]. За нашими даними, МФ суттєво підвищує рівень АМРК в мононуклеарах крові [18–22]. Є думка, що інсулінорезистентність (ІР) в організмі починає розвиватися саме з мононуклеарів, а вже згодом виникає в метаболічних тканинах [23].

МФ зменшує синтез кінцевих продуктів глікування (AGE) й індуковану гіперглікемією продукцію ROS в ендотелії та інших тканинах організму, поліпшуючи серцево-судинний прогноз. Продукти AGE модифікують залишки ЛПВЩ, що призводить до утворення дисфункціональних ЛПВЩ, які не здатні стимулювати відтік холестерину, що збільшує серцево-судинний ризик. При ЦД метаболіт глюкози метилглюксаль може посилювати окисний стрес, утворення AGE-продуктів з одночасним посиленням запалення та зниження доступності NO (оксид азоту) в ендотелії. Протизапальна, антиоксидантна та захисна активність щодо гомоцистеїн-тіолактону є характеристикою ЛПВЩ, яку можна віднести до активності ферменту PON-1 у ЛПВЩ [1]. Будь-яка модифікація аполіпопротеїну може призвести до порушення активності PON-1, що може перешкоджати захисній дії ЛПВЩ і спричинити ускладнення при різних захворюваннях. МФ знижує кількість AGE і TBARS (thiobarbituric acid-reactive substances) у плазмі, печінці та нирках і значно підвищує активність антиоксидантних ферментів, головним чином PON-1 [24].

МФ підвищує концентрацію в тканинах сірководню (H_2S), який є атеропротекторним газотрансмітером [25]. H_2S функціонує як васкулопротекторний фактор шляхом сульфгідратації калієвих каналів і діє як EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor). EDHF-опосередковані відповіді змінюються при різних патологічних станах (АГ, АС, гіперхолестеринемія, серцева недостатність, ішемія/реперфузія, ангіопластика, екламсія, ЦД, сепсис) і з віком. Це може бути механізмом посилення індукованого ацетилхоліном розслаблення, яке спостерігається при застосуванні метформіну. МФ послаблює спричинену глюкозою флуктуаційну ЕД шляхом опосередкованого посилення гуанозин-5'-трифосфатциклогідролази 1 (GTPCH1 — guanosine 5'-triphosphate cyclohydrolase 1), відновлення зчеплення eNOS та інгібування НАДФН-оксидази (NOX) [26]. ЕД, що характеризується зниженою біодоступністю NO, пов'язана з ініціацією та прогресуванням судинних ускладнень ЦД. eNOS відповідає за більшу частину продукції ендотеліального NO. GTPCH1 є ферментом, який лімітує швидкість утворення ВН4 (tetrahydrobiopterin), а при зниженні кількості ВН4 зменшується і продукція NO.

G6PDH є мітохондріальною мішенню для МФ. G6PDH інгібується опосередкованим гіперглікемією збільшенням кількості протеїнкінази А і є етапом, що лімітує швидкість пентозофосфатного шляху [27]. Знижена активність G6PDH призводить до зменшення рівня НАДФН, основної молекули-відновника, що

призводить до посилення ОС. Активация AMPK, опосередкована МФ, гальмує сигналінг PKA/CREB, нівелює індуковане гіперглікемією інгібування G6PDH та зменшує ОС [28]. Ідентифіковано низку ендотелієспецифічних мікроРНК — регуляторів ендотеліальної функції, які пов'язані з регуляцією ангиогенезу та розвитком індукованої діабетом ЕД і запалення. Високий рівень глюкози підвищує рівень мікроРНК-34a в ЕК міросудин, чому запобігає МФ. Тому вважається, що МФ має прямий вплив на функцію ендотелію через антиоксидантну дію шляхом регуляції eNOS, посилення продукції NO, активацію AMPK, інгібування мітохондріального комплексу I та апоптозу [28]. Незалежно від типу клітини активація AMPK може пояснити більшість ефектів МФ.

Рівні МФ у крові, очевидно, визначають його ефекти. Важливо відзначити, що МФ не метаболізується у тварин і людей і виводиться інтактним через нирки [29]. Одним із наслідків такого метаболічного профілю є те, що МФ менш чутливий до метаболічних реакцій лікарських засобів і його взаємодії пов'язані з механізмами поглинання та транспорту, які переміщують МФ по організму. Максимальна доза МФ перорально для людей у більшості випадків становить 2,5–3 г на день, що дорівнює приблизно 35–42 мг/кг [29]. Це створює врівноважену концентрацію МФ у плазмі із сильною індивідуальною залежністю. У людей концентрації МФ після проходження через печінку зазвичай знаходяться в діапазоні 10–40 мкМ, у тварин — 10–70 мкМ [29]. Індукована пальмітиною кислотою ЕД в ЕК пупкової вени людини (HUVEC) послаблювалась метформіном у концентраціях 0,5–1 мМ [30].

Серед антидіабетичних препаратів спостерігалось, що МФ мінімізує частоту ССЗ і пов'язану з ними смертність [1]. Нещодавнє систематичне дослідження та метааналіз, проведені на 701 843 учасниках з ЦД2, які приймали МФ, і 1 160 254 контрольних, показало зниження ризику смертності або несприятливих серцево-судинних подій при застосуванні МФ [31]. Подібні результати також були отримані в метааналізі, у якому МФ знижував смертність від усіх причин і серцево-судинну смертність у пацієнтів із захворюваннями коронарної артерії [32].

Метформін і ендотеліальна дисфункція

Клінічні дослідження впливу МФ на гіперглікемію та пов'язану з нею ІР розглядали у світлі його впливу на ЕД. Виявили, що прийом МФ у пацієнтів з ЦД2 послаблює ІР та ЕЗВ. Ці дані вказують на те, що індукована метформіном чутливість до інсуліну пов'язана з його судинорозширювальною дією. Оскільки запалення є ключовим фактором на різних фазах АС, тривале лікування МФ, разом з інсулінотерапією, зменшує у пацієнтів з ЦД2 кількість деяких запальних біомаркерів ЕД, як-от фактор фон Віллебранда (vWF) і розчинний VCAM-1, що вказує на потенційну корисність МФ для зниження ССЗ та смертності [33, 34]. Також досліджували вплив МФ на функцію ендотелію у 65 пацієнтів з метаболічним синдромом і спостерігали, що лікування метформіном поліпшувало ІР та ЕЗВ у плечовій артерії. Автори припускають, що ІР і ЕД взаємопов'язані і на них можна впливати бігуанідами [17].

Лікування метформіном також поліпшує опосередковану потоком дилатацію у пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1). Дослідження REMOVAL не продемонструвало залежності ЕД від глікемічного контролю, однак вказує на зниження серцево-судинного ризику. Інші дослідження за участю жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), які отримували МФ або розіглітазон, показали, що МФ настільки ж ефективний, як і останній, у поліпшенні опосередкованої кровотоком вазодилатації, без впливу на ендотелієнезалежну дилатацію. Лікування МФ послаблює жорсткість артерій і пов'язану з цим ЕД, а також зменшує товщину комплексу інтима-медіа сонної артерії у жінок із СПКЯ [35]. Таким чином, монотерапія МФ або в комбінації з іншими антидіабетичними препаратами є корисним терапевтичним варіантом для таргетування ЕД, яка супроводжує гіперглікемію та ІР [17].

Існують докази того, що МФ може забезпечувати функціональність ендотелію, мінімізувати ОС і зменшувати глікацію. Зменшення доступності NO в ендотелії асоціюється з ризиком ССЗ. Кілька досліджень дії МФ *in vitro* показали збільшення продукції NO, але дослідження *in vivo* не змогли підтвердити цей висновок [36, 37]. МФ, активуючи AMPK, блокує опосередковані альфа-дикарбонілом зміни аполіпопротеїнового компонента, що призводить до пом'якшення дисфункції ЛПВЩ і мінімізації пошкодження, спричиненого ЛПНЩ. Дослідження *in vitro* показали, що МФ може модулювати взаємодію ЛПВЩ з рецепторами відтоку та зменшує утворення AGE, що призводить до мінімізації їх впливу на здатність ЛПВЩ сприяти відтоку холестерину у випадку модифікації ліпопротеїнів при ОС або збільшенні продуктів AGE [1].

Молекулярні механізми дії метформіну щодо ендотеліальної дисфункції

Інгібування окисного стресу в ендотеліальних клітинах. ОС — головний патогенний фактор діабету, є одним із основних тригерів ЕД через зниження NO [38]. МФ пригнічує продукцію ROS і знижує їх рівень в ЕК за допомогою багатьох антиоксидантних механізмів, включаючи інгібування NOX, стимуляцію активності каталази і інгібування експресії LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) [39]. Інші антиоксидантні механізми включають гальмування мембранної транслокації та активності протеїнкінази C (PKC), збільшення експресії PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α), тіоредоксину (TRX), а також нормалізацію продукції мітохондріальних ROS. Деякі дані свідчать про те, що PGC1 α є важливим регулятором внутрішньоклітинних рівнів ROS. МФ може індукувати PGC1 α та Mn-супероксиддисмутазу (MnSOD), що призводить до інгібування продукції мітохондріальних ROS і збільшення експресії TRX через активацію шляху AMPK/FOXO3 (forkhead box O3) в ЕК аорти людини (HAEC) [40].

Аналіз даних секвенування виявив, що сигналінг YAP (Yes-associated protein 1) і його таргетні гени *CTGF* і *CYR61* були активовані в ЕК аорти та фіброваскулярних мембранах сітківки у пацієнтів з ЦД. Надмірна експресія YAP порушувала ЕЗВ в ізольованих аортах мишей і

посилювала експресію таргетних генів YAP і маркерів запалення в HUVEC. Активація високим рівнем глюкози YAP у HUVEC та аорті супроводжувалася збільшенням продукції ROS [41]. Було виявлено, що інгібування AMPK індукує активацію YAP, що призводить до підвищення активності c-Jun N-кінцевої кінази (JNK). МФ активував AMPK і сприяв фосфорилуванню YAP, зрештою поліпшуючи ЕЗВ та пригнічуючи активність JNK. Орієнтація на вісь AMPK/YAP/JNK може стати терапевтичною стратегією для полегшення судинної дисфункції при ожирінні та діабеті.

Крім того, терапія метформіном пригнічує стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER-стрес) і ОС при активації шляху AMPK/PPAR δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ) у мишей із ожирінням і ЦД [42, 43]. ER-стрес відіграє ключову роль у прогресуванні ЦД та розвитку ускладнень, особливо ССЗ [43, 44]. Окиснені ЛПНЩ (окЛПНЩ) є продуктом хронічного ОС, який створює прооксидантні ефекти шляхом індукції утворення ROS. МФ знижує рівень ROS шляхом пригнічення експресії LOX-1 і підвищення рівня Akt/eNOS [39]. Відмічається, що МФ у терапевтичних концентраціях (1–50 мкМ) запобігає ЕД, викликаний гіперглікемією, послаблюючи пошкодження, спричинені ROS, тоді як високий вміст МФ (> 250 мкМ) порушує функцію судин. Лікувальна дія МФ потребує експресії орфанного ядерного рецептора NR4A1/Nur77 [45].

Окрім впливу на ОС, МФ також зменшує нітрооксидативний стрес. Встановлено, що лікування МФ збільшує продукцію NO на 57 і 37 % в ЕК клубочка та аорти експериментальних щурів відповідно, одночасно знижуючи цитотоксичний пероксинітрит ONOO(–) на 34 і 32 % порівняно з контролем [46]. Основна ДНК-глікозилаза, 8-оксогуаніліглікозилаза 1 (OGG1, 8-Oxoguanine glycosylase) може протистояти ROS і бере участь у різних судинних захворюваннях. Рівень OGG1 підвищується під час лікування метформіном через шлях AMPK/Lin-28/OGG1 [38, 47]. Антиоксидантна функція МФ також пов'язана з інгібуванням TRAF3-взаємодіючого білка 2 (TRAF3IP2) — редокс-чутливого цитоплазматичного адаптерного білка, який є висхідним щодо IKK/NF- κ B і JNK/AP-1 [40].

Регуляція тону судин. Посилення продукції NO та ендотеліальна вазорелаксація. Порушення ЕЗВ є загальною характеристикою артерій при ЦД1 і ЦД2. NO є основним вазодилататором, синтезованим eNOS з його попередника — L-аргініну [48]. Лікування МФ відновлює функцію ендотелію в аорті щурів — моделі ЦД1, а також щурів Goto-Kakizaki (GK) (модель ЦД2), збільшуючи біодоступність NO та нормалізуючи ЕЗВ. Виявили, що активація AMPK терапевтично відповідними концентраціями МФ підвищує утворення NO через посилення фосфорилування eNOS по серину-1179 (Ser1179) та її взаємодію з HSP90 (heat shock protein). Клінічно значущим є те, що МФ відновлював порушену взаємодію eNOS/HSP90 в ЕК, які зазнали впливу високих рівнів глюкози. Ефект активації eNOS метформіном також був продемонстрований на ендотеліальних клітинах-попередниках (ЕКП) мишей з ЦД1 [40, 49]. Згідно з отриманими даними, лікування МФ також збільшує

вміст білка GCH1 (ферменту, що обмежує швидкість біосинтезу BH4) у мишей дикого типу, а також у мишей Ins2 (+/Akita) і в клубочкових ЕК, уповільнюючи швидкість деградації GCH1, але не впливаючи на його експресію. Це свідчить про те, що МФ підвищує GCH1 через посттрансляційний механізм [50]. Опосередкована МФ up-регуляція експресії білка GCH1 (але не гена) також спостерігається у мишей з індукованим діабетом і в ЕК людини в середовищі з високим вмістом глюкози, шляхом запобігання деградації GCH1 в протеасомах. Оскільки підвищення регуляції GCH1, спричинене МФ, може бути нівельоване домінант-негативним мутантом AMPK, ймовірно, що AMPK бере участь у стимулюючих ефектах МФ щодо GCH1. МФ також підвищує біодоступність NO шляхом інгібування ER-стресу та генерації ROS за допомогою шляхів AMPK і PPAR δ . Ці захисні дії сприяють поліпшеній ЕЗВ у мишей за умов діабету та ожиріння [42].

Лікування МФ значно збільшує біодоступність NO і поліпшує функції ендотелію на моделі щурів із ЦД2. Було виявлено, що для посилення метформіном активації eNOS *in vivo* необхідна AMPK [40]. При діабеті частина eNOS продукує замість NO супероксид-аніон — так зване роз'єднання eNOS. Зменшення продукovanого ендотелієм BH4 сприяє роз'єднанню eNOS. Лікування метформіном нормалізує індуковану ацетилхоліном ендотеліальну релаксацію і підвищує рівні GCH1 і BH4 як у мишей з діабетом, так і у мишей дикого типу шляхом уповільнення деградації GCH1. МФ також може пригнічувати NOX (p47_{phox}) через активацію AMPK у HUVEC і посилювати фосфорилування AMPK α і PARP1 в аорті щурів зі спонтанною гіпертензією. Лікування МФ збільшує біодоступність NO та послаблює АГ, спричинену високочутливим С-реактивним білком (СРБ), через активацію шляху AMPK/PPAR δ і шляху фосфорилування AMPK/eNOS у дослідженнях на тваринах. МФ також зменшує трансдукцію сигналу p38 MAPK через AMPK-залежний механізм [40, 51].

МФ впливає на експресію кількох судинозвужувальних сполук, як-от ендотелін (ЕТ-1) [52, 53], ангіотензин II (АТІІ), і тканинних факторів, що регулюють тонус судин. У клінічних і фундаментальних дослідженнях лікування метформіном знижує рівень ЕТ-1 у пацієнтів із СПКЯ та в інсулінорезистентних ЕК людини. МФ пригнічує індуковану АТІІ активність та транслокацію РКС через мембрану. АТІІ стимулює судинну NOX, що активується через рецептор АТІІ (AT1R/РКС сигналінг) і тісно пов'язаний із судинним ОС при ЕД за умов ЦД. Крім того, інгібуючи вазоконстрикторні простаноїди, МФ поліпшував ендотеліальну функцію мезентеріальних артерій на моделі щурів із ЦД2 [40].

Інгібування старіння ендотелію та апоптозу. Сенесценція та апоптоз ЕК є важливими факторами ЕД через збільшення експресії прозапальних цитокинів і зупинку клітинного циклу. Високий рівень глюкози індукує старіння ЕК шляхом пригнічення експресії SIRT1. За умов ЦД високий рівень глюкози в крові викликає пошкодження ендотелію та апоптоз [17]. МФ запобігає апоптозу ЕК шляхом інгібування проникності mPTP, яка є мітохондріальним каналом, що бере участь у апоптозі.

МФ може пригнічувати відкриття каналу mPTP у трьох типах ЕК, включно з HMEC-1, HUVEC та ЕК аорти, запобігаючи загибелі клітин, спричиненій гіперглікемією [54]. МФ захищає ЕК від дисфункції та апоптозу, частково через зниження фосфорилювання p38MAPK, інгібування шляху mTOR, стимулювання шляхів PI3K/Akt і ERK1/2, а також гальмування транскрипції TRX-взаємодіючого білка (TXNIP) шляхом інактивації ChREBP (carbohydrate response element-binding protein) і FOXO1 [9, 55–58]. МФ також пригнічує апоптоз ЕК через регуляцію рецепторів VEGF, FABP4 (fatty acid binding protein 4) і AMPK/CREB/BDNF (cAMP response element binding/brain-derived neurotrophic factor) [40, 59, 60].

Старіння ЕК призводить до ЕД і сприяє прогресуванню пов'язаних з віком судинних розладів. Сенесценція ЕК характеризується зупинкою клітинного циклу та експресією прозапальних генів і обумовлюється багатьма факторами, зокрема високим рівнем глюкози, ROS, запальними цитокінами, іонізуючим випромінюванням та дисфункцією теломер. Високий рівень глюкози індукує старіння ЕК через інгібування експресії SIRT1, яке можна послабити за допомогою лікування метформіном. Останній діє шляхом модуляції низхідних мішеней SIRT1 — FOXO1 та p53/p21 [40, 61]. Крім того, МФ також пригнічував спричинену високим рівнем глюкози сенесцентну «пам'ять» шляхом підвищення активності SIRT1, модулюючи SIRT1/p300/p53/p21 сигналінг [62].

У мишей ApoE^{−/−} терапія метформіном суттєво пригнічує старіння судин і утворення атеросклеротичних бляшок через активацію AMPK, що призводить до SIRT1/DOT1L/H3K79me3-індукованої up-регуляції рівня SIRT3 [40]. Кальцифікація є маркером захворювання судин і прогностичним фактором ССЗ, які пов'язані зі старінням судинної системи. Припускають, що МФ, діючи через AMPK-залежні механізми, може бути потенційним засобом для лікування кальцифікації судин [63]. Були проведені клінічні випробування для оцінки потенційних переваг МФ як препарату проти старіння, який поліпшує здоров'я та подовжує тривалість життя. Сприятливий вплив МФ опосередковується через його вплив на клітинний метаболізм і є результатом його антигіперглікемічної дії, підвищення чутливості до інсуліну, зниження ОС та захисної дії щодо судин і функції ендотелію [64].

Пригнічення проникності ендотелію і поліпшення цілісності судин. Підвищена проникність судин викликає протікання ендотелію та екстравазацію моноцитів. Посилення проникності ендотелію супроводжується опосередкованим запаленням оборотним округленням клітин, утворенням міжендотеліальних проміжків і активованим високим рівнем глюкози шляхом РКС. МФ (0,1–1 мМ) знижує проникність судин в ЕК головного мозку за допомогою AMPK, що свідчить про його запобігання розвитку ЕД. Ендотеліальний глікокалікс є важливим типом матричної структури, яка перешкоджає проникності судин. Лікування мишей *db/db* МФ призводить до поліпшення бар'єрної функції глікокаліксу та запобігає набрякам у серці та нирках мишей, що вказує на зниження проникності судин. МФ *in vitro* та *in vivo* знижує проникність ЕК, стимульовану високим

вмістом глюкози та LPS, а також поліпшує цілісність легеневого бар'єра як на STZ-індукованих діабетичних моделях, так і на мишах *db/db* за механізмом, пов'язаним з активацією шляху LKB1/AMPK [17, 65].

Введення МФ пов'язане зі зниженням гіперпроникності ендотелію легень та системної запальної реакції у мишей із STZ-індукованим діабетом і полегшує мікросудинну ЕД шляхом пригнічення сигналінгу HIF-1 α /PFN1 (профілін-1), який опосередковує проникність ЕК під час діабетичної ретинопатії [40, 66]. Показано, що помірні дози МФ викликають підвищення трансендотеліальної резистентності ендотеліальних моношарів і посилюють цілісність судинного бар'єра [67]. Шляхом активації AMPK і регуляції балансу оксиданти/антиоксиданти МФ нівелює руйнівну дію поліфосфату, який індукує гіперпроникність і запальні реакції в ЕК через шлях mTOR [68].

Вплив МФ на метаболізм ендотеліальних клітин. Відомо, що важливість ЕК у підтримці гомеостазу всієї судинної системи. Показано, що метаболізм ЕК має вирішальне значення для підтримки їх здорового стану. Ініціація та прогресування АС може виникати через порушення метаболізму ЕК, яке можна виявити на ранніх стадіях розвитку синдрому. Метаболізм ЕК важливий для підтримки нормального обміну глюкози, ліпідів та амінокислот [69]. Була визначена метаболічна програма, яка сприяє набуттю стану спокою ендотелію і підкреслює роль метаболітів як сигнальних молекул в ЕК [70]. Активність і міграція ЕК знижуються, коли пригнічуються ферменти, пов'язані з метаболізмом глюкози, як-от G6PDH і транскеталаза. Попередні дослідження показали, що МФ впливає на опосередкований FABP4 ендотеліальний метаболізм жирних кислот. ЕК інтерналізують хіломікрони, які викликають накопичення ліпідів в аорті мишей з дефіцитом ліпопротеїна ліпази [71]. МФ зменшує спричинене насиченими жирними кислотами накопичення ліпідів і запальну реакцію шляхом відновлення в ЕК автофагічного потоку [72]. Показано, що МФ бере участь у регуляції транспорту гексози як в бичачих ЕК, так і в ГМКС. МФ контролює транспорт гексози, реверсуючи спричинений глюкозним голодуванням ER-стрес в ЕК через AMPK-незалежний механізм [73]. МФ, GLP-1RA та SGLT2i є єдиними препаратами, які зменшують ER-стрес, спричинений фармакологічними інтервенціями або гіперглікемічними станами, в ЕК коронарної артерії людини [44]. Важливу роль у метаболізмі ЕК відіграють аргінін, глутамін, лейцин і валін [40].

Пригнічення запалення та адгезії лейкоцитів до ендотелію. Дослідження показали, що МФ пригнічує адгезію моноцитів, спричинену AGE, впливаючи на молекули адгезії ЕК. МФ пригнічує прозапальні зміни, спричинені цитокінами, що може бути одним із механізмів його дії на судини, крім гіпоглікемічного ефекту. Модулятори/біомаркери запалення, як-от IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 та TNF- α , або альтернативний протизапальний цитокін IL-10 та ICAM-1 і VCAM-1, які беруть участь у прогресуванні АС, прогнозують ССЗ. Крім того, декілька сигнальних шляхів, асоційованих з активацією NLRP3-інфламасом, пов'язані із запальною відповіддю та порушенням біодоступності H₂S [74].

Подібно до активатора AMPK — AICAR, який пригнічує експресію NF- κ B, за умов інкубації HUVEC з TNF- α виявлено, що МФ інгібує запалення через AMPK-залежне пригнічення шляху IKK/I κ B α /NF- κ B. Крім пригнічення NF- κ B шляхом блокади сигналіngu PI3K/Akt в ЕК підшкірної вени людини, МФ також гальмує TNF- α -індуковану продукцію IL-6 та кількох інших запальних молекул, відповідальних за адгезію моноцитів до активованих ЕК, включно з MCP-1, Е-селектином, VCAM1 та ICAM1, шляхом підвищення регуляції Bcl6, AMPK-індукованого фосфорилування PARP1 по Ser-177, а також фосфорилування гістондеацетилази 5 (HDAC5) по Ser-498 [40, 75]. Лікування метформіном зменшує адгезію лейкоцитів сітківки [76], індуковану пальмітиновою кислотою адгезію моноцитів [72] і знижує клінічно значущі високі рівні ЕД і гіпертензії, спричинені СРБ. Попереднє лікування метформіном зменшує індукований хлоридом заліза тромбоз у сонних артеріях. МФ також може знижувати поглинання оКЛПНЩ ендотеліальними клітинами і зменшує подальші сигнали запалення, тим самим запобігаючи адгезії та інфільтрації макрофагів [77]. Додаткові механізми стимульованого метформіном автофагічного потоку [72] і відновлення Klf2 (krüppel-like factor 2) [75, 78] частково сприяють протизапальній дії МФ в ЕК.

У щурів із ожирінням і діабетом спостерігалось значне зниження рівня Sestrin2 та активності AMPK, що супроводжувалося підвищенням активності mTOR у тканинах серця й аорти. Лікування метформіном відновлювало рівні Sestrin2 і AMPK, знижувало активність mTOR і коригувало змінену експресію запальних маркерів і молекул адгезії у щурів з ожирінням і діабетом до нормального рівня [79].

Таким чином, МФ може бути корисним агентом для запобігання адгезії моноцитів до ЕК. Додаткові механізми дії МФ включають інгібування сигналіngu LOX-1, який є важливим медіатором ЕД та АС. Впливаючи на індуковану оКЛПНЩ експресію LOX-1, МФ зменшує внутрішньоклітинний ОС [39]. Антиоксидантна функція МФ також пов'язана з інгібуванням TRAF3IP2 [80].

Епігенетичні ефекти метформіну

Нові дані свідчать про епігенетичні модифікації, які здійснює МФ [81]. МФ може впливати на активацію кількох епігенетичних модифікаторів, переважно через AMPK, оскільки AMPK може фосфорилувати кілька субстратів, включно з гістонацетилтрансферазами, гістондеацетилазами класу II (HDAC) і ДНК/гістонметилтрансферазами, що призводить до їх інгібування. МФ також підвищує активність SIRT1 і захищає ЕК від індукованої високим вмістом глюкози «пам'яті» [62]. Крім того, МФ затримує старіння ендотелію через AMPK-залежну регуляцію гістонметилтрансфери DOTL1, тим самим посилюючи зв'язування H3K79me3 з промотором гена SIRT3 [82]. Ці епігенетичні ефекти МФ лежать в основі його широкого регуляторного впливу на експресію генів. Було показано, що МФ здійснює протизапальну дію шляхом зниження експресії IP-10 (interferon gamma-induced protein 10), MCP-1 і фосфорилування NF- κ B у LPS-стимульованих клітинах THP1. Крім того, автори помітили, що МФ знижує експресію IL-10 шляхом по-

слаблення зв'язування ацетильованих гістонів H3 і H4 з промотором гена IP-10 у цих клітинах [83]. Також повідомляється, що МФ пригнічує проліферацію та міграцію, а також сприяє апоптозу клітин раку яєчників шляхом посилення фосфорилування AMPK та зниження експресії компонентів PRC2 (polycomb repressive complex 2) і пов'язаного з цим триметилування H3K27 [84]. Надекспресія EZH2 (enhancer of Zeste homolog 2) нівелювала протиракову дію МФ. Цей епігенетичний ефект МФ залежить від AMPK, оскільки інгібування AMPK сполукою С нівелює вплив МФ на зниження H3K27me3. У світлі доказів, що демонструють атерогенну роль компонента PRC2 — EZH2 і пов'язаного з ним H3K27me3 [85] при АС, буде цікаво, чи знижує МФ кількість та активність компонентів PRC2 в ЕК. Дослідження в цій галузі допоможуть висвітлити новий спосіб дії МФ та підвищують ймовірність того, що МФ може бути використаний як епігенетичний препарат, який може впливати на атерогенні процеси, включно з ЕД [17].

МікроРНК — це висококонсервативні малі некодуєчі РНК, які беруть участь у посттранскрипційній регуляції експресії генів. МікроРНК беруть участь у регуляції як функції, так і дисфункції ендотелію. Індуковані діабетом і гіперліпідемією запальні реакції посилюють експресію конексинів і Rho-кінази шляхом селективного зниження регуляції мікроРНК-10a, -139b, -206 і -222 [40]. Дослідження показало, що МФ або інгібування мікроРНК-34a шляхом інкубації з анти-мікроРНК-34a посилює експресію SIRT1 і послаблює порушення ангіогенезу в мікросудинних ЕК мишей (ММЕС) на тлі високого вмісту глюкози [86]. У ЕКП, оброблених метформіном або siRNA до мікроРНК-221, інгібування AMPK знижувало експресію p27 і опосередковану AMPK автофагічну активність [87]. Навпаки, активація мікроРНК-130a, мікроРНК-146a і мікроРНК-155 [88] метформіном спостерігається в експонованих до пальмітату ЕКП та ендотелії. Дослідження мікроРНК в ЕК, що піддаються реплікативному старінню після тривалого застосування МФ, виявило диференціальну експресію 27 мікроРНК [89]. Довгі некодуєчі РНК (lncРНК) — це родина некодуєчих білки транскриптів, які займають більшу частину геному людини. Кільцеві РНК (circРНК) є некодуєчими РНК, які широко експресуються в еукаріотичних клітинах. Все більше доказів свідчить про те, що lncРНК [90] і circРНК [91, 92] регулюють функції ендотелію, тоді як роль цих РНК у захисному ефекті МФ на ЕК залишається ще неясною.

Вплив метформіну на мітохондріальну динаміку. Мітохондрії є критично важливими інтегративними центрами, які беруть участь у трансдукції сигналів, продукції енергії, генерації ROS та апоптозі. Отримані дані підкреслюють важливість динаміки, особливо злиття та поділу мітохондрій в їх гомеостазі [93]. В ЕК більш фрагментовані структури, викликані поділом, пов'язані з мітохондріальною дисфункцією, що сприяє ЕД [94]. Поділ мітохондрій ініціюється, коли білок, пов'язаний з динаміном (Drp1, Dynamin-related protein 1), цитозольна гуанозин-5'-трифосфатаза, зв'язується з Fis1 (fission 1) або мітохондріальним фактором ділення (MFF) [93]. МФ пригнічує прогресування АС через інгібування опо-

середкованого Drp1 поділу мітохондрій у діабетичних AроЕ—/— мишей. Також МФ може сприяти мітохондріальному біогенезу шляхом активації AMPK та індукції PGC1 α у HUVEC [40]. Лікування метформіном помітно зменшувало фрагментацію мітохондрій, гальмувало вивільнення супероксиду в мітохондріях, поліпшувало ЕЗВ, пригнічувало запалення судин і атеросклеротичні ураження у мишей AроЕ2/2 з діабетом, індукованим STZ. В ЕК у середовищі з високим вмістом глюкози лікування метформіном і аденовірусна надекспресія конститутивно активної AMPK знижували регуляцію мітохондріального супероксиду та запобігали фрагментації органел. Інгібітор поділу мітохондрій-1, селективний інгібітор Drp1, через активацію AMPK зменшував фрагментацію мітохондрій, послаблював ОС і ЕД, пригнічував запалення та розвиток АС у діабетичних мишей шляхом гальмування опосередкованого Drp1 поділу мітохондрій. Пригнічення поділу мітохондрій та сприяння їх злиттю позитивно впливає на функціонування ЕК, становить потенційний терапевтичний підхід для хворих на ЦД із ССЗ і є галуззю, яка потребує подальшого вивчення [95].

МФ і автофагія. Знижена активність AMPK і спричинене цим порушення автофагії пов'язані з АС. Після інкубації з високим вмістом глюкози (25 мМ), а потім з 0,4 мМ пальмітату ЕК аорти людини продемонстрували зниження активності AMPK, порушення автофагії, схильність до апоптозу та посилення адгезії моноцитів до ЕК. Ці ефекти усуваються активатором автофагії рапаміцином і активаторами AMPK (AICAR, A769662 і фенформін). Отже, активація AMPK в ЕК може запобігти індукованому глюкозою та пальмітатом роз'єднанню AMPK і автофагії [96]. Введення МФ *in vivo* мишам AроЕ—/— призвело до значного зменшення та стабілізації атеросклеротичних бляшок, пов'язаних зі збільшенням вмісту клітин гладкої мускулатури та колагену, а також зниженням вмісту макрофагів [94]. Лікування МФ також індукує автофагію шляхом зменшення SQSTM1 (sequestosome 1)/p62 і посилення розщеплення GFP-LC3 до вільного GFP у трансгенних мишей GFP-LC3. У культивованих ЕК 2-денне лікування метформіном послаблює адгезію моноцитів до TNF- α -активованих ЕК через пригнічення ICAM1 і VCAM1. Проте захисні ефекти, опосередковані МФ, були нівельовані інгібуванням автофагії за допомогою опосередкованого siRNA виснаження Atp7 [97]. Залишається з'ясувати, чи бере участь AMPK в індукції опосередкованої метформіном автофагії в ЕК.

МФ і ендотеліальні клітини-попередники (ЕКП). Незважаючи на доведений захисний ефект МФ щодо ендотелію судин, дослідження, що вивчали його вплив на ЕКП, обмежені. Завдяки здатності до відновлення пошкоджених ЕК ЕКП стали новими мішенями для лікування судинних захворювань. ЕКП, що походять із кісткового мозку і циркулюють у периферичній крові, мають здатність до диференціації у ЕК і секреції ангіогенних факторів росту та цитокінів. Вважається, що ЕКП беруть участь у процесах відновлення судин шляхом їх включення в ушкоджені ендотелії та паракринної активації регенеративних резидентних ЕК [98]. Інші дослідження показують, що ЕКП також мають автокринну функцію, яка здійснюється через регуляцію сигнальних шляхів, що

включають Akt, NF- κ B, STAT і Notch [99]. Описано дві основні субпопуляції ЕКП — ранні та пізні. Існує гіпотеза, що обидві субпопуляції відіграють синергетичну роль у відновленні судин. Вважається, що ранні ЕКП беруть участь у відновленні судин через паракринну регуляцію неоваскуляризації, а пізні ЕКП реагують на паракринні сигнали, що виділяються лейкоцитами та ранніми ЕКП, і вбудовуються в місце пошкодження [98].

Наявні дані свідчать про участь більше ніж однієї субпопуляції ЕКП у патогенезі діабету та його ускладнень. Дослідження ранніх ЕКП продемонстрували збільшення кількості старіючих клітин у хворих на діабет, і це корелювало з підвищеними рівнями ендогенних інгібіторів eNOS — асиметричного диметиларгініну та диметиларгініндиметиламіногідролази [100]. Крім того, було показано, що такі функціональні властивості, як проліферація та міграція, порушуються в ЕКП, виділених від пацієнтів із ЦД2. Багатофакторна терапія пацієнтів з діабетом, що включає зміну способу життя разом із лікуванням глікемії, дисліпідемії, артеріального тиску і тромбозу, збільшувала кількість ранніх ЕКП. Експозиція здорових пізніх ЕКП до підвищених рівнів глюкози призводила до порушення фосфорилування eNOS і зниження генерації NO. До того ж було показано порушення мобілізації CD34+KDR+ ЕКП у хворих на ЦД, як і зниження кількості CD133+/KDR+ ЕКП та CD34+KDR+ ЕКП при ЦД2 і його зв'язок із ризиком захворювання периферичних судин. У гіперглікемічних умовах культивування здорових CD34+/KDR+ ЕКП утворення NO і міграція клітин гальмуються. Ці докази свідчать, що ЕКП у своїх варіабельних підтипах відіграють важливу роль у патогенезі діабету [5].

Здатність ЕК до самовідновлення обмежена, і ЕКП, які циркулюють у крові, відіграють важливу роль у відновленні ендотелію. Отже, ЕКП є мішенями для таких препаратів, як МФ, які потенційно можуть підвищити їх здатність до відновлення. Відкриття циркулюючих ЕКП показало, що неоваскуляризація не обов'язково залежить від ЕК у тканині. Існує значний інтерес до ролі ЕКП у розвитку ЦД та до того, чи може таргетування та захист ЕКП у діабетичному середовищі бути перспективним підходом для компенсації негативного впливу діабету на серцево-судинну функцію [5, 40].

Лікування МФ значно посилює диференціювання ЕКП *in vitro* і у мишей з діабетом. В основі механізму лежить посилення фосфорилування AMPK, eNOS, продукції NO, експресії LC3, а також зниження експресії mTOR, p70S6K, TGF- β , MMP-2 і MMP-9. Крім того, вплив МФ на полегшення дисфункції ЕКП опосередковується декількома мікроРНК, як-от мікроРНК-130a/PTEN (phosphatase and tensin homolog) і мікроРНК-221/p27 [40, 49, 87].

У клінічних дослідженнях було встановлено, що МФ поліпшує кількість і функцію ранніх ЕКП у пацієнтів з діабетом. ЕКП були запропоновані як маркери відновлення судин, а циркулюючі ЕК — як маркери пошкодження судин у пацієнтів із ЦД1, і є дані, що лікування метформіном коригує ці рівні. Також було продемонстровано, що МФ поліпшує як адгезивні властивості проангіогенних ЕКП, так і здатність до хомінгу циркулюючих ЕКП, не-

залежно від контролю глікемії. Вважається, що це поліпшення пов'язане зі зниженням ОС та підвищенням концентрації супероксиддисмутази в плазмі [40].

На тваринних моделях також було виявлено, що МФ поліпшує функцію та показники ЕКП [49]. На моделі мишей з ЦД1 було показано, що кількість Sca-1+, Flk-1+ ЕКП знижувалась і що лікування МФ значно збільшувало кількість клітин, поліпшувало ангіогенез та закриття ран *in vivo* [49]. Крім того, лікування МФ протягом 14 днів посилювало фосфорилування AMPK, eNOS і генерацію NO в ЕКП тварин з діабетом. ЕКП кісткового мозку культивували в середовищі з високим вмістом глюкози та МФ протягом 24 годин і порівнювали з контрольними клітинами, культивованими в середовищі з нормальним вмістом глюкози. Виявили, що МФ індукував фосфорилування AMPK, eNOS і продукцію NO і що ці ефекти були інгібовані сполукою C, що свідчить про участь eNOS/AMPK у сприятливому впливі МФ на ЕКП. Також виявили, що лікування МФ поліпшує закриття ран і утворення капілярів *in vivo*. Кількість Sca-1+, Flk-1+ ЕКП кісткового мозку була знижена у *db/db* мишей з діабетом і ожирінням, а лікування МФ частково відновило цей показник [101]. МФ поліпшував здатність до формування трубок, збільшував утворення NO та знижував внутрішньоклітинну

концентрацію кисню та тромбоспондину-1 (TSP-1) в ізолюваних ЕКП.

Експерименти *in vitro* показали, що лікування пізніх ЕКП метформіном призводить до посилення експресії CD31 і vWF, фосфорилування eNOS і AMPK, продукції NO, а також до зниження експресії mTOR і фосфорилування p70S6K. Крім того, лікування здорових пізніх ЕКП метформіном протягом 24 годин знижувало експресію матриксних металопротеїназ-2 і -9 і гальмувало міграцію ЕКП [102]. Загалом ці результати вказують на користь дії МФ щодо ЕКП і поліпшення відновлення судин при діабеті. Таргетування захисних та репаративних властивостей цих клітин може бути терапевтичним підходом для запобігання судинним ускладненням, пов'язаним з діабетом, або їх обмеження.

Ендотеліально-мезенхімальний перехід (ЕК-ЕМП) і ЕД. ЕК-ЕМП є надзвичайно складним патофізіологічним процесом, під час якого ЕК втрачають свої специфічні маркери та набувають фенотипів мезенхімальних клітин або міофібробластів. Високі рівні глюкози індукують ЕК-ЕМП через ERK, Smad2/3, NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), ROCK1 (rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1) і сироватковий фактор відповіді в ЕК клубочка, що призводить до збільшення експресії мезенхімальних маркерів у різних

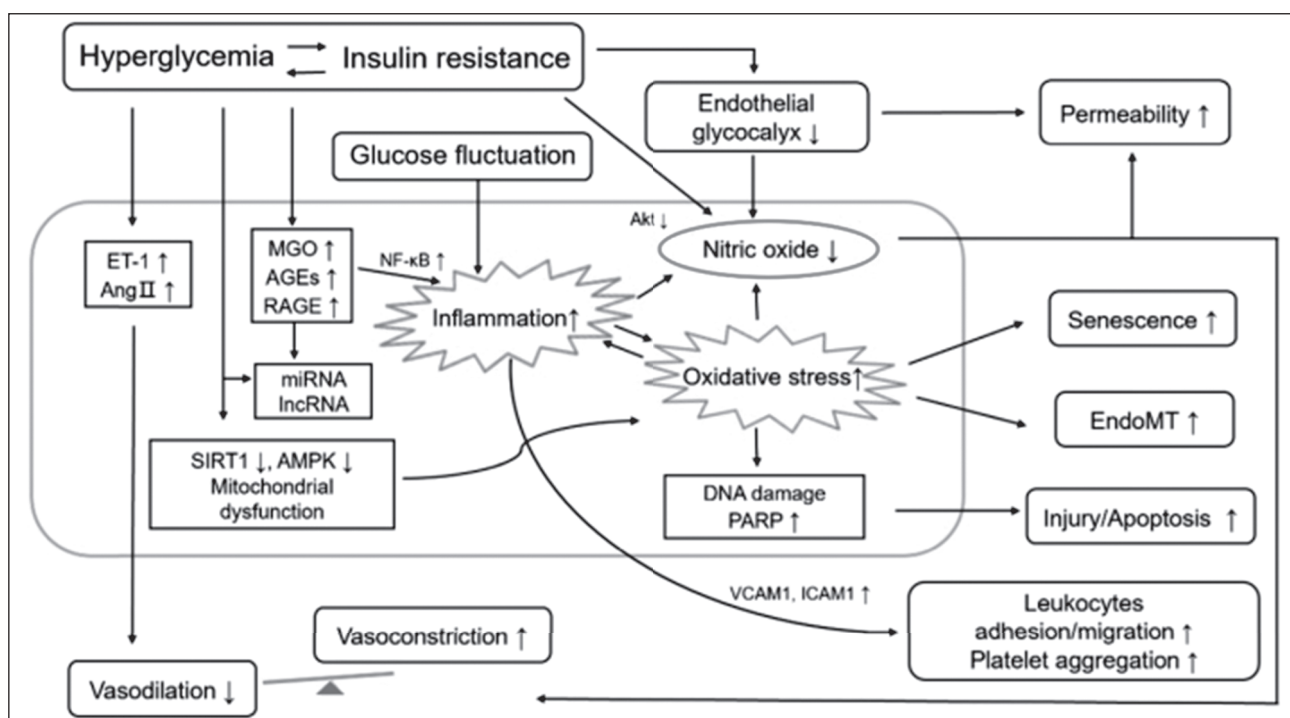


Рисунок 1. Роль ендотеліальної дисфункції при діабеті та його серцево-судинних ускладненнях

Примітки: гіперглікемія є основною та загальною характеристикою діабету і його серцево-судинних ускладнень, включно з резистентністю до інсуліну та коливаннями рівня глюкози. Гіперглікемія спричиняє ендотеліальну дисфункцію за допомогою різних механізмів, як-от: 1) зниження біодоступності NO та збільшення секреції вазоконстрикторів, наприклад ET-1 та Ang II; 2) підвищення рівня MGO/AGE/RAGE; 3) посилення запальної реакції, на яку також впливають посилені флюктуації глюкози; 4) посилення окиснювального стресу; 5) порушення ендотеліального глікокаліксу; 6) епігенетичні зміни рівня деяких мікроРНК та lncRNA. Ендотеліальна дисфункція відображається в таких аспектах: 1) зменшення вазодилатації і посилення вазоконстрикції, порушення судинного гомеостазу; 2) підвищення адгезії та міграції лейкоцитів, агрегації тромбоцитів; 3) посилення пошкодження/апоптозу ендотеліальних клітин; 4) стимуляція процесу EndoMT; 5) посилення старіння ендотелію; 6) підвищення проникності ендотеліальних клітин.

Скорочення: Ang II, ангіотензин II; EndoMT, ендотеліально-мезенхімальний перехід; ET-1, ендотелін 1; MGO, метилгліоксаль; miRNA, мікроРНК; NF-κB, ядерний фактор карра-В; PARP, полі-АДФ-рибозо-полімераза; Akt, також відома як PKB, протеїнкіназа B; RAGE, рецептор для AGEs; SIRT1, sirtuin 1. За Ding et al., 2021 [40].

типах ЕК [103]. Отримані дані свідчать про те, що ЕК-ЕМП є важливою ланкою у взаємодії між запаленням і ЕД. Завдяки цьому процесу різні медіатори запалення активують ЕК та перетворюють їх на клітини, подібні до мезенхімальних. Факторами, залученими до цієї реакції, є IL-1 β , TNF- α , NF- κ B та ендотоксини. На додаток до запалення та гіперглікемії гіпоксія, дисліпідемія, мікроРНК і lncRNA [104] та інші аномалії пов'язані з індуцією ЕК-ЕМП, який є драйвером патогенезу АС, асоційованого з діабетом ремоделювання міокарда, легеневої гіпертензії тощо. Вивчення впливу різних моделей потоку на ЕК-ЕМП в ЕК свідчить про те, що фармакологічна активація AMPK або SIRT1 може послабити перехід, індукований осциляторним стресом зсуву. Сприятливий терапевтичний ефект МФ на АС може бути частково опосередкований інгібуванням ЕК-ЕМП у судинній системі. Експресія Klf4 (K $\ddot{u}$ ppel-like factor 4), основного транскрипційного фактора, який здійснює захист ендотелію і підтримку судинного гомеостазу, і холестерин-25-гидроксилази (Ch25h) знижується при високому рівні глюкози, тоді як МФ може підвищувати експресію Klf4 і Ch25h, пригнічуючи ЕК-ЕМП [40].

Дія МФ на інші кінази і транскрипційні фактори. LKB1 є однією з висхідних кіназ щодо AMPK. МФ посилює фосфорилування LKB1 по Ser428 і її подальший експорт з ядра у цитозоль, а також збільшує асоціацію AMPK/

LKB1 в ЕК. Також МФ впливає на активність інших кіназ. Так, МФ захищає ЕК від апоптозу та дисфункції, спричинених ВЖК, частково шляхом зменшення фосфорилування p38MAPK. Інгібуючі ефекти МФ щодо p38 залежать від AMPK, оскільки пригнічення AMPK сполучає С нівелює ці ефекти [40]. МФ пригнічує базальне, а також VEGF-індуковане фосфорилування ERK1/2 AMPK-залежним способом [105]. МФ також модулює експресію генів, впливаючи на численні транскрипційні фактори, як-от PPAR δ , ChREBP, FOXO1 (forkhead box O1), p53 і NF- κ B. Зокрема, PPAR δ має вирішальне значення для опосередкованих метформіном захисних ефектів проти ЕР-стресу, ОС та ЕД, викликаного високожировою дієтою [42]. В ЕК МФ також знижує індуковану глюкозою активацію TXNIP шляхом зниження транспорту ChREBP і FOXO1 в ядро та їх зв'язування з промотором TXNIP. Цей ефект був нівельований пригніченням AMPK. МФ також дозозалежно пригнічує індуковану TNF- α активацію субодиниць p65 і p50 NF- κ B у HUVEC. Цей ефект нівельовався siRNA AMPK, що вказує на AMPK-залежну протизапальну дію МФ. Крім того, МФ пригнічує індуковане гіперглікемією ендотеліальне старіння та апоптоз через SIRT1 [40, 61], гальмуючи таким чином ацетилювання FOXO1 і p53.

Результати наведених досліджень підсумовані на рис. 1 та 2.

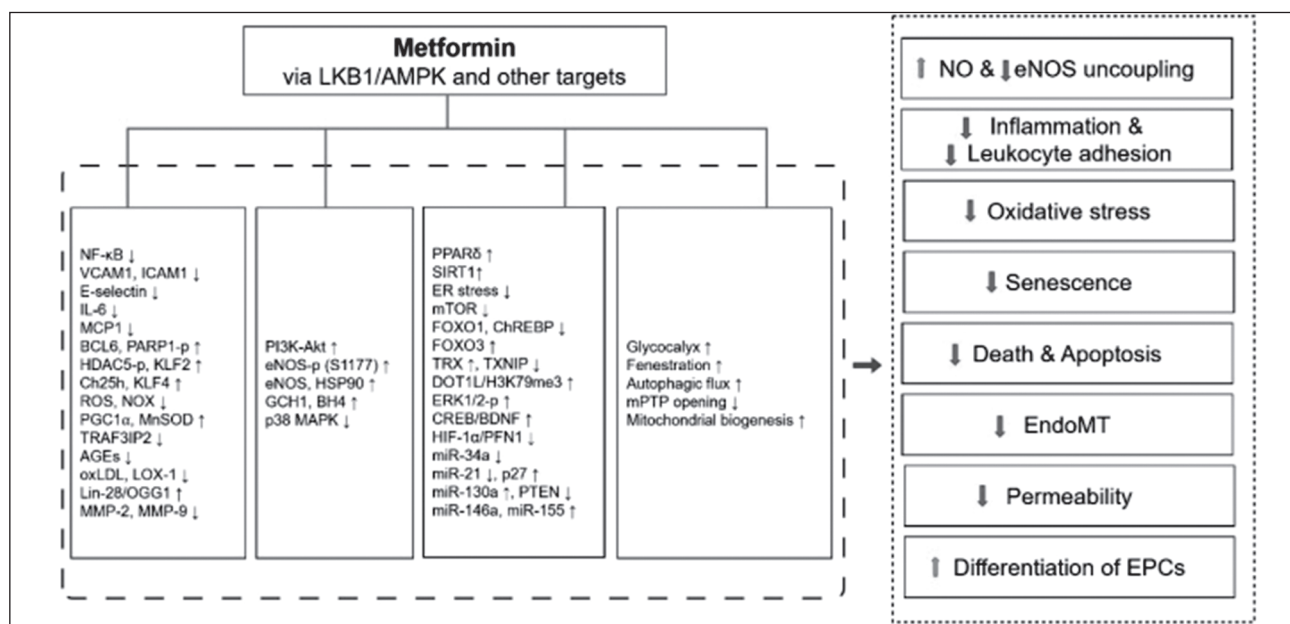


Рисунок 2. Захисні ефекти МФ щодо ендотеліальної дисфункції та її молекулярних мішеней

Примітки: МФ послаблює ендотеліальну дисфункцію за допомогою таких механізмів: 1) підвищення продукції NO та інгібування роз'єднання eNOS; 2) інгібування запалення та адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин; 3) інгібування окисного стресу; 4) інгібування старіння ендотеліальних клітин; 5) запобігання загибелі ендотеліальних клітин та апоптозу; 6) пригнічення EndoMT; 7) пригнічення проникності ендотелію; 8) підвищення диференціювання ЕПК. Ці фармакологічні ефекти МФ виявлялися через LKB1/AMPK та AMPK-незалежні мішені.

Скорочення: BDNF, нейротрофічний фактор мозку; ERK, кіназа, регульована позаклітинними сигналами; EPC, ендотеліальні клітини-попередники; EndoMT, ендотеліально-мезенхімальний перехід; H3K79me3, гістон-H3-лізін-79-триметилювання; HDAC5-p, фосфорилування гістонацетилази 5; HIF-1 α , індукований гіпоксією фактор-1 альфа; LOX-1, лектиноподібний окиснений рецептор LDL 1; LKB1, печінкова кіназа B1; mTOR, мішень рапаміцину для ссавців; MnSOD, марганцева супероксиддисмутаза; MMP, матриксні металопротеїнази; mPTP, перехідна пора мітохондріальної проникності; MAPK, мітоген-активована протеїнкіназа; MCP1, хемоатрактантний білок моноцитів-1; MiR, мікроРНК; NF- κ B, ядерний фактор каппа-B; oxLDL, окиснений ліпопротеїн низької щільності; PGC1 α , коактиватор рецептора гамма, активований проліфератором пероксисом 1 α ; PI3K, фосфатидилінозитол-3-кіназа; PARP1-p, фосфорилування полі-АДФ-рибозополімерази 1; PFN1, профілін-1; PTEN, гомолог фосфатази та тензину; ROS, активні форми кисню; SIRT1, sirtuin 1; TRAF3IP2, білок 2, що взаємодіє з TRAF3; TRX, тіоредоксин; TXNIP, TRX-взаємодіючий білок. За Ding et al., 2021 [40].

Висновки

Гіперглікемія шкідливо впливає на серцево-судинну систему, вона є причиною мікросудинних захворювань і тісно пов'язана з виникненням макросудинних захворювань. Шкідливі біохімічні механізми гіперглікемії пов'язані з явищем інсулінорезистентності. МФ знижує ІР, а отже, здійснює антигіперглікемічний та інсулінознижувальний ефект у пацієнтів з ЦД2. МФ, як гіполіпідемічні статини, також здійснює додатковий сприятливий плеiotропний, протизапальний та антиоксидантний вплив на судинну систему, окрім його гіполіпідемічної і антигіперглікемічної дії. Основним є вплив МФ на ендотеліальну дисфункцію, оскільки цілісність і функціональність ендотелію є критичним і довгостроковим фактором здоров'я судин, а отже, виникнення серцево-судинних захворювань.

МФ має дуже просту хімічну структуру, а це означає, що розробка нових агентів з подібними або кращими властивостями та механізмами дії мало ймовірна, тому у майбутньому варто розраховувати на використання даних фармакокінетики, фармакодинаміки та терапевтичного таргетування для розкриття повного терапевтичного потенціалу МФ. Цей підхід нещодавно було продемонстровано на прикладі препарату МФ з уповільненим вивільненням, який діє у дистальному відділі кишечника та виявляє кишкову гормонозалежну антигіперглікемічну дію. Кілька важливих класів препаратів, які широко масштабно використовуються для лікування гіперглікемії, виявили серйозні небажані ефекти, як-от переломи кісток, серцева недостатність, ампутації пальців, пов'язані із застосуванням деяких інгібіторів SGLT2 [106]. Практично не існує прихованих небажаних ефектів для МФ, тому він має потенціал для забезпечення ефективного та безпечного лікування гіперглікемії у майбутньому, особливо через сприятливий вплив на серцево-судинні захворювання, включно з ендотеліальною дисфункцією [17].

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

Внесок авторів. Тронько М.Д. — ідея роботи та консультації при редагуванні статті; Соколова А.М., Пушкар'єв В.В., Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту, підготовка до публікації та переклад резюме.

Список літератури

1. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, et al. *Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes*. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jun 26;17:1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373.
2. Libby P. *Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis*. *Vascul Pharmacol*. 2024;154:107255. doi: 10.1016/j.vph.2023.107255.
3. Tokarek J, Budny E, Saar M, Stańczak K, Wojtanowska E, Młynarska E, et al. *Molecular Processes Involved in the Shared Pathways between Cardiovascular Diseases and Diabetes*. *Biomedicines*. 2023 Sep 23;11(10):2611. doi: 10.3390/biomedicines11102611.

4. Triggle CR, Ding H, Marei I, Anderson TJ, Hollenberg MD. *Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease*. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2020;98(7):415-430. doi.org/10.1139/cjpp-2019-0677.
5. Triggle CR, Marei I, Ye K, Ding H, Anderson TJ, Hollenberg MD, et al. *Repurposing Metformin for Vascular Disease*. *Curr Med Chem*. 2023;30(35):3955-3978. doi: 10.2174/0929867329666220729154615.
6. Muscoli S, Ifrim M, Russo M, Candido F, Sansevero A, Milite M, et al. *Current Options and Future Perspectives in the Treatment of Dyslipidemia*. *J Clin Med*. 2022 Aug 12;11(16):4716. doi: 10.3390/jcm11164716.
7. Poznyak AV, Litvinova L, Poggio P, Moschetta D, Sukhorukov VN, Orekhov AN. *From Diabetes to Atherosclerosis: Potential of Metformin for Management of Cardiovascular Disease*. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 27;23(17):9738. doi: 10.3390/ijms23179738.
8. Javadipour M, Rezaei M, Keshtzar E, Khodayar MJ. *Metformin in contrast to berberine reversed arsenic-induced oxidative stress in mitochondria from rat pancreas probably via Sirt3-dependent pathway*. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019 Sep;33(9):e22368. doi: 10.1002/jbt.22368.
9. 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>.
10. Cen J, Sargsyan E, Forslund A, Bergsten P. *Mechanisms of Beneficial Effects of Metformin on Fatty Acid-Treated Human Islets*. *J. Mol. Endocrinol*. 2018 Oct 1;61(3):91-99. doi: 10.1530/JME-17-0304.
11. Roxo DF, Arcaro CA, Gutierrez VO, Costa MC, Oliveira JO, Lima TFO, et al. *Curcumin Combined with Metformin Decreases Glycemia and Dyslipidemia, and Increases Paraoxonase Activity in Diabetic Rats*. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2019 Apr 30;11:33. doi: 10.1186/s13098-019-0431-0.
12. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, Meloni M, Muscoli C, Ilari S, et al. *Recent Pharmacological Options in Type 2 Diabetes and Synergic Mechanism in Cardiovascular Disease*. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 13;24(2):1646. doi: 10.3390/ijms24021646.
13. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y et al. *Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: A meta-analysis*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015 Nov;80(5):1224-34. doi: 10.1111/bcp.12672.
14. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, et al. *Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: Results from two randomised trials*. *Diabetologia*. 2016 Aug;59(8):1645-54. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
15. Vateba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VV, Tronko MD et al. *Activation of the PI3K/AKT/MTOR/P70S6K1 signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells in patients with type 2 diabetes*. *Ukr. Biochem. J*. 2020;92(6):113-118. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj92.06.113>.
16. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. *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.
17. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, Wang T, Xu S, Wattoo FH, et al. *Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin*. *Pharmacol Ther*. 2018 Dec;192:150-162. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.007.

18. Vaseba T, Sokolova L, Koshel N. Assessment of the prognostic cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(1):86-91. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226437>.
19. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Tronko ND. Activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase in lymphocytes under the action of hypoglycemic drugs. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr*. 2017;(6):96-100. doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
20. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchyna YuB, Pushkarev VV, Gonchar IV, Tronko MD. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes under the influence of hypoglycemic drugs. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;(2):82-90. (Ukrainian). doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
21. Sokolova L, Belchina Y, Pushkarev V, Cherviakova S, Vaseba T, Kovzun O, Pushkarev V, Tronko M. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(8):616-621. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882>.
22. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Vaseba TS, Tronko ND. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Problemy endokrynnoi patolohiyi*. 2019;(3):74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
23. Sourris KC, Lyons JG, de Courten MP, et al. c-Jun NH2-terminal kinase activity in subcutaneous adipose tissue but not nuclear factor-kappaB activity in peripheral blood mononuclear cells is an independent determinant of insulin resistance in healthy individuals. *Diabetes*. 2009 Jun;58(6):1259-65. doi: 10.2337/db08-1725.
24. Motta BP, Pinheiro CG, Figueiredo ID, Cardoso FN, Oliveira JO, Machado RTA, et al. Combined Effects of Lycopene and Metformin on Decreasing Oxidative Stress by Triggering Endogenous Antioxidant Defenses in Diet-Induced Obese Mice. *Molecules*. 2022 Dec 3;27(23):8503. doi: 10.3390/molecules27238503.
25. Hamidi Shishavan M, Henning RH, van Buiten A, Goris M, Deelman L, et al. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control: comparison to vildagliptin. *Scientific Reports*. 2017 Sep 8;7(1):10975. doi: 10.1038/s41598-017-11430-7.
26. An H, Wei R, Ke J, Yang J, Liu Y, Wang X, et al. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCHI- mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):1017-24. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.018.
27. Zhang J, Cao M, Yang W, Sun F, Xu C, Yin L, et al. Inhibition of Glucose-6-phosphate dehydrogenase could enhance 1,4-benzoquinone-induced oxidative damage in K562 cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3912515. doi: 10.1155/2016/3912515.
28. Triggie CR, Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan;219(1):138-151. doi: 10.1111/apha.12644.
29. He L, Wondisford FE. Metformin action: Concentrations matter. *Cell Metab*. 2015 Feb 3;21(2):159-162. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.003.
30. Ke J, Liu Y, Yang J, Lu R, Tian Q, Hou W, et al. Synergistic effects of metformin with liraglutide against endothelial dysfunction through GLP-1 receptor and PKA signalling pathway. *Sci Rep*. 2017 Feb 1;7:41085. doi: 10.1038/srep41085.
31. Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;160:108001. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108001.
32. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7.
33. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Leher P, Bets D, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: Randomized Controlled Trial *J Intern Med*. 2014 Jan;275(1):59-70. doi: 10.1111/joim.12128.
34. Heidarpour M, Mojarad M, Mazaheri-Tehrani S, Kachuei A, Najimi A, Shafie D, Rezvanian H. Comparative Effectiveness of Antidiabetic Drugs as an Additional Therapy to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review of Metabolic Approaches. *Int J Endocrinol*. 2024 Mar 11;2024:9900213. doi: 10.1155/2024/9900213. PMID: 38500709; PMCID: PMC10948218.
35. Kaya MG, Yildirim S, Calapkorur B, Akpek M, Unluhizarci K, Kelestimur F. Metformin improves endothelial function and carotid intima media thickness in patients with PCOS. *Randomized Controlled Trial Gynecol Endocrinol*. 2015 May;31(5):401-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1006188.
36. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? *Biomedicine*. 2020;9(1):3. doi: 10.3390/biomedicine9010003.
37. Sutkowska E, Fortuna P, Kaluza B, Sutkowska K, Wiśniewski J, Prof AG. Metformin has no impact on nitric oxide production in patients with pre-diabetes. *Biomed Pharmacother*. 2021;140:111773. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111773.
38. An Y, Xu BT, Wan SR, Ma XM, Long Y, Xu Y, Jiang ZZ. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Sep 2;22(1):237. doi: 10.1186/s12933-023-01965-7.
39. Hung CH, Chan SH, Chu PM, Lin HC, Tsai KL. Metformin regulates oxLDL-facilitated endothelial dysfunction by modulation of SIRT1 through repressing LOX-1-modulated oxidative signaling. *Oncotarget*. 2016 Mar 8;7(10):10773-87. doi: 10.18632/oncotarget.7387.
40. Ding Y, Zhou Y, Ling P, Feng X, Luo S, Zheng X, et al. Metformin in cardiovascular diabetology: a focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics*. 2021 Sep 9;11(19):9376-9396. doi: 10.7150/thno.64706.
41. Kang L, Yi J, Lau CW, He L, Chen Q, Xu S, et al. AMPK-Dependent YAP Inhibition Mediates the Protective Effect of Metformin against Obesity-Associated Endothelial Dysfunction and Inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Aug 28;12(9):1681. doi: 10.3390/antiox12091681.
42. Cheang WS, Tian XY, Wong WT, Lau CW, Lee SS, Chen ZY, et al. Metformin protects endothelial function in diet-induced obese mice by inhibition of endoplasmic reticulum stress through 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor δ pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Apr;34(4):830-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.3019.
43. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytology and Genetics*. 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.

44. Kapadia P, Bikkina P, Landicho MA, Parekh S, Haas MJ, Mooradian AD. Effect of anti-hyperglycemic drugs on endoplasmic reticulum (ER) stress in human coronary artery endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2021 Sep 15;907:174249. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174249.
45. Venu VKP, Saifeddine M, Mihara K, Faiza M, Gorobets E, Flewelling AJ, et al. Metformin Prevents Hyperglycemia-Associated, Oxidative Stress-Induced Vascular Endothelial Dysfunction: Essential Role for the Orphan Nuclear Receptor Human Nuclear Receptor 4A1 (Nur77). *Mol Pharmacol.* 2021 Nov;100(5):428-455. doi: 10.1124/molpharm.120.000148.
46. Sambe T, Mason RP, Dawoud H, Bhatt DL, Malinski T. Metformin treatment decreases nitrooxidative stress, restores nitric oxide bioavailability and endothelial function beyond glucose control. *Biomed Pharmacother.* 2018 Feb;98:149-156. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.023.
47. Tao L, Fan X, Sun J, Zhang Z. Metformin prevented high glucose-induced endothelial reactive oxygen species via OGG1 in an AMPK α -Lin-28 dependent pathway. *Life Sci.* 2021 Mar 1;268:119015. doi: 10.1016/j.lfs.2020.119015.
48. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, Salemm L, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Apr 18;22(1):89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol.* 2023 May 18;22(1):117. PMID: 37072850; PMCID: PMC10114382.
49. Yu JW, Deng YP, Han X, Ren GF, Cai J, Jiang GJ. Metformin improves the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via activating AMPK/eNOS pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Jun 18;15:88. doi: 10.1186/s12933-016-0408-3.
50. Kidokoro K, Satoh M, Channon KM, Yada T, Sasaki T, Kashihara N. Maintenance of endothelial guanosine triphosphate cyclohydrolase I ameliorates diabetic nephropathy. *Journal Am Soc Nephrol.* 2013 Jun;24(7):1139-50. doi: 10.1681/ASN.2012080783.
51. Cheng L, Wang L, Guo M, He J, Deng Y, Liu J, et al. Clinically relevant high levels of human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and hypertension by inhibiting the AMPK-eNOS axis. *Clin Sci (Lond).* 2020 Jul 17;134(13):1805-1819. doi: 10.1042/CS20200137.
52. Avogaro A, Azzolina D, Gregori D, De Kreutzenberg S, Fadini GP, Mannucci E. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and metanalysis. *Int J Cardiol.* 2022 Jun 15;357:123-127. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.032. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35306033.
53. Inggiani MP, Musthafa A, Puspitawati I, Fachiroh J, Dewi FST, Hartopo AB. Increased endothelin-1 levels in coronary artery disease with diabetes mellitus in an Indonesian population. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022 Dec 1;100(12):1097-1105. doi: 10.1139/cjpp-2022-0011. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36305520.
54. Dettaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N, et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes.* 2005 Jul;54(7):2179-87. doi: 10.2337/diabetes.54.7.2179.
55. Ye J, Li L, Wang M, Ma Q, Tian Y, Zhang Q, Liu J, et al. Diabetes Mellitus Promotes the Development of Atherosclerosis: The Role of NLRP3. *Front Immunol.* 2022 Jun 29;13:900254. doi: 10.3389/fimmu.2022.900254. PMID: 35844498; PMCID: PMC9277049.
56. Agarwal SM, Panda R, Costa-Dookhan KA, MacKenzie NE, Treen QC, Caravaggio F, Hashim E, et al. Metformin for early comorbid glucose dysregulation and schizophrenia spectrum disorders: a pilot double-blind randomized clinical trial. *Transl Psychiatry.* 2021 Apr 14;11(1):219. doi: 10.1038/s41398-021-01338-2. PMID: 33854039; PMCID: PMC8046796.
57. Laouirem S, Sannier A, Norkowski E, Cauchy F, Doblas S, Rautou PE, et al. Endothelial fatty liver binding protein 4: a new targetable mediator in hepatocellular carcinoma related to metabolic syndrome. *Oncogene.* 2019 Apr;38(16):3033-3046. doi: 10.1038/s41388-018-0597-1.
58. Xu XX, Zhang SS, Lin HL, Lin Q, Shen LE, Ansong E, et al. Metformin promotes regeneration of the injured endometrium via inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Reprod Sci.* 2019 Apr;26(4):560-568. doi: 10.1177/1933719118804424.
59. Han X, Wang B, Sun Y, Huang J, Wang X, Ma W, et al. Metformin modulates high glucose-incubated human umbilical vein endothelial cells proliferation and apoptosis through AMPK/CREB/BDNF pathway. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 6;9:1266. doi: 10.3389/fphar.2018.01266.
60. Bakhshab S, Ahmed F, Schulten HJ, Ahmed FW, Glanville M, Al-Qahtani MH, et al. Proangiogenic effect of metformin in endothelial cells is via upregulation of VEGFR1/2 and their signaling under hyperglycemia-hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 19;19(1):293. doi: 10.3390/ijms19010293.
61. Hunt NJ, Lockwood GP, Kang SWS, Pulpitel T, Clark X, Mao H, et al. The effects of metformin on age-related changes in the liver sinusoidal endothelial cell. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Jan 20;75(2):278-285. doi: 10.1093/gerona/glz153.
62. Zhang E, Guo Q, Gao H, Xu R, Teng S, Wu Y. Metformin and resveratrol inhibited high glucose-induced metabolic memory of endothelial senescence through SIRT1/p300/p53/p21 pathway. *PLoS One.* 2015 Dec 2;10(12):e0143814. doi: 10.1371/journal.pone.0143814.
63. Lu Y, Yuan T, Min X, Yuan Z, Cai Z. AMPK: potential therapeutic target for vascular calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 11;8:670222. doi: 10.3389/fcvm.2021.670222.
64. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggler CR. A critical review of the evidence that metformin is a putative anti-aging drug that enhances healthspan and extends lifespan. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:718942. doi.org/10.3389/fendo.2021.718942.
65. Yang Y, Dong R, Hu D, Chen Z, Fu M, Wang DW, Tu, L. Liver kinase B1/AMP-activated protein kinase pathway activation attenuated the progression of endotoxemia in the diabetic mice. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(2):761-779. doi: 10.1159/000478068.
66. Ding H, Chen B, Lu Q, Wang J. Profilin-1 mediates microvascular endothelial dysfunction in diabetic retinopathy through HIF-1 α -dependent pathway. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(3):1247-55.
67. Uddin MA, Akhter MS, Kubra KT, Siejka A, Barabutis N. Metformin in acute respiratory distress syndrome: an opinion. *Exp Gerontol.* 2021;145:111197. doi: 10.1016/j.exger.2020.111197.
68. Asgharzadeh F, Barneh F, Fakhraie M, Adel Barkhordar SL, Shabani M, Soleimani A, et al. Metformin inhibits polyphosphate-induced hyper-permeability and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:107937. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107937.
69. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism. *Physiol Rev.* 2018;98(1):3-58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017.
70. Andrade J, Shi C, Costa ASH, Choi J, Kim J, Doddaballapur A, et al. Control of endothelial quiescence by FOXO-regulated metabolites. *Nat Cell Biol.* 2021;23(4):413-23. doi: 10.1038/s41556-021-00637-6.

71. Cabodevilla AG, Tang S, Lee S, Mullick AE, Aleman JO, Hussain MM, et al. Eruptive xanthoma model reveals endothelial cells internalize and metabolize chylomicrons, leading to extravascular triglyceride accumulation. *J Clin Invest.* 2021;131(12): e145800. doi: 10.1172/JCI145800.
72. Kim HS, Ren G, Kim T, Bhatnagar S, Yang Q, Bahk YY, et al. Metformin reduces saturated fatty acid-induced lipid accumulation and inflammatory response by restoration of autophagic flux in endothelial cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):13523. doi: 10.1038/s41598-020-70347-w.
73. Samuel SM, Ghosh S, Majeed Y, Arunachalam G, Emar MM, Ding H, Triggie CR. Metformin represses glucose starvation induced autophagic response in microvascular endothelial cells and promotes cell death. *Biochem Pharmacol.* 2017 May 15;132:118-132. doi: 10.1016/j.bcp.2017.03.001.
74. Dri E, Lampas E, Lazaros G, Lazarou E, Theofilis P, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel).* 2023 Jun 20;13(6):1420. doi: 10.3390/life13061420.
75. Tian R, Li R, Liu Y, Liu J, Pan T, Zhang R, et al. Metformin ameliorates endotoxemia-induced endothelial pro-inflammatory responses via AMPK-dependent mediation of HDAC5 and KLF2. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(6):1701-12. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.04.009.
76. Han J, Li Y, Liu X, Zhou T, Sun H, Edwards P, et al. Metformin suppresses retinal angiogenesis and inflammation in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2018b;13(3):e0193031. doi: 10.1371/journal.pone.0193031.
77. Ahmadi A, Panahi Y, Johnston TP, Sahebkar A. Antidiabetic drugs and oxidized low-density lipoprotein: A review of anti-atherosclerotic mechanisms. *Pharmacol Res.* 2021;172:105819. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105819.
78. Wu H, Feng K, Zhang C, Zhang H, Zhang J, Hua Y, et al. Metformin attenuates atherosclerosis and plaque vulnerability by upregulating KLF2-mediated autophagy in apoE(-/-) mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;557:334-41. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.029.
79. Sundararajan S, Jayachandran I, Pandey GK, Venkatesan S, Rajagopal A, Gokulakrishnan K, et al. Metformin Reduces the Progression of Atherogenesis by Regulating the Sestrin2-mTOR Pathway in Obese and Diabetic Rats. *J Lipid Atheroscler.* 2023 Sep;12(3):290-306. doi: 10.12997/jla.2023.12.3.290.
80. Valente AJ, Irimpen AM, Siebenlist U, Chandrasekar B. Ox-LDL induces endothelial dysfunction and death via TRAF3IP2: inhibition by HDL3 and AMPK activators. *Free Radic Biol Med.* 2014 May;70:117-28. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.02.014. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24561578; PMCID: PMC4006317.
81. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, Newsholme P, Mamotte CDS. Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul;20(7):1553-1562. doi: 10.1111/dom.13262. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29457866.
82. Karnewar S, Neeli PK, Panuganti D, Kotagiri S, Mallappa S, Jain N, Jerald MK, Kotamraju S. Metformin regulates mitochondrial biogenesis and senescence through AMPK mediated H3K79 methylation: Relevance in age-associated vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Apr;1864(4 Pt A):1115-1128. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.01.018. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29366775.
83. Chen YC, Kuo CH, Tsai YM, Lin YC, Hsiao HP, Chen B, et al. Suppressive effects of metformin on T-helper 1-related chemokines expression in the human monocytic leukemia cell line THP-1. *Endocr Res.* 2018 Nov;43(4):228-234. doi: 10.1080/07435800.2018.1460605.
84. Tang G, Guo J, Zhu Y, Huang Z, Liu T, Cai J, Wang, Z. Metformin inhibits ovarian cancer via decreasing H3K27 trimethylation. *Int J Oncol.* 2018 Jun;52(6):1899-1911. doi: 10.3892/ijo.2018.4343.
85. Xu S, Xu Y, Yin M, Zhang S, Liu P, Koroleva M, et al. Flow-dependent epigenetic regulation of IGFBP5 expression by H3K27me3 contributes to endothelial anti-inflammatory effects. *Theranostics.* 2018 Apr 30;8(11):3007-3021. doi: 10.7150/thno.21966.
86. Arunachalam G, Lakshmanan AP, Samuel SM, Triggie CR, Ding H. Molecular interplay between microRNA-34a and sirtuin1 in hyperglycemia-mediated impaired angiogenesis in endothelial cells: effects of metformin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(2):314-23. doi: 10.1124/jpet.115.226894.
87. Ni HZ, Liu Z, Sun LL, Zhou M, Liu C, Li WD, et al. Metformin inhibits angiogenesis of endothelial progenitor cells via miR-221-mediated p27 expression and autophagy. *Future Med Chem.* 2019;11(17):2263-72. doi: 10.4155/fmc-2019-0017.
88. Gou L, Liu G, Ma R, Regmi A, Zeng T, Zheng J, et al. High fat-induced inflammation in vascular endothelium can be improved by *Abelmoschus esculentus* and metformin via increasing the expressions of miR-146a and miR-155. *Nutr Metab (Lond).* 2020;17:35. doi: 10.1186/s12986-020-00459-7.
89. Giuliani A, Londin E, Ferracin M, Mensà E, Praticchizzo F, Ramini D, et al. Long-term exposure of human endothelial cells to metformin modulates miRNAs and isomiRs. *Sci Rep.* 2020;10(1):21782. doi: 10.1038/s41598-020-78871-5.
90. Radhakrishnan R, Kowluru RA. Long noncoding RNA MALAT1 and regulation of the antioxidant defense system in diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2021 Jan;70(1):227-239. doi: 10.2337/db20-0375.
91. Wen Y, Chun Y, Lian ZQ, Yong ZW, Lan YM, Huan L, et al. circRNA-0006896-miR1264-DNMT1 axis plays an important role in carotid plaque destabilization by regulating the behavior of endothelial cells in atherosclerosis. *Mol Med Rep.* 2021;23(5):311. doi: 10.3892/mmr.2021.1195.
92. Xu X, Wu Z, Qiu H, Wu J. Circular RNA circPHC3 promotes cell death and apoptosis in human BMECs after oxygen glucose deprivation via miR-455-5p/TRAF3 axis in vitro. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:147-56. doi: 10.2147/NDT.S288669.
93. Kleele T, Rey T, Winter J, Zaganelli S, Mahecic D, Perreten Lambert H, et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature.* 2021;593(7859):435-439. doi: 10.1038/s41586-021-03510-6.
94. Miyao M, Cicalese S, Kawai T, Cooper HA, Boyer MJ, Elliott KJ, et al. Involvement of senescence and mitochondrial fission in endothelial cell pro-inflammatory phenotype induced by angiotensin II. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3112. doi: 10.3390/ijms21093112.
95. Wang Q, Zhang M, Torres G, Wu S, Ouyang C, Xie Z, Zou MH. Metformin Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via the Inhibition of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Diabetes.* 2017 Jan;66(1):193-205. doi: 10.2337/db16-0915.
96. Weikel KA, Caciccedo JM, Ruderman NB, Ido Y. Glucose and palmitate use a couple AMPK from autophagy in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015 Feb 1;308(3):C249-63. doi: 10.1152/ajpcell.00265.2014.
97. Allende-Vega N, Marco Brualla J, Falvo P, Alexia C, Constantinides M, de Maudave AF, Coenon L, et al. Metformin sensitizes leukemic cells to cytotoxic lymphocytes by increasing expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Sci Rep.* 2022 Jan 25;12(1):1341. doi: 10.1038/s41598-022-05470-x. PMID: 35079096; PMCID: PMC8789909.

98. Zhang M, Malik AB, Rehman J. Endothelial progenitor cells and vascular repair. *Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21(3), 224-228. doi: [10.1097/MOH.0000000000000041](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000041).
99. Heinisch PP, Bello C, Emmert MY, Carrel T, Dreßen M, Hörer J, Winkler B, Luedi MM. Endothelial Progenitor Cells as Biomarkers of Cardiovascular Pathologies: A Narrative Review. *Cells.* 2022 May 18;11(10):1678. doi: [10.3390/cells11101678](https://doi.org/10.3390/cells11101678). PMID: 35626716; PMCID: PMC9139418.
100. Yuan Q, Hu CP, Gong ZC, Bai YP, Liu SY, Li YJ, et al. Accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus: Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 and asymmetric dimethylarginine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015;458(4):869-876. doi: [10.1016/j.bbrc.2015.02.050](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.050).
101. Han X, Tao Y, Deng Y, Yu J, Sun Y, Jiang G. Metformin accelerates wound healing in type 2 diabetic db/db mice. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6):8691-8698. doi: [10.3892/mmr.2017.7707](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7707).
102. Li WD, Li NP, Song DD, Rong JJ, Qian AM, Li XQ. Metformin inhibits endothelial progenitor cell migration by decreasing matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, via the AMPK/mTOR/autophagy pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2017;39(5):1262-1268. doi: [10.3892/ijmm.2017.2929](https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2929).
103. Shang J, Zhang Y, Jiang Y, Li Z, Duan Y, Wang L, et al. NOD2 promotes endothelial-to-mesenchymal transition of glomerular endothelial cells via MEK/ERK signaling pathway in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;484(2):435-41. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.01.155](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.155).
104. Giordo R, Ahmed YMA, Allam H, Abusnana S, Pappalardo L, Nasrallah GK, et al. EndMT regulation by small RNAs in diabetes-associated fibrotic conditions: potential link with oxidative stress. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:683594. doi: [10.3389/fcell.2021.683594](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683594).
105. Dallaglio K, Bruno A, Cantelmo AR, Esposito AI, Ruggiero L, Orecchioni S, et al. Paradoxical effects of metformin on endothelial cells and angiogenesis. *Carcinogenesis.* 35:1055-1066. doi: [10.1093/carcin/bgu001](https://doi.org/10.1093/carcin/bgu001).
106. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors-new data released at the American Diabetes Association. *Crit Pathw Cardiol.* 2017 Sep;16(3):93-95. doi: [10.1097/HPC.0000000000000125](https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000125).

Отримано/Received 08.02.2024

Рецензовано/Revised 22.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Anastasiia Sokolova, Senior Laboratory Assistant, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmuendocrinology@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5334-7333>

Viktor Pushkarev, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5940-5510>

Lyubov Sokolova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Volodymyr Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Scientist, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Mykola Tronko, MD, DSc, PhD, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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

Authors' contribution. Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article; Sokolova A.M., Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of resume.

A.M. Sokolova¹, V.V. Pushkarev², L.K. Sokolova², V.M. Pushkarev², M.D. Tronko²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Pathogenetic basis of treating endothelial dysfunction with metformin in patients with diabetes (literature review and own data)

Abstract. Cardiovascular disorders are one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide, and their likelihood increases with the addition of risk factors such as sedentary lifestyle, diabetes, obesity, hyperlipidemia, and hypertension. Elevated blood sugar levels can lead to oxidative stress, dyslipidemia, and endothelial dysfunction, culminating in increased cardiovascular risk. Hyperglycemia adversely affects the cardiovascular system, it is a cause of micro- and macrovascular diseases. Harmful biochemical mechanisms of hyperglycemia are associated with the phenomenon of insulin resistance. Metformin (MF) reduces insulin resistance and, therefore, exerts an antihyperglycemic and insulin-lowering effect in patients with type 2 diabetes. MF, like hypolipidemic statins, also has an additional beneficial pleiotropic, anti-inflammatory and antioxidant effect on the vascular system, in addition to its hypolipidemic and antihyperglycemic effects. Primary is the effect of MF on endothelial dysfunction, as endothelial integrity is a critical

long-term determinant of vascular health and, therefore, the occurrence of cardiovascular disease. MF has a very simple chemical structure. The simple structure means that the development of new agents with similar or better properties and mechanisms of action is unlikely, so future use of pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic targeting data should be expected to unlock the full therapeutic potential of MF. This approach has recently been demonstrated using a sustained-release MF drug that acts in the distal intestine and exhibits intestinal hormone-dependent antihyperglycemic effect. There are virtually no hidden adverse effects for MF, so it has the potential to provide an effective and safe treatment for hyperglycemia in the future, particularly through its beneficial effects on cardiovascular diseases, including endothelial dysfunction and atherosclerosis.

Keywords: endothelial dysfunction; atherosclerosis; diabetes; metformin; review

Сергієнко О.О.¹, Сергін В.Б.¹, Кузнець В.О.², Сергієнко В.О.¹
¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Мелатонін і артеріальний тиск: наративний огляд

Резюме. Мелатонін, окрім своєї ролі в регуляції сну, має низку ефектів щодо стану серцево-судинної системи, у тому числі має потенціал для зниження артеріального тиску. Мелатонін здатний опосередковано поліпшувати функцію ендотелію і знижувати активність адренергічної системи. Мелатонін може забезпечувати гіпотензивні ефекти шляхом стимуляції своїх рецепторів у периферичних судинах і центральній нервовій системі. Крім того, мелатонін може бути потенційним засобом для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, в тому числі категорії *night-picker*. Однак результати лише декількох рандомізованих досліджень свідчать про ефективність препаратів мелатоніну в лікуванні артеріальної гіпертензії. Мелатонін може знижувати артеріальний тиск за рахунок вазодилатації, прямого блокування Ca^{2+} -каналів і посилення продукції оксиду азоту в ендотелії; антиоксидантних властивостей; пригнічення симпатичної нервової системи, зменшення вироблення норадреналіну, а також активації парасимпатичної нервової системи. Оскільки лікарський засіб зазвичай приймається перед сном, це може збільшити тривалість і якість сну і, отже, знизити артеріальний тиск уві сні. Низька секреція ендогенного мелатоніну під час сну може бути пов'язана з підвищеними показниками артеріального тиску вночі та коморбідними серцево-судинними захворюваннями. Крім того, мелатонін демонструє відмінний профіль безпеки. Отже, необхідні більш масштабні довгострокові дослідження з більшою гетерогенністю хворих, визначенням біомаркерів і особливостей вживання препаратів мелатоніну. Метою цього наративного огляду є аналіз особливостей механізмів дії, а також впливу екзогенного мелатоніну на параметри артеріального тиску в експерименті та клініці. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних MEDLINE. Використані ключові слова «мелатонін», «артеріальний тиск», «артеріальна гіпертензія», «ожиріння», «метаболічний синдром». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: мелатонін; артеріальний тиск; артеріальна гіпертензія; ожиріння; метаболічний синдром; огляд літератури

Нейрогормон мелатонін (МЕЛ, melatonin, Mel) — це плейотропна молекула з різноманітними біологічними функціями, яка, серед іншого, є антиоксидантом і поглиначем вільних радикалів [1]. МЕЛ, що виробляється епіфізом у циркадному режимі, є основним месенджером у синхронізації активності периферичних систем зі змінами світла/темряви шляхом впливу на головний циркадний осцилятор у супрахіазматичному ядрі (*suprachiasmatic nucleus*, SCN) [2]. На додаток до своєї хронобіотичної дії МЕЛ має низку специфічних рецептор-залежних і рецептор-неза-

лежних ефектів, які сприяють підтримці фізіологічних функцій багатьох тканин і органів, у тому числі серцево-судинної системи [3]. З віком рівень МЕЛ знижується, його захисні властивості зменшуються, а поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) зростає [4]. Окрім ролі в регуляції сну, МЕЛ властива низка ефектів щодо стану серцево-судинної системи, зокрема, він має потенціал для зниження артеріального тиску (АТ) [5]. Це призвело до активного проведення досліджень щодо особливостей впливу екзогенного МЕЛ на параметри АТ [6].

МЕЛ опосередковує свою дію через два різні G-білки (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins), спряжені рецептори (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме рецептор МЕЛ-1 (MT1 receptor, синоніми: MTNR1A, MEL-1A-R, Melatonin receptor type 1A, Mella receptor) і рецептор МЕЛ-2 (MT2 receptor, синоніми: MTNR1B, Melatonin receptor type 1B, Mel-1B-R, Mel1b receptor, FGQTL2, melatonin receptor 1B variant b, melatonin receptor MEL1B). Експресія генів рецептора МЕЛ третього типу (MT3 receptor, MT3, або Mel1C, або MTNR1C) пригнічує генерацію реактивних форм кисню в мітохондріях, запобігає надходженню відновлювальних еквівалентів в електронно-транспортний ланцюг [3].

МЕЛ і циркадний годинник мають фундаментальне значення для регуляції добової активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і вегетативної нервової системи у відповідь на стресові фактори протягом дня [7]. МЕЛ належить важливе значення в нейроендокринних системах, які є основними детермінантами фізіологічного 24-годинного ритму АТ і серцевого ритму [8]. Дослідження L. Campos et al. (2023) виявило зв'язки між МЕЛ і ангіотензином, які модулюють циркадну серцево-судинну систему на декількох рівнях, що дозволило постулювати ангіотензин-мелатонінову вісь, яка модулює серцево-судинні реакції на стрес [9]. Крім того, показано, що рівень ангіотензиногену в ранковій сечі асоціюється зі зниженою нічною екскрецією 6-сульфатоксимелатоніну [10].

Варіативність АТ, оцінена за допомогою амбулаторного моніторингу АТ, підтримується більшістю керівництв з артеріальної гіпертензії (АГ) як інструмент валідації традиційного офісного діагнозу АГ, що базується на вимірюванні АТ у денний час [11, 12]. Підвищення АТ вночі може бути предиктором виникнення ССЗ, з найсильнішим зв'язком між 02:00 і 03:00, тобто в той час, коли спостерігається пік вироблення МЕЛ [13].

Відомо, що аферентні волокна *n. vagus* закінчуються в хеморецепторній тригерній зоні (*area postrema*) — частині ромбоподібної ямки в довгастому мозку, яка розташована за межами гематоенцефалічного бар'єра. Продemonстровано, що використання МЕЛ у щурів з абляцією *area postrema* сприяє модуляції барорецепторним рефлексом контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) через МТ в *area postrema* [9]. Отже, МЕЛ задіяний у процесах модуляції симпатичної нервової системи (СНС).

МЕЛ може здійснювати частину своєї антигіпертензивної дії через взаємодію з центральною нервовою системою (ЦНС). Результати низки досліджень вказують на провідну роль «центральных» ефектів МЕЛ у регуляції АТ. Запропоновано кілька гіпотез щодо особливостей впливу МЕЛ на рівень активності ЦНС. Вивільнення МЕЛ з епіфізу, що розпочинається за відсутності світлових імпульсів, здатне через механізми негативного зворотного зв'язку впливати на центри СНС на декількох рівнях [2, 14–16]:

— МЕЛ зв'язується з МТ1 і МТ2 у SCN або *area postrema*, у яких спостерігається висока щільність рецепторів нейрогормону;

— МЕЛ може модулювати функціональний стан SCN, що знижує симпатичний тонус і забезпечує захисний механізм проти надмірного симпатичного збудження;

— нейрони в *area postrema* (референтній точці регуляції АТ) можуть бути епігенетично модифіковані МЕЛ;

— γ -аміномасляна кислота (ГАМК) є найпоширенішим гальмівним нейромедіатором у ЦНС. МЕЛ посилює ГАМКергічну нейротрансмісію, що супроводжується пригніченням паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (*paraventricular nucleus*, PVN) і ростральної вентролатеральної ділянки довгастого мозку (*rostral ventrolateral medulla*, RVLM). RVLM є ділянкою мозку, що відповідає за базальний і рефлекторний контроль симпатичної активності, пов'язаної із серцево-судинною функцією;

— МЕЛ у нейронах, що проєктуються від SCN до PVN, або в нейронах, що проєктуються від каудальної вентролатеральної ділянки довгастого мозку (*caudal ventrolateral medulla*, CVLM) до RVLM, здатний потенціювати ГАМКергічну нейротрансмісію безпосередньо або завдяки підвищенню біодоступності оксиду азоту (NO);

— утворення NO потенціює ГАМКергічну інгібуючу нейротрансмісію в PVN і RVLM, а потенціал МЕЛ у збільшенні біодоступності NO може додатково посилити пригнічення PVN. Крім того, NO здатний потенціювати ці ефекти;

— за рахунок антиоксидантних ефектів МЕЛ може брати участь в ослабленні симпатичного тонусу.

МТ1 і МТ2 також можуть бути залучені до регуляції АТ через центральні регуляторні механізми, оскільки найбільша щільність МТ відзначена в ЦНС, зокрема в аденогіпофізі, SCN, PVN і *area postrema*. У будь-якому випадку, хоча взаємодія МТ1 і МТ2 з МЕЛ може мати важливе значення, МТ1 і МТ2 не є головними гравцями в механізмах регуляції АТ за допомогою нейрогормону. Доцільно припустити, що пригнічення симпатичного тонусу на центральному або судинному рівні може забезпечити антигіпертензивну й органопротекторну дію МЕЛ [2].

Отже, ендогенний МЕЛ може бути задіяний у контррегуляторних механізмах надмірної симпатичної стимуляції. Зокрема, продемонстровано, що стимуляція інтерлейкіном 1- β щурів з пінеалектомією супроводжується підвищенням рівня катехоламінів і усувається внутрішньощуночковою інфузією МЕЛ [17]. Гостре введення МЕЛ нормотензивним щурам знижує АТ і ЧСС, а також рівень серотоніну в смугастому тілі (*corpus striatum*) і гіпоталамусі [3]. Хронічне введення МЕЛ (подібно до антиоксиданту N-ацетилцистеїну) знижує АТ і ЧСС, покращує хронотропну відповідь на ізопроterenол, асоціюється з пригніченням симпатичної активності, відновленням функції β -адренорецепторів серця і поліпшенням барорефлексу [2]. Екзогенний МЕЛ знижує пульсовий індекс, середній АТ, швидкість поширення пульсової хвилі, рівень норадреналіну і симпатичний тонус [14].

Мелатонінергічні симпатолітичні ефекти МЕЛ підтверджені результатами низки досліджень. Зокрема, введення МЕЛ щурам зі спонтанною гіпертензією знижує рівень АТ і норадреналіну в сироватці крові [16].

МЕЛ при нейрогенній гіпертензії, індукованій кліпунням ниркової артерії в щурів, знижує АТ і покращує барорефлекторний контроль ЧСС, а також зменшує рівень реактивних форм кисню в ділянках довгастого мозку, що регулюють АТ [18]. Посилення імпульсації від барорецепторів пригнічує вазоконстрикторні симпатичні ефекти і стимулює вплив *n. vagus* на серце, розширення артеріол і вен, що призводить до зменшення хвилиного об'єму і зниження АТ. Крім того, показано, що МЕЛ послаблює ремоделювання серця і симпатичну гіперактивацію системи «мозок — серце» в постінфарктний період [19]. Вважається, що антигіпертензивний ефект МЕЛ може бути пов'язаний зі зниженням концентрації норадреналіну в плазмі крові, зменшенням β -адренорецепторів у серці й поліпшенням барорефлекторного контролю ЧСС [16].

Підвищена ЧСС часто пов'язана із зростанням тону СНС, що клінічно виявляється гіперкінетичним типом кровообігу з тахікардією, збільшенням серцевого викиду, підвищенням АТ і рівня норадреналіну в плазмі крові [20, 21]. Вважається, що екзогенний МЕЛ є перспективним кандидатом в лікуванні тахікардії у хворих з АГ [2, 22]. Плейотропна природа МЕЛ може визначати низку додаткових бажаних ефектів у хворих на АГ з підвищеною ЧСС [17]. По-перше, індоламін може бути корисним завдяки своїй здатності знижувати високий АТ сам по собі [23]. Результати низки експериментальних досліджень, зокрема проведених у спонтанно гіпертензивних щурів (*spontaneously hypertensive rats, SHR*) з генетично детермінованою АГ, блокадою конститутивної NO-синтази за допомогою метилового ефіру NG-нітро-L-аргініну (L-NAME), пінеалектомією, безперервним опроміненням світлом, метаболічним синдромом (МС), індукованим дієтою з високим вмістом фруктози, продемонстрували, що МЕЛ має антигіпертензивні ефекти [2]. По-друге, показано, що екзогенний МЕЛ сприяє зниженню АТ у пацієнтів з АГ [24]. Крім того, МЕЛ зменшує фіброзні зміни в лівому шлуночку і судинній стінці у хворих на АГ і, отже, захищає від ураження органів-мішеней [25]. Відомо, що блокада β -адренергічних рецепторів протидіє збільшенню ЧСС, однак не її патофізіологічним наслідкам [22]. Підвищена ЧСС, незалежно від зростання АТ, посилює швидкість поширення пульсової хвилі, що призводить до зростання жорсткості артерій та ендотеліальної дисфункції [2, 3]. Блокатори β -адренергічних рецепторів сприяють зниженню АТ за рахунок негативної інотропної дії, що супроводжується зменшенням серцевого викиду [26]. У той же час гіпотензивний ефект МЕЛ досягається переважно шляхом обмеження периферичної вазоконстрикції за рахунок послаблення оксидантного стресу, поліпшення функції ендотелію, зменшення вивільнення норадреналіну або через взаємодію з центральними чи периферичними МТ1 або МТ2 [27]. Сприятливі симпатолітичні й гіпотензивні ефекти МЕЛ при АГ потенціюються його позитивними метаболічними властивостями, що дозволяє використовувати екзогенний МЕЛ у хворих на АГ, схильних до метаболічних порушень, зокрема в пацієнтів з МС. Необхідно зауважити, що вживання лікарських засобів (ЛЗ) із групи

блокаторів β -адренергічних рецепторів унаслідок блокади β -1 адренергічних рецепторів знижує нічну секрецію МЕЛ, що призводить до побічних ефектів з боку ЦНС, пов'язаних з нічними жажіттями і дисомнією [28]. Отже, пацієнтам з АГ, які отримують препарати блокаторів β -адренергічних рецепторів, рекомендується вживати МЕЛ для уникнення дисомній [29].

У різних моделях експериментальної гіпертензії, у тому числі спричиненої постійним світлом і L-NAME, продемонстровано, що МЕЛ зменшує негативний вплив вільних радикалів [2, 3]. Пригнічення оксидантного стресу, імовірно, пов'язане з посиленням активності NO-синтази [24], зниженням концентрації ендотеліального фактора релаксації (*endothelium-derived relaxing factor, EDRF*) і зменшенням ригідності судинної стінки [17]. Отже, зниження АТ під впливом МЕЛ і його антиремоделюючий ефект можуть бути пов'язані з поліпшенням функції ендотелію.

Повідомляють, що в щурів зі стрес-індукованою гіпертензією спостерігається зменшення рівня МЕЛ у передньому відділі гіпоталамуса. Мікроін'єкція МЕЛ у цю ділянку знижувала АТ з одночасним підвищенням ГАМКергічної нейротрансмісії та зниженням глутаматергічної нейротрансмісії в RVLM, а блокада МТ1/МТ2 запобігала цьому ефекту [14]. Імовірно, що в той час, як дія МЕЛ на SCN може впливати на нічний рівень АТ, вплив МЕЛ на RVLM (найімовірніше, пов'язаний з посиленням ГАМКергічної нейротрансмісії) може пригнічувати симпатичний тонус і викликати загальне зниження АТ незалежно від світлого і темного добових періодів [14].

Відомо, що АТ і концентрація катехоламінів підвищуються під час активної фази дня і знижуються у фазі спокою [1, 6, 30]. Повідомляють, що підвищений рівень МЕЛ вночі може спричинити зниження швидкості поширення пульсової хвилі в аорті, а також АТ і ЧСС. Ці ефекти можуть бути пов'язані з МТ-опосередкованою прямою дією МЕЛ на стінку артерії [6]. Активність МТ1 сприяє вазоконстрикції, а МТ2 — вазодилатації, або модифікації вегетативної активності [31, 32]. Зокрема, активність МТ у PVN, імовірно, модифікує ЧСС шляхом пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та *area postrema*, контролю чутливості барорефлексу, зменшення симпатичної і стимуляції парасимпатичної активності [14].

Крім того, імовірно, що здатність МЕЛ запобігати метилюванню ендотеліальної NO-синтази зумовлює його судинорозширювальну дію [33]. МЕЛ також належить вирішальна роль в епігенетичній регуляції АТ у дорослих, яка програмується під час внутрішньоутробного і/або неонатального розвитку [6]. МЕЛ, на додаток до контролю добового ритму АТ, безпосередньо бере участь у регуляції зменшення показників АТ вночі [34].

Отже, ефекти МЕЛ у регуляції АТ можуть бути багатогранними. Зокрема, Н. Kim et al. (2021) досліджували вплив 2 мг МЕЛ пролонгованої дії протягом шести тижнів у 38 здорових жінок і спостерігали значне зниження систолічного АТ (САТ) [35]. Результати кількох досліджень продемонстрували сприятливий вплив МЕЛ при ССЗ, хронічній серцевій недостатності, АГ [31, 36].

У рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) ефект у першу чергу спостерігається у хворих з АГ [37], цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [38], МС [39], а також у пацієнтів з неврологічними порушеннями [40].

Вважають, що МЕЛ впливає на АТ різними фізіологічними шляхами, включно з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, виробленням NO та активністю СНС [6]. Зокрема, виявлено, що МЕЛ пригнічує вивільнення реніну й альдостерону, які є ключовими регуляторами АТ [41]. Крім того, антиоксидантні властивості МЕЛ можуть захистити клітини ендотелію судин, що ще більше посилює його потенційний антигіпертензивний ефект, сприяє поліпшенню контролю АТ [5].

Відомо, що МС є кластером факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД 2-го типу, зокрема абдомінального ожиріння, інсулінової резистентності, дисглікемії, дисліпопротеїнемії, АГ, а також протромботичних і прозапальних станів (щонайменше три з них) [42, 43].

Результати подвійно сліпого плацебо-контрольованого перехресного рандомізованого пілотного клінічного дослідження II фази продемонстрували, що вживання пацієнтами з МС 8 мг МЕЛ/добу протягом десяти тижнів сприяло помірній позитивній динаміці окремих компонентів МС, а саме САТ і діастолічного АТ (ДАТ), а також ліпідного профілю крові [39]. Висновки метааналізу об'єднаних результатів п'яти РКД (шість груп лікування) дозволили стверджувати, що МЕЛ сприяє значущому зниженню САТ (середня різниця, MD): $-3,43$ мм рт.ст., 95% довірчий інтервал (ДІ): від $-5,76$ до $-1,09$, $p = 0,004$) і ДАТ (середня різниця: $-3,33$ мм рт.ст., 95% ДІ: від $-4,57$ до $-2,08$, $p < 0,001$) [36].

Повідомляють, що позитивний вплив МЕЛ на показники САТ і ДАТ у хворих на ЦД 2-го типу і есенціальну гіпертензію виявився значущим у двох дозах — 3 і 5 мг [44]. Водночас продемонстровано, що вживання пацієнтами із ЦД 2-го типу 250 мг будь-якої з мелатонінових добавок (що містять натрію крохмальгліколят, стеарат магнію і 3 мг порошку чистого МЕЛ) на добу протягом восьми тижнів сприяє значущому зниженню середніх рівнів САТ, середнього АТ, пульсового тиску, ваги, індексу маси тіла (ІМТ), індексу абдомінального ожиріння (body adiposity index, BAI), окружності талії та стегон, індексу об'єму живота (abdominal volume index, AVI), індексу конусності (conicity index) і відношення талії до зросту (waist-to-height ratio, WHtR) ($p < 0,05$). Крім того, медіана змін САТ, середнього АТ, пульсового тиску, ваги, ІМТ, обхвату талії та стегон, BAI, AVI, індексу конусності виявилась значуще нижчою. Спостерігається значуще збільшення середніх рівнів і медіани змін індексу форми тіла (body shape index, ABSI) ($p < 0,001$). Отже, вживання МЕЛ може бути ефективним у контролі АТ, а саме САТ, середнього АТ і пульсового тиску, а також антропометричних показників (як предикторів ожиріння) у хворих на ЦД 2-го типу [45]. МЕЛ може забезпечувати кардіопротекцію в низьких фармакологічних дозах.

Пероральний МЕЛ є потенційним альтернативним методом лікування АГ, у тому числі пацієнтів з порушеним добовим профілем АТ, зокрема категорії night-peaker, однак бракує результатів якісних і релевантних

метааналізів. Е. Lee et al. (2022) провели систематичний огляд і метааналіз РКД, у які включались пацієнти з АГ, використовувались пероральні препарати МЕЛ як монотерапія і досліджувався вплив МЕЛ на АТ. До аналізу було включено чотири РКД, і лише одне РДК визнано таким, що мало низький ризик упередженості. Повідомляють, що тільки МЕЛ з контрольованим вивільненням, а не МЕЛ з негайним вивільненням сприяє зниженню показників САТ уві сні на $3,57$ мм рт.ст. (95% ДІ: від $-7,88$ до $0,73$; тест неоднорідності (heterogeneity test, P) = 0 %). МЕЛ з контрольованим вивільненням також знижував ДАТ під час сну і неспання, але ці відмінності не були статистично значущими. Крім того, ЛЗ покращував ефективність і загальну тривалість сну [32].

З клінічної точки зору мелатонін (CR-MEL, двофазна формула МЕЛ з контрольованим вивільненням) доцільно призначати пацієнтам категорії night-peaker, особливо хворим з низькою якістю сну. На противагу цьому МЕЛ швидкої дії (IR-MEL) або не має антигіпертензивного ефекту, або негативно впливає на показники АТ [46]. МЕЛ швидкої дії має короткий період напіввиведення, близько 45 хв, і, отже, не може забезпечити стійке зниження АТ [47]. У РКД зазвичай використовували дозування 2–10 мг CR-MEL, надфізіологічний рівень у сироватці крові очікується при дозуванні $> 0,5$ мг. Отже, нижчі дози є кращими через зменшення побічних ефектів [48].

Імовірно, що МЕЛ, завдяки особливостям взаємодії з MT1 і MT2, виявляє як вазоконстрикторні, так і вазодилатаційні властивості. Висловлено припущення, що нейрогормон у високих дозах за рахунок диференційованої активації MT1 і MT2 може парадоксальним чином викликати вазоконстрикцію [49]. Аналогічно спостерігається відсутність залежності «доза — відповідь» між МЕЛ і параметрами сну. Зокрема, вища доза МЕЛ менш ефективна для покращення сну, ніж 0,5 мг препарату [48]. Для досягнення цільових показників АТ часто потрібна комбінація антигіпертензивних ЛЗ, а їх взаємодія з МЕЛ вивчена недостатньо [32].

Більшість клінічних досліджень ефективності МЕЛ у різних галузях медицини показали дуже низьку токсичність МЕЛ у широкому діапазоні доз [50, 51]. Результати першої фази РКД за участю здорових добровольців з метою оцінки переносимості та фармакокінетики пероральних доз 20, 30, 50 і 100 мг МЕЛ не виявили жодних побічних ефектів, окрім легкої транзиторної сонливості без впливу на режим сну [50]. Отже, подальші клінічні дослідження з використанням МЕЛ у діапазоні доз від 50 до 100 мг/добу видаються обґрунтованими і виправданими [52–55]. Однак необхідно визначити пріоритети щодо популяцій, результатів і тривалості цих досліджень.

Висновки

МЕЛ може знижувати АТ за рахунок вазодилатації, прямого блокування Ca^{2+} -каналів і посилення продукції NO в ендотелії; антиоксидантних властивостей; пригнічення СНС, зменшення вироблення норадреналіну, а також активації парасимпатичної нервової системи. Нейрогормон здатний опосередковано покращувати

функцію ендотелію і знижувати активність адренергічної системи. МЕЛ може забезпечувати гіпотензивні ефекти шляхом стимуляції МТ у периферичних судинах і ЦНС. Крім того, МЕЛ є потенційним засобом для лікування пацієнтів з АГ, у тому числі категорії night-riscker. Оскільки ЛЗ зазвичай приймається перед сном, це може збільшити тривалість і якість сну і, отже, знизити АТ уві сні. Низька секреція ендогенного МЕЛ під час сну може бути пов'язана з підвищеними показниками АТ вночі та коморбідними ССЗ. Крім того, МЕЛ демонструє відмінний профіль безпечності. Однак результати лише декількох РКД свідчать про ефективність препаратів МЕЛ в лікуванні АГ. Отже, необхідні більш масштабні довгострокові РКД з більшою гетерогенністю хворих, визначенням біомаркерів і особливостей вживання препаратів МЕЛ.

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

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

Внесок авторів. Сергієнко О.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Сегін В.Б. — написання тексту, редагування; Кузнець В.О. — концепція, аналіз літератури, редагування; Сергієнко В.О. — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018 Dec 1;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
2. Simko F, Baka T, Krajcovicova K et al. Effect of melatonin on the renin-angiotensin-aldosterone system in l-NAME-induced hypertension. *Molecules*. 2018 Jan 29;23(2):265. doi: 10.3390/molecules23020265.
3. 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.
4. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016 Apr 15;594(8):2061-2073. doi: 10.1113/JP270538.
5. Ashour AM. The effect of melatonin supplement on high arterial blood pressure: An overview from Clinicaltrials.gov. *J Multidiscip Healthc*. 2024 Feb 2;17:517-520. doi: 10.2147/JMDH.S446521.
6. Abdolqader BK. Effect of endogenous melatonin hormone on cardiovascular system: A review of literature. *Ann Coll Med Mosul*. 2023 Jun;45(1):84-91. doi: 10.33899/mmed.2023.137511.1180.
7. Wang YQ, Jiang YJ, Zou MS, Liu J, Zhao HQ, Wang YH. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. *Behav Brain Res*. 2022 Feb 26;420:113724. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113724.

8. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*. 2017 Jun;33:4-16. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.003.
9. Campos LA, Baltatu OC, Senar S, Ghimouz R, Alefishat E, Cipolla-Neto J. Multiplatform-integrated identification of melatonin targets for a triad of psychosocial-sleep/circadian-cardiometabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 3;24(1):860. doi: 10.3390/ijms24010860.
10. Ishigaki S, Ohashi N, Isobe S, et al. Impaired endogenous nighttime melatonin secretion relates to intrarenal renin-angiotensin system activation and renal damage in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Dec;20(6):878-884. doi: 10.1007/s10157-015-1224-x.
11. 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.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
13. Huang QF, Yang WY, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring to diagnose and manage hypertension. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):254-264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591.
14. Sorokman T, Makarova O, Ostapchuk V. Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(2):100-103. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154>
15. Lumsden SC, Clarkson AN, Cakmak YO. Neuromodulation of the pineal gland via electrical stimulation of its sympathetic innervation pathway. *Front Neurosci*. 2020 Apr 2;14:264. doi: 10.3389/fnins.2020.00264.
16. Repova K, Baka T, Krajcovicova K, et al. Melatonin as a potential approach to anxiety treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 19;23(24):16187. doi: 10.3390/ijms232416187.
17. Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: a review. *J Pineal Res*. 2016 Sep;61(2):127-37. doi: 10.1111/jpi.12348.
18. Nishi EE, Almeida VR, Amaral FG, et al. Melatonin attenuates renal sympathetic overactivity and reactive oxygen species in the brain in neurogenic hypertension. *Hypertens Res*. 2019 Nov;42(11):1683-1691. doi: 10.1038/s41440-019-0301-z.
19. Jiao L, Wang Y, Zhang S, et al. Melatonin improves cardiac remodeling and brain-heart sympathetic hyperactivation aggravated by light disruption after myocardial infarction. *J Pineal Res*. 2022 Nov;73(4):e12829. doi: 10.1111/jpi.12829.
20. 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.
21. 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.
22. Martinez A, Lakkimsetti M, Maharjan S, et al. Beta-blockers and their current role in maternal and neonatal health: A narrative review of the literature. *Cureus*. 2023 Aug 24;15(8):e44043. doi: 10.7759/cureus.44043.

23. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, et al. Evidence for the benefits of melatonin in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 20;9:888319. doi: 10.3389/fcvm.2022.888319.
24. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the management of preeclampsia: A review. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Mar 3;10(3):376. doi: 10.3390/antiox10030376.
25. Reiter RJ, Sharma R, Chuffa LGA, 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.
26. Di Santo P, Mathew R, Jung RG, et al; CAPITAL DOREMI investigators. Impact of baseline beta-blocker use on inotrope response and clinical outcomes in cardiogenic shock: a subgroup analysis of the DOREMI trial. *Crit Care*. 2021 Aug 10;25(1):289. doi: 10.1186/s13054-021-03706-2.
27. Hoseini SG, Heshmat-Gahdarijani K, Khosrawi S, et al. Melatonin supplementation improves N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Results from MeHR trial, a randomized clinical trial. *Clin Cardiol*. 2022 Apr;45(4):417-426. doi: 10.1002/clc.23796.
28. Anghel L, Baroiu L, Popazu CR, et al. Benefits and adverse events of melatonin use in the elderly (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Mar;23(3):219. doi: 10.3892/etm.2022.11142.
29. Xie Z, Chen F, Li WA, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*. 2017 Jun;39(6):559-565. doi: 10.1080/01616412.2017.1315864.
30. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. 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.
31. Ozkalayci F, Kocabas U, Altun BU, Pandi-Perumal S, Altun A. Relationship between melatonin and cardiovascular disease. *Cureus*. 2021 Jan 27;13(1):e12935. doi: 10.7759/cureus.12935.
32. Lee EK, Poon P, Yu CP, Lee VW, Chung VC, Wong SY. Controlled-release oral melatonin supplementation for hypertension and nocturnal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 May;24(5):529-535. doi: 10.1111/jch.14482.
33. Rexhaj E, Pireva A, Paoloni-Giacobino A, et al. Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Oct;309(7):H1151-H1156. doi: 10.1152/ajpheart.00621.2014.
34. Cvikova D, Sutovska H, Babarikova K, Molcan L. Hypotensive effects of melatonin in rats: Focus on the model, measurement, application, and main mechanisms. *Hypertens Res*. 2022 Dec;45(12):1929-1944. doi: 10.1038/s41440-022-01031-x.
35. Kim H, Jung HR, Kim JB, Kim DJ. Autonomic dysfunction in sleep disorders: from neurobiological basis to potential therapeutic approaches. *J Clin Neurol*. 2022 Mar;18(2):140-151. doi: 10.3988/jcn.2022.18.2.140.
36. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, Pourmasoumi M, Ghavami A, Kafeshani M. Effects of melatonin supplementation on blood pressure: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res*. 2019 Mar;51(3):157-164. doi: 10.1055/a-0841-6638.
37. Amstrup AK, Rejnmark L. Effects of melatonin on blood pressure, arterial stiffness and quality of life in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2024 May;81:103026. doi: 10.1016/j.ctim.2024.103026.
38. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):191-196. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.004.
39. Goyal A, Terry PD, Superak HM, et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Nov 18;6:124. doi: 10.1186/1758-5996-6-124.
40. Agahi M, Akasheh N, Ahmadvand A, Akbari H, Izadpanah F. Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: A double blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jan-Mar;12(1):9-15. doi: 10.1016/j.dsx.2017.08.004.
41. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Aug;45(8):755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
42. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016 May;78(4):465-473. doi: 10.1097/PSY.0000000000000297.
43. 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.
44. Moždžan M, Moždžan M, Chalubiński M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci*. 2014 Aug 29;10(4):669-75. doi: 10.5114/aoms.2014.44858.
45. Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H, Moradi F, Moradi Poode B, Amiri P. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2021 Mar 25;22(1):231. doi: 10.1186/s13063-021-05174-z.
46. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Apr 8;12:30. doi: 10.1186/s13098-020-00537-z.
47. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Aug;71(8):901-9. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4.
48. Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging*. 2014 Jun;31(6):441-51. doi: 10.1007/s40266-014-0178-0.
49. Rahbari-Oskoui FF, Abramson JL, Bruckman AM, et al. Nighttime administration of high-dose, sustained-release melatonin does not decrease nocturnal blood pressure in African-American patients: Results from a preliminary randomized, crossover trial. *Complement Ther Med*. 2019 Apr;43:157-164. doi: 10.1016/j.ctim.2019.01.026.
50. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Mar;22(2):122-132. doi: 10.1177/1074248416660622.
51. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):205-216. doi: 10.1007/s00415-020-10381-w.
52. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;83(1):163-171. doi: 10.1111/bcp.12902.

53. Akbari M, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, et al. The effects of melatonin supplementation on blood pressure in patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2019 Mar;33(3):202-209. doi: 10.1038/s41371-019-0166-2.

54. Kara H, Kara A. Melatonin in cardiovascular diseases. In: Gelen V, Şengül E, Kükiirt A, editors. *Melatonin — recent updates*. London, UK: IntechOpen; 2022. pp. 74-105. doi: 10.5772/intechopen.100989.

55. Serhiyenko V, Sehin V, Hotsko M, Serhiyenko L, Serhiyenko O. Metabolic syndrome, dyssomnia, and melatonin. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(2):133-142. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1375>.

Отримано/Received 09.02.2024

Рецензовано/Revised 22.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Olexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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>
Vitaliy Kuznets, Graduate Student, Department of Public Health and Healthcare Management, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: soc_medicine@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0002-5849-3023>

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: serhiyenvov@gmail.com; fax: +380 (32) 276-94-96; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

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).

Author's contribution. O.O. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing; V.B. Sehin — writing the text, editing; V.O. Kuznets — concept, literature analysis, editing; V.O. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

O.O. Serhiyenko¹, V.B. Sehin¹, V.O. Kuznets², V.O. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Melatonin and blood pressure: a narrative review

Abstract. Melatonin has several impacts on the cardiovascular system, including the potential to reduce blood pressure in addition to its role in regulating sleep. It has the ability to decrease adrenergic system activity and indirectly enhance endothelial function. Melatonin can provide antihypertensive effects by stimulating own receptors in the central nervous system and peripheral arteries. In addition, melatonin is a potential treatment for patients with hypertension, including the "night-peaker" category. However, the results of only a few randomized trials suggest that melatonin supplements are effective in the treatment of hypertension. Melatonin can lower blood pressure due to vasodilatation, direct blocking of Ca²⁺ channels and increased production of nitric oxide in the endothelium; antioxidant properties; suppression of the sympathetic nervous system, reduction of norepinephrine production, as well as activation of the parasympathetic nervous system. Because the drug is usually taken at bedtime, it may increase the duration and quality of sleep and therefore lower blood pressure

during sleep. Low endogenous melatonin secretion during sleep may be associated with elevated nocturnal blood pressure and comorbid cardiovascular diseases. In addition, melatonin exhibits an excellent safety profile. Consequently, larger-scale, longer-term studies with higher patient heterogeneity, biomarker identification, and idiosyncrasies related to melatonin use are required. The aim of this narrative review is to analyze the peculiarities of the mechanisms of action, as well as the effect of exogenous melatonin on blood pressure parameters in the experiment and clinic. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including the MEDLINE databases. The key words used were "melatonin," "blood pressure", "hypertension", "obesity", "metabolic syndrome". We manually searched the bibliography of publications to find study results that the online search did not yield.

Keywords: melatonin; blood pressure; hypertension; obesity; metabolic syndrome; literature review

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.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



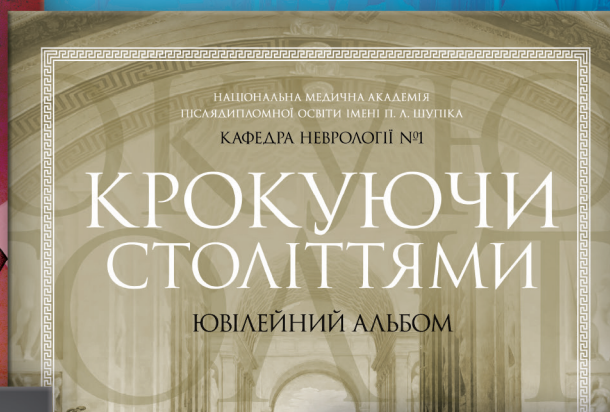
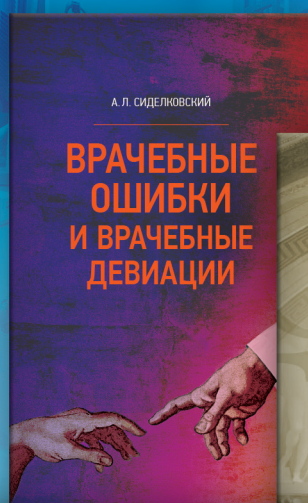
AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ