

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



L-ТИРОКСИН Левотироксину натрію 50/75/100/125/150 мкг БЕРЛІН-ХЕМІ



Новий
склад^{1-4*}

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

- Оригінальний препарат⁵
- Висока стабільність у будь-якому кліматі⁵
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів^{1-4, 6, 7}
- Без компонентів тваринного походження¹⁻⁴
- Таблетку можна розділити на рівні дози¹⁻⁴

Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Скорочена інформація про лікарські засоби L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 і № UA/8133/01/01, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05

Діючі речовини: 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії - для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкреатит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05. 5. Патент Європейського патентного відомства № EP3576795A1 на пероральний тиреоїдний терапевтичний засіб, термін дії до 02 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: <https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en>. 6. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений Наказом МОЗ № 426 від 26.08.2005 зі змінами. Доступний за посиланням <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#n340>. 7. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). Доступний за посиланням: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>

* Зміна складу таблеток в частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
UA-Thy-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 21.01.2025.



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

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

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 21, № 4, 2025

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 21, № 4, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

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 19.06.2025 р., протокол № 10

Регістрація: 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. 14,18

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-148.

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»

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 (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)

Бондаренко В.О.

(Харків, Україна)

Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)

Власенко М.В.

(Вінниця, Україна)

Геруш І.В. (Чернівці, Україна)

Гончарова О.А.

(Харків, Україна)

Караченцев Ю.І.

(Харків, Україна)

Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)

Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)

Коваль С.М. (Харків, Україна)

Комісаренко Ю.І.

(Київ, Україна)

Кравченко В.І. (Київ, Україна)

Кравчун Н.О. (Харків, Україна)

Лучицький Є.В. (Київ, Україна)

Маньковський Б.М.

(Київ, Україна)

Місюра К.В. (Харків, Україна)

Мітченко О.І. (Київ, Україна)

Паламарчук В.О.

(Київ, Україна)

Пасечко Н.В.

(Тернопіль, Україна)

Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)

Резніков О.Г. (Київ, Україна)

Сергієнко О.О. (Львів, Україна)

Скрипник Н.В.

(Івано-Франківськ, Україна)

Соколова Л.К. (Київ, Україна)

Тронько М.Д. (Київ, Україна)

Урбанович А.М. (Львів, Україна)

Prof. Alekna Vidmantas

(Вільнюс, Литва)

Prof. Bednarczuk Tomasz

(Варшава, Польща)

Prof. Brenta Gabriela

(Буенос Айрес, Аргентина)

Prof. Czupryniak Leszek

(Варшава, Польща)

Prof. Holick Michael

(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas Mário Rui G.

(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota Maria F.A.

(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas Nikolaos

(Александруполіс, Греція)

As. Prof. Radzevičienė Lina

(Каунас, Литва)

Prof. Standl Eberhard

(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč Ivan

(Кошице, Словаччина)

Prof. Yki-Järvinen Hannele

(Гельсінкі, Фінляндія)

Prof. Zimmet Paul

(Мельбурн, Австралія)

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, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 21, № 4, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Co-founders:

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

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations
on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.
Order of the MES from 21.02.2024 № 220*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-
tution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine" (19.06.2025, Protocol № 10)*

*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 14,18

Circulation 3000. Order 2025-iej-148.

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. Bednarczuk T.

(Warsaw, Poland)

Prof. Brenta G.

(Buenos Aires, Argentina)

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. Standler 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, 2025
© Zaslavsky O. Yu., 2025

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	6	Appeal of editor-in-chief	6
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Передова стаття

Leading Article

Щубелка Х., Волфсбергер В.В., Олексик О., Свердлюк І., Качур М., Тинта С., Шеверя С., Гасинець Я., Паньків В., Мірутенко В., Гукливська А., Соколова Л., Булдигіна Ю., Савчук Н., Галецька А., Хижняк О., Ніколаєв Р., Куруца О., Урбанович А., Ланюш Ф., Суслик Г., Марусин О., Мальяр К., Анісімова О., Чукмасова М., Чайка Г., Величко В., Непорада В., Пенчо Г., Турова Л., Комісаренко Ю., Кобиляк Н., Ільків Є., Суворова Д., Бобрик М., Прудіус П., Семенюк І., Шкарівська С., Тромпінська І., Глоба Є., Пасечко Н., Крицький Т., Грачова М., Бондарець І., Савчук Ю., Маньковський Б., Саєнко Я., Левадська А., Пашиковська Н., Царик І., Шаєнко З., Кульчицька В., Могильницька Л., Олексик Т.К. Ініціатива «Геноміка діабету 1-го типу в Україні»	8	K. Shchubelka, Walter W. Wolfsberger, O. Oleksyk, I. Sverdliuk, M. Kachur, S. Tynta, S. Sheveria, Y. Hasynets, V. Pankiv, V. Mirutenko, A. Huklyvska, L. Sokolova, Y. Buldyhina, N. Savchuk, A. Galetska, O. Khyzhnyak, R. Nikolaev, O. Kurutsa, A. Urbanovych, F. Laniush, H. Suslyk, O. Marusyn, K. Malyar, O. Anisimova, M. Chukmasova, G. Chayka, V. Velychko, V. Neporada, H. Pencho, L. Turova, Yu. Komisarenko, N. Kobyljak, Ye. Ilkiv, D. Suvorova, M. Bobryk, P. Prudius, I. Semeniuk, S. Shkarivska, I. Trompinski, E. Globa, N. Pasyechko, T. Krytskyy, T.M. Hrachova, I. Bondarets, Yu. Savchuk, B. Mankovsky, Ya. Saienko, A. Levadska, N. Pashkovska, I. Tsaryk, Z. Shaienko, V. Kulchytska, L. Mohylnytska, T.K. Oleksyk Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine Initiative	8
Жердьова Н.М., Степура О.А., Богославець В.В., Калмикова А.Д., Костіцька І.О. Мозковий нейротрофічний фактор — інноваційний терапевтичний вектор у лікуванні та профілактиці розвитку кардіальної автономної нейропатії	17	N.M. Zherdova, O.A. Stepura, V.V. Bohoslavets, A.D. Kalmykova, I.O. Kostitska Brain-derived neurotrophic factor — an innovative therapeutic vector in the treatment and prevention of cardiac autonomic neuropathy	17

Оригінальні дослідження

Original Researches

Малачинська М.Й. Вегетативна нервова система у вагітних жінок в умовах воєнного стану: вплив вимушеного переселення та стресу на функціонування автономної регуляції	24	M.Y. Malachynska Autonomic nervous system in pregnant women under martial law: the impact of forced relocation and stress on the functioning of autonomous regulation	24
Урбанович А.М., Сідельник Н.Я. Роль метформіну у лікуванні жінок із метаболічними порушеннями	33	A.M. Urbanovych, N.Ya. Sidelnik The role of metformin in the treatment of women with metabolic disorders	33
Скиба В.В., Іванько О.В., Плюта І.І. Прогностична цінність показників вираженості депресії щодо визначення клінічного результату рукавної резекції шлунка в пацієнтів з ожирінням	39	V.V. Skyba, O.V. Ivanko, I.I. Pliuta Prognostic value of depression severity indicators for determining clinical outcomes of sleeve gastrectomy in patients with obesity	39
Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б., Тронько М.Д. Рівень трансформуючого фактора росту бета 1 у диференційованих пухлинах щитоподібної залози, метастазах та плазмі крові	45	N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun, I.I. Komisarenko, B.B. Guda, M.D. Tronko Transforming growth factor beta 1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma	45

<i>Fidel Krasniqi, Afrim Zeqiraj, Dafina Zeqiraj</i> Нутритивна терапія пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, стеатозом печінки та метаболічними розладами	49
<i>Радецька Л.В., Хомицька А.І., Крицький Т.І., Чукур О.О., Боб А.О., Пасечко Н.В., Ярема Н.І., Наумова Л.В.</i> Інноваційні підходи до менеджменту пацієнтів із синдромом обструктивного апноє-гіпноє сну, ожирінням та артеріальною гіпертензією	55
<i>Сергієнко В.О.</i> Діабетичний дистрес, хронічне запалення низької інтенсивності і кардіальна автономна нейропатія у внутрішньо переміщених осіб (огляд літератури і власні спостереження)	62
<i>Мишук В.Г., Козінчук Г.В., Венгрович О.З., Шаламай У.П., Салижін Т.І.</i> Рівень вазоактивного інтестинального поліпептиду у хворих на гіпотиреоз із порушенням функції кишечника та його зв'язок із показниками вісцеральної гіперчутливості	76
<i>Дунаєва І.П.</i> Предиктори змін біомаркерів у патогенезі кардіометаболічних фенотипів при поєднанні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та ожиріння	82
<i>Марчук Ю.Ф., Вівсянник В.В., Алексєєва І.І., Андрійчук Д.Р.</i> Терапевтичний потенціал тіоктової (альфа-ліпоєвої) кислоти в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки	90
<i>Бойко В.В., Крицак В.В., Сочнева А.Л., Ткаченко В.В.</i> Респіраторна підтримка при хірургічному лікуванні рубцевих стенозів трахеї на тлі тиреоїдної патології	94
<i>Duha T. Al-Taie, Muneera M. Adlan</i> Оцінка рівнів іризину та ліпідного профілю в чоловіків з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу	99
<i>Коноваленко Л.В., Літус В.І., Комісаренко Ю.І., Літус О.І.</i> Перехресний синдром atopічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту: метаболічні аспекти	104
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Васюк В.Л., Маслянко В.А., Коваль С.М.</i> Предиктори діабетичного дистресу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	109

Огляд

<i>Смеляков К.С., Лурін І.А., Місюра К.В., Чуприна А.С., Тищенко Т.В., Долганенко О.Д., Репіхов В.М.</i> Автоматизоване управління цукровим діабетом: дистанційний моніторинг та прогнозування здоров'я	114
--	-----

<i>Fidel Krasniqi, Afrim Zeqiraj, Dafina Zeqiraj</i> Nutritional treatment in patients with cardiovascular diseases, hepatic steatosis and metabolic disorders	49
<i>L.V. Radetska, A.I. Khomitska, T.I. Krytskyy, O.O. Chukur, A.O. Bob, N.V. Pasiechko, N.I. Yarema, L.V. Naumova</i> Innovative approaches to the management of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, obesity and hypertension	55
<i>V.A. Serhiyenko</i> Diabetic distress, low-grade chronic inflammation, and cardiac autonomic neuropathy in internally displaced people (literature review and own observations)	62
<i>V.H. Mishchuk, H.V. Kozinchuk, O.Z. Venhrovych, U.P. Shalamai, T.I. Salyzhyn</i> The level of vasoactive intestinal polypeptide in patients with hypothyroidism and impaired intestinal function, and its association with markers of visceral hypersensitivity	76
<i>I.P. Dunaieva</i> Predictors of biomarker changes in the pathogenesis of cardiometabolic phenotypes in combined arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity	82
<i>Yu.F. Marchuk, V.V. Vivsianyyk, I.I. Alieksieieva, D.R. Andriychuk</i> Therapeutic potential of thioctic (alpha-lipoic) acid in patients with diabetes mellitus type 2 and metabolic associated fatty liver disease	90
<i>V.V. Boyko, V.V. Kritsak, A.L. Sochnieva, V.V. Tkachenko</i> Respiratory support during the surgical treatment of tracheal scar stenosis in patients with thyroid pathology	94
<i>Duha T. Al-Taie, Muneera M. Adlan</i> Evaluation of irisin levels and lipid profiles in obese men with type 2 diabetes mellitus	99
<i>L.V. Konovalenko, V.I. Litus, Yu.I. Komisarenko, O.I. Litus</i> Overlap syndrome of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis: metabolic patterns	104
<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko, V.L. Vasiuk, V.A. Maslyanko, S.M. Koval</i> Predictors of diabetes distress in patients with type 2 diabetes mellitus	109

Review

<i>K.S. Smelyakov, I.A. Lurin, K.V. Misiura, A.S. Chupryna, T.V. Tyzhnenko, O.D. Dolhanenko, V.M. Repikhov</i> Smart diabetes management: remote monitoring and predictive health insights	114
---	-----

Шановні читачі!



У журналі *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (2025) William C. Knowler та його колеги повідомили про результати приблизно 21-річного спостереження за Програмою профілактики діабету США (DPP) та пов'язаним з нею подальшим дослідженням — дослідженням результатів DPP (DPPoS).

Автори виявили, що участь у групі осіб лише з корекцією способу життя або в групі з призначенням метформіну призвела до довгострокового, стійкого зниження захворюваності на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) порівняно з групою плацебо (коефіцієнт ризику 0,76 [95% ДІ від 0,68 до 0,85], різниця показників $-1,59$

випадку [95% ДІ від $-2,25$ до $-0,93$] на 100 людино-років у групі корекції способу життя; та 0,83 [від 0,74 до 0,93] і $-1,17$ [від $-1,85$ до $-0,49$] у групі метформіну), а також до збільшення тривалості життя без ЦД2 (медіана затримки діагностики 3,5 року в групі втручання у спосіб життя та 2,5 року у групі метформіну порівняно з групою плацебо).

Поліпшення спостерігалися у всіх підгрупах досліджуваної популяції, хоча ефекти були вираженішими в певних субпопуляціях (наприклад, корекція стилю життя була ефективнішою стосовно зниження рівня захворюваності на ЦД2 серед людей з вищим початко-

вим рівнем глюкози натще або глікованого гемоглобіну; ефекти метформіну були більшими в осіб молодшого віку; корекція способу життя призвела до зростання часу життя без ЦД2 у старших людей). Отримані результати вказують на те, що втручання на стадії предіабету може мати довгостроковий ефект, і доповнюють доказову базу стосовно стійкого поліпшення стану здоров'я завдяки здійсненню профілактики ЦД2 через десятиліття після участі в інтервенційних дослідженнях.

З огляду на велику та зростаючу кількість людей з ризиком розвитку ЦД2 в усьому світі існує нагальна потреба в ефективному впровадженні та поширенні перевірених програм профілактики діабету. Однак, попри цей факт і переконливі докази користі програм профілактики ЦД2 для здоров'я, все ще існує клінічна інерція щодо залучення людей з предіабетом до корекції способу життя з метою профілактики хвороби. Крім того, використання метформіну для корекції дисглікемії поза межами лікування ЦД2 недостатнє.

Необхідне глибше та повніше розуміння перешкод та чинників, які сприяють впровадженню програм профілактики ЦД2, включно зі змінами способу життя та фармацевтичними препаратами, як-от метформін і новіші препарати на кшталт агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

Вітання читачам з мису Нордкап — крайньої північної точки континентальної Європи, одного з унікальних куточків нашої планети!

Автомобілем до Гданська, далі 3 години літаком до Тромсе, ще літаком місцевих авіаліній до містечка Хоннінгсвог і попутним транспортом до Норкапу, щоб дістатися до 71-ї широти, де зустрічаються холодні води Атлантичного та Північного Льодовитого океанів, а різнокольорові хмари ніби з'єднані з морською безоднею. І вийшло!

Важко описати цей неймовірний заполярний світ, красу й магію північної природи, кристально чистого моря, вируючих водоспадів, величних скель, древніх

льодовиків. Ці місця змінюють уявлення людини про природу та її красу. У льодовиках, горах і водоспадах відчувається велична неприборкана сила, яка їх створила, а фіорди, полярне сонце й безкраї гірські схили наповнюють душу спокоєм і гармонією. Тут повітря просякнуте особливою атмосферою древніх саг, духом вікінгів і легендами про тролів, а час плине за своїми законами.

Дорогою до мису норвежці спорудили гігантський підводний тунель глибиною 200 метрів. Сам мис позначений стилізованою земною кулею з металу. На оглядовому майданчику встановлено макет земної кулі — символ єднання всіх країн і народів. Це справді край світу, величезна скеля, адже одна з цікавинок мису полягає у тому, що земля тут буквально закінчується та обривається з висоти 307 метрів прямо у море. Свою назву мис отримав у 1553 році під час Північного походу англійського мореплавця Річарда Ченслера.

Норвегія — країна для справжніх романтиків, яким не потрібні піщані пляжі та популярні туристичні розваги. Однак ця країна щорічно приваблює мільйони спраглих до краси людей, сюди варто їхати за умиротворенням, внутрішньою гармонією та вмінням цінувати ті природні скарби, якими так щедро ділиться з нами планета.

Жодна мрія не здійснюється без зусиль, мрія — це Полярна зірка, яка завжди вказує напрямок руху, але як до неї дістатися — вирішувати тільки самому. Нова країна — це нові враження, нові емоції, нові знання, нова частинка в пазлі розуміння нашої планети, розуміння себе.

Бажаю вам, шановні читачі, жити так, щоб мрії, хай навіть найнеймовірніші, обов'язково здійснювалися. Треба лише захотіти, зруйнувати стереотипи і зробити.

**Головний редактор, професор
Володимир Іванович Паньків ■**

K. Shchubelka^{1,2}, Walter W. Wolfsberger², O. Oleksyk³, I. Sverdliuk³, M. Kachur³, S. Tynta³, S. Sheveria³, Y. Hasynets¹, V. Pankiv⁴, V. Mirutenko¹, A. Huklyvska¹, L. Sokolova⁵, Y. Buldyhina⁵, N. Savchuk⁵, A. Galetska⁵, O. Khyzhnyak⁶, R. Nikolaev⁶, O. Kurutsa¹, A. Urbanovych⁷, F. Laniush⁷, H. Suslyk⁷, O. Marusyn⁸, K. Malyar⁹, O. Anisimova⁹, M. Chukmasova⁹, G. Chayka⁹, V. Velychko¹⁰, V. Neporada¹⁰, H. Pencho¹⁰, L. Turova¹¹, Yu. Komisarenko¹¹, N. Kobylak¹¹, Ye. Ilkiv¹¹, D. Suvorova¹¹, M. Bobryk¹¹, P. Prudius¹², I. Semeniuk¹², S. Shkarivska¹², I. Trompynska¹², E. Globa⁴, N. Pasyechko¹⁴, T. Krytskyy¹⁴, T.M. Hrachova¹⁵, I. Bondarets¹⁶, Yu. Savchuk¹⁶, B. Mankovsky¹³, Ya. Saienko¹³, A. Levadska¹⁷, N. Pashkovska¹⁸, I. Tsaryk¹⁸, Z. Shaienko¹⁹, V. Kulchytska²⁰, L. Mohylnytska²¹, T.K. Oleksyk^{1,2}

Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine Initiative

Abstract. Type 1 diabetes (T1D) is a complex autoimmune disorder with a strong genetic component. While genome-wide association studies have identified over 90 loci associated with T1D, the contribution of rare, coding, and population-specific variants remains poorly explored. A new international collaborative effort, based in Ukraine in partnership with Uzhhorod National University and coordinated with Oakland University, was launched to enrol 20,000 individuals (10,000 clinically confirmed T1D cases and 10,000 ethnically/geographically matched controls) from Ukraine and neighbouring Poland, generate high-coverage whole-exome sequences (WES) and genome-wide genotypes, and create an open, GDPR-compliant data resource. Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine initiative established a nationwide network of endocrinologists linked to a –80 °C biobank and REDCap phenotyping platform at Uzhhorod National University (Uzhhorod, Ukraine). Peripheral-blood DNA is extracted locally; WES (Illumina NovaSeq X, Twist capture) and array genotyping are performed at the Regeneron Genetics Center (NY, USA), with joint calling and quality control on the HPC cluster (Oakland University, MI, USA). Despite wartime logistical constraints, more than 12,000 volunteer participants were recruited across Ukraine, and high-quality exome and genotype data were generated for 10,000 samples for a case-control genome-wide association study. Association testing is underway to confirm the known and identify several new Eastern-European-specific coding variants; re-analysis of exomes also enabled molecular re-diagnosis of monogenic diabetes in multiple families. A de-identified web portal

¹ Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

² Oakland University, Rochester, MI, USA

³ Zakarpattia Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine

⁴ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵ V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

⁶ V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

⁷ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

⁸ Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁹ Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

¹⁰ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

¹¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

¹² Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

¹³ D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

¹⁴ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

¹⁵ Municipal Non-Commercial Enterprise of the Mykolaiv City Council "City Hospital 1", Mykolaiv, Ukraine

¹⁶ Cherkasy Regional Hospital, Cherkasy, Ukraine

¹⁷ Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

¹⁸ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

¹⁹ Poltava Regional Hospital, Poltava, Ukraine

²⁰ Municipal Non-Commercial Enterprise "Ternopil City Emergency Hospital", Ternopil, Ukraine

²¹ Khmelnytskyi Regional Hospital, Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

(genes.uzhnu.edu.ua) and mirror deposition in the European Nucleotide Archive provide tiered access to raw and summary data. Pilot long-read HLA sequencing, stool metagenomics, and whole-blood RNA-seq are underway to extend the resource and enable future collaborations. The project has demonstrated the feasibility of large-scale genomics in a resource-constrained setting impacted by the ongoing war and delivers the first substantial T1D variant catalogue from Eastern Europe and will scale to 20,000 participants and multi-omics integration, is poised to refine genetic risk prediction, illuminate novel disease pathways, and strengthen precision-medicine infrastructure in the region.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; whole exome sequencing; whole genome genotyping; association tests; genome-wide association studies; Ukraine

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is caused by autoimmune destruction of pancreatic beta cells, leading to an absolute insulin deficiency and lifelong dependence on exogenous insulin [2]. Although it accounts for only 5–10 % of all diabetes cases, the incidence of T1D is increasing globally by approximately 3 % per year with pronounced geographic and ethnic variation [13]. In the United States alone, the number of individuals affected by T1D is projected to triple by 2050 [10]. In Europe, T1D incidence is increasing as well, with rates doubling from 1994 to 2022 [20]. This upward trend is observed across most European countries, with Northern Europe (e.g., Finland, Sweden) exhibiting the highest incidence rates. In the eastern part of Europe, there has been a gradual annual increase in the prevalence and incidence of diabetes mellitus, including T1D, over the past two decades (2002–2021). However, specific incidence rates for T1D for countries like Ukraine and Poland are less well-documented, highlighting the need for comprehensive studies [4, 12].

The overall heritability of T1D is estimated at approximately 50 %, with about half of this genetic risk attributed to the HLA region [17]. Significant advances have been made through affected sib-pair (ASP) and case-control studies, followed by genome-wide association studies (GWAS), which have identified over 90 loci contributing to the risk of T1D, mostly common non-coding variants with modest effects [3]. GWAS has traditionally focused on common single-nucleotide polymorphisms (SNPs). Expanded studies using whole-exome sequencing (WES) or whole-genome sequencing (WGS) alongside GWAS approaches can reveal rare or structural variants not captured by SNP arrays [11]. More GWAS can uncover additional loci, especially those with smaller effects or rare variants, which collectively contribute significantly to disease risk. New GWAS, especially when coupled with functional genomic data (e.g., transcriptomics, epigenomics), can help identify causative genes and functional pathways, moving from statistical associations to biological mechanisms. Finally, most of the studies have predominantly involved populations with predominantly Western European ancestries, limiting the generalizability of these findings across diverse [18]. Expanding GWAS to include geographically underrepresented populations and integrating them with multi-omics approaches is essential for capturing the full spectrum of genetic risk and advancing precision medicine in type 1 diabetes.

Central and Eastern Europe has been poorly represented by the genome-wide studies, due to the economic and political factors [16]. However, regional genetic structure and historical demography may influence disease susceptibility and variant frequencies differently than in Western populations and provide new clues to the discovery of common

risk and protective alleles that may exist at lower frequencies elsewhere [5, 8]. This was the main justification for a collaborative project between the researchers at Uzhhorod National University (Ukraine) and Oakland University (USA), supported by funding from The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, to initiate a large-scale genome-wide association (GWAS) study to evaluate heritable causes of T1D in the residents of Ukraine.

To support this effort, the Genomics of T1D in Ukraine Consortium was established to coordinate the ethical and technical aspects of this study, including collection, storage, extraction, whole-exome sequencing, and bioinformatic analysis of the samples. Now in its second phase, the project has already gathered over 11,500 samples and sequenced 10,000 exomes from patients and healthy volunteers in Ukraine, employing a network across the entire country (Fig. 1). The ongoing phase will expand the cohort to 20,000 participants across Ukraine and Poland and establish a global open-access data platform for the research community. Currently, this is the largest T1D study in Europe and among the largest in the world [7, 21, 22].

Project description

Ukraine is uniquely positioned to contribute to global T1D research. Despite a low national incidence of T1D (0.5–1 million/year), also, despite the war, the country maintains a robust, digital insulin registry that supports efficient patient identification and follow-up. Genetic diversity across the region including Ukrainian, Polish, Belarusian, Romanian, Hungarian, German, Roma, Russian, Greek, and Crimean Tartar offers a rich substrate for the discovery of novel, population-specific risk alleles [15, 16]. To capture this diversity, during Phase I of the project, an extensive collaborative network of scientists and physicians was established across Ukraine, with collection centres in nearly every government-controlled administrative region (Fig. 1).

A Memorandum of Understanding (MOU) between Oakland University (OU) and Uzhhorod National University (UzhNU) ensured collaboration without additional financial obligations. Additional MOUs have been signed between each of the participating institutions and clinics and OU. The study was conducted with approval from Institutional Review Boards (IRBs) at both institutions. Each participant underwent a standardized screening process, including informed consent for data sharing and future studies. Physicians collected medical and family histories, and clinical visits included residual C-peptide testing to improve T1D classification.

All participants attended a screening visit during which the study aims were explained and written informed consent was obtained in accordance with the EU General Data

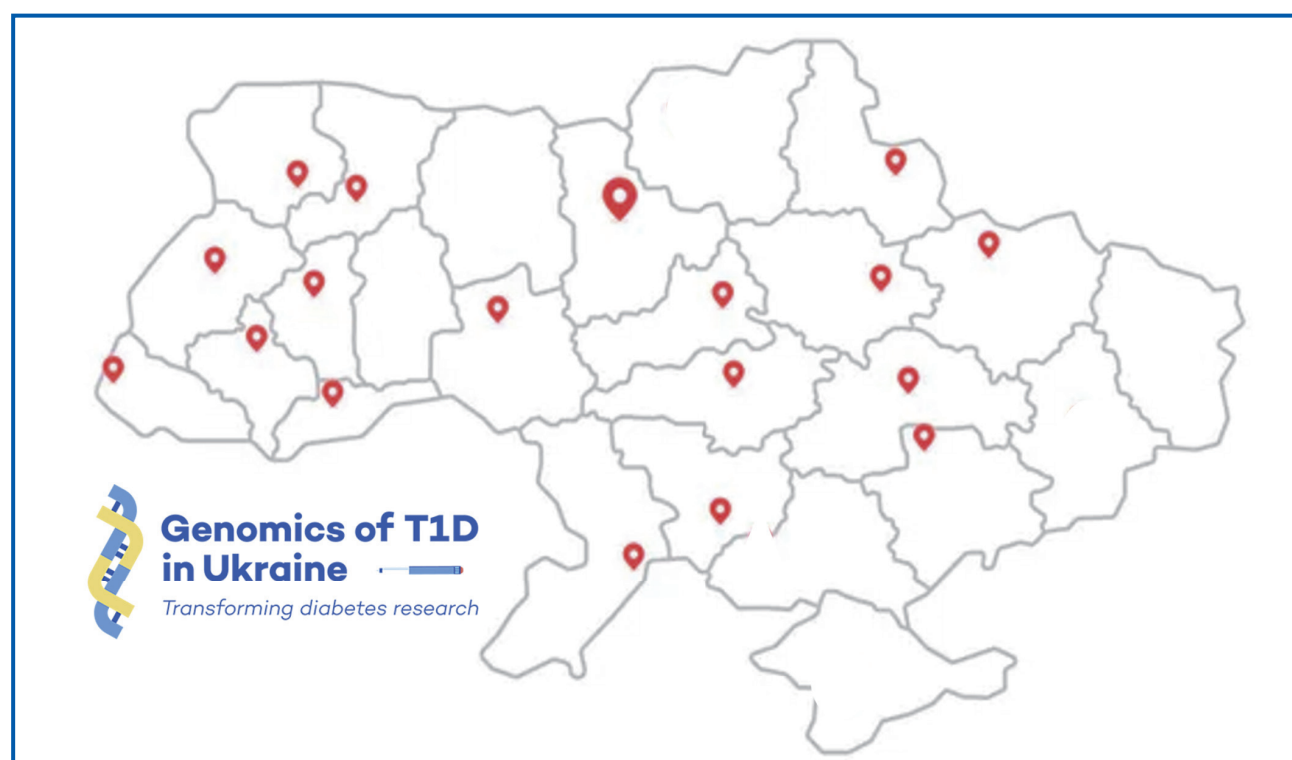


Figure 1. Distribution of the major collection centres participating in the Genomics of T1D in Ukraine Consortium

Protection Regulation (GDPR) [19] and the NIH Genomic Data Sharing Policy, with consent documents registered at the NIH [14]. The protocol, including permission for re-contact, indefinite banking of an immortalised lymphoblastoid cell line, and worldwide open-access release of de-identified genomic and limited phenotypic data, was approved by the Institutional Review Boards of UzhNU and Oakland University. Medical and family-history variables were captured electronically with the REDCap platform [9]. Participants (or parents/guardians for minors) then donated peripheral blood for sequencing or genotyping; only sex, minimal questionnaire fields, and broad ethnic/geographic origin accompany the data released to public repositories.

Inclusion criteria for the T1D cohort require a clinically confirmed diagnosis — ideally supported by autoantibody positivity and/or low C-peptide — early disease onset, and rapid progression to insulin dependence. Controls are frequency-matched by age, sex, ethnicity, and region. Detailed phenotyping captures demographics (age, sex, ancestry, residence, education), lifestyle factors (smoking, alcohol, diet, exercise), personal and family medical history, and comprehensive clinical data on T1D (date of diagnosis, duration, C-peptide, antibody profile, insulin regimen, pump use) and its complications (retinopathy, neuropathy, ketoacidosis, hypoglycaemia). Laboratory values (HbA1c, creatinine, eGFR), anthropometrics (BMI, waist/hip ratio), physiological traits (eye and hair colour), and socioeconomic or psychosocial variables (wartime displacement, stress exposure, family structure) enable nuanced genotype-phenotype analyses for Eastern Europe.

All specimens are processed and stored under ethical oversight in a secure biobank at UzhNU, equipped with -80°C freezers, backup power, and an IT-based

sample-tracking system; whole blood and extracted DNA are retained for future collaborations in genomic and biomarker research. Samples were processed at a specialized molecular genetics laboratory at UzhNU, where personnel were trained in DNA extraction and quantification. Exome sequencing and genome-wide genotyping were conducted at Regeneron Genetics Center (RGC) in the U.S. Despite logistical challenges due to the war, at this time, approximately 12,000 participants have already volunteered to be enrolled in the study, exceeding original expectations.

A project webpage linked to an open-access genomic database, “Genomics of T1D in Ukraine” (genes.uzhnu.edu.ua), was developed by UzhNU. This webpage is updated weekly, can be used to track the progress of the study. At the completion of the study, the raw data and exome sequences will be deposited in the European Nucleotide Archive (ENA) so that other researchers can use this data for the benefit of T1D research worldwide. These open resources will facilitate broader collaboration and potentially accelerate discoveries that improve T1D prevention and treatment strategies.

The major and formative step of the project “**A comprehensive study of T1D exomes in Ukraine**” is the establishment of the Genomics of T1D in Ukraine Consortium, a nationwide network of endocrinologists and molecular scientists who are sharing data and resources to achieve the goal of the project. Specifically, currently, as many as 21 collection centres in 18 regions engage 85 medical and research personnel across the country (Fig. 1). As a result, the Consortium is now represented in all regions of Ukraine currently free of occupation. Recently, more than 40 participating researchers and clinicians gathered in attendance at the first T1D Ukraine Consortium Retreat (May 7–9, 2025, Zakopane, Poland). This meeting also established a

future international collaboration between Ukrainian and Polish participants of the initiative (Fig. 2). The full list of the Consortium participants can be accessed at the webpage (<http://www.oleksyk.com/t1d-ukraine/>).

Project goals

Genomics of T1D in Ukraine project has three major aims: 1) to uncover rare functional coding variants that modulate T1D susceptibility and complications, particularly within immune and pancreatic pathways; 2) to create an open-access genomic-phenotypic database to advance global T1D research; and 3) to build sustainable biobanking, computing, and data-sharing infrastructure in Eastern Europe to support future studies. The project is structured to achieve five major research and capacity-building goals that have been implemented in two consecutive phases (I and II). While the project aims described above are set, the outcomes have been adjusted as the plans have been implemented in the real situation on the ground. Below is the description of the expected outcomes.

1. Cohort recruitment and collection of the phenotypic information

The initiative organized a large-scale recruitment and integrated data collection, building a nationwide network of endocrinologists and molecular scientists linked to a centralized laboratory at UzhNU (Fig. 1). At its conclusion (projected in 2027), the study will enrol 20,000 participants: 10,000 clinically confirmed T1D patients and 10,000 ethnically and geographically matched controls from Ukraine (and neighbouring Poland) under a protocol approved by all participating IRBs. Leveraging Ukraine's centralized registry, a network of endocrinologists, and general practitioners who already treat more than 48,000 insulin-dependent patients, the project has already forged a nationwide network dedicated not only to recruitment but to advancing genomics, endocrinology, and precision-medicine research in the re-

gion. In the ongoing study, all the information on the participants is deidentified and stored in accordance with the EU General Data Protection Regulation (GDPR) [19] and the NIH Genomic Data Sharing Policy, with consent documents registered at the NIH [14].

2. Biobanking

This project will establish a major regional, ethically approved and governed biobank repository to anchor the precision medicine research collaborations. All blood specimens are processed in a newly outfitted molecular genetics laboratory at UzhNU, where local personnel have been trained in high-throughput DNA extraction, quantification, and digital tracking. Aliquots of whole blood and purified DNA are secured in a -80°C biobank with backup power and an IT-based inventory system. This richly annotated, open-access resource should strengthen Ukraine's research infrastructure and pave the way for future international collaborations in genomics and biomarker discovery.

3. Whole exome and whole genome sequencing and analysis

The major aim of the study is to identify novel functional/causal gene variants for type 1 diabetes (T1D) using a large-scale exome sequencing of 10,000 T1D individuals from Ukraine: patients from the national T1D diabetic registry, and 10,000 matched controls. In addition, the project will establish local genome sequencing capacity. All DNA extractions are carried out at the UzhNU lab, and the aliquoted DNA is stored in the local biobank. By the completion of Phase II of the project, a long-read sequencing lab should be established and personnel fully trained locally. In Phase I, the whole-exome sequencing had been carried out at the Regeneron Genetics Center on an Illumina NovaSeq X platform with Twist capture, which delivers highly uniform coverage suitable for clinical-grade exome sequencing on Illumina instruments [23]. This is complemented by genome-wide



Figure 2. Participants of the Genomics of Type 1 Diabetes initiative during the project conference in Zakopane, Poland (May 7–9, 2025)

genotyping to cover non-exome regions, aiming for $\geq 90\%$ of targeted bases at $\geq 20\times$ depth [1]. Resulting CRAMs, gVCFs, and joint VCFs are processed through Regeneron's validated pipeline and transferred to Oakland University's Matilda HPC cluster for secure storage and analysis. Phenotypic data have been merged with the genomic dataset for genotype-phenotype studies using burden tests. After the analysis, the sample information is stored locally in Ukraine and securely according to the EU GDPR rules [19]. By the completion of Phase II of the project, the entire pipeline of bioinformatic analysis should take place at UzhNU.

4. Pilot multi-omics studies

The T1D consortium is looking forward to developing new directions that can define the next steps in genomics of diabetes research in Ukraine. To complement the exome data, a series of exploratory pilot projects will be launched using biospecimens from a subset of 100 participants (50 T1D patients and 50 controls). All these projects will be accomplished in Ukraine using the newly established long read sequencing facility in UzhNU.

— High-resolution HLA typing via long-read sequencing. Utilizing platforms such as Oxford Nanopore or PacBio, this study will characterize full-length HLA haplotypes to uncover rare or structural variants not captured by short-read sequencing. This will enhance understanding of immunogenetic risk beyond classical HLA-DR/DQ alleles.

— Stool microbiome profiling. Stool samples from the same cohort will undergo 16S rRNA gene sequencing and/or metagenomic profiling to assess microbial composition and its interaction with host genotype and T1D status.

— Whole blood transcriptomics (RNA-seq). Total RNA from the pilot participants will be sequenced to explore expression signatures associated with T1D and its immune or inflammatory processes.

5. Development of an open-access data resource

The project will generate a comprehensive, de-identified data portal that integrates genomic and clinical data for the 20,000-participant cohort. Designed with secure access protocols and GDPR compliance, the platform will enable researchers worldwide to conduct secondary analyses, download variant call files, and explore gene-based association results.

Rationale for a regional focus

The study will establish a GDPR-compliant, de-identified data portal containing joint-called exomes, genome-wide genotypes, and harmonised REDCap phenotypes for the full 20,000-participant cohort. Researchers will be able to access CRAM, gVCF, joint VCF, and array files — along with quality metrics and pre-computed association statistics — through a web interface or programmatic API; summary statistics will be publicly available, whereas individual-level data will require a data-use agreement approved by the Oakland University and PU Institutional Review Boards, according to the Genomic Data-Sharing Policy [19] and the NIH Genomic Data Sharing Policy, with consent documents registered at the NIH [14]. A mirror copy will be deposited in the European Nucleotide Archive for interoperability and long-term preservation, and additional layers such as long-read HLA

haplotypes, microbiome profiles, and RNA-seq expression matrices will be incorporated as they are generated [6, 9].

Preliminary results

Genetic diversity across the region including Ukrainian, Polish, Russian, and Central European lineages offers a rich substrate for discovery of novel, population-specific risk alleles [9].

Genomic studies to date have underrepresented these populations, leaving important variation uncharacterized [9, 10]. By controlling for both geographic and ancestral background, this project minimizes confounding and enhances power to detect rare or structural variants with large effect sizes [11].

Expected contributions

Phase I of the Genomics of T1D in Ukraine initiative conclusively demonstrated the feasibility of large-scale recruitment and integrated data collection, building a nationwide network of endocrinologists and molecular scientists linked to a centralized laboratory at UzhNU. More than 11,000 participants were enrolled, their specimens banked in a newly established $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ facility, with REDCap-driven pipelines capturing harmonized clinical data and C-peptide results that sharpened diabetes subtype classification. Exome sequencing and genome-wide genotyping of 2,667 T1D cases and 4,529 geographically matched controls yielded the first large Eastern-European variant dataset, confirming HLA-DQA1 and HLA-G associations, uncovering region-specific risk alleles, and enabling molecular re-diagnosis of monogenic diabetes in several families. Technical capacity was strengthened through local training in DNA extraction and QC, and an open web portal with ENA deposition ensures immediate global access to the genomic resource. Collectively, these achievements establish robust infrastructure and scientific momentum for Phase II, which will scale the cohort to 20,000 individuals and integrate multi-omics analyses to probe T1D pathogenesis more deeply.

Phase I was conducted amid the ongoing conflict in Ukraine, which disrupted clinical recruitment, transport, and laboratory workflows; contingency plans were therefore instituted to preserve specimen integrity and data flow. There were several logistical challenges. Recurrent power outages prompted installation of backup generators for $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ freezers and critical equipment, while border restrictions complicated the import of reagents and export of samples. One commercial sequencing provider failed to meet quality expectations, necessitating a switch to alternative vendors and adjustment of the project timeline, and inflation-driven increases in travel and reagent costs required budgetary reallocations. Nevertheless, local backup sites and international collaborations maintained operational continuity, and large-scale biobanking and genotyping proceeded on schedule, thereby validating the feasibility of genomic research in a resource-constrained, conflict setting and laying a solid foundation for the expanded Phase II, which will incorporate locally performed epigenomic and metagenomic sequencing using the long read sequencing facility at UzhNU.

This project is designed to generate broad and lasting impact in several domains:

— **genomic discovery.** Identification of rare, functional coding variants influencing T1D and its complications, particularly in immune-related and pancreatic pathways.

— **resource generation.** The creation of an open-access genomic and phenotypic database will support global research on T1D and related traits.

— **infrastructure building.** Establishment of sustainable biobanking, computing, and data-sharing infrastructure in Eastern Europe for ongoing and future studies.

Conclusions

This study establishes a comprehensive, ethically governed exome and genotype resource for T1D in Eastern Europe — currently > 12,000 participants with > 10,000 complete genomic datasets — and couples it to robust biobanking, data-capture, and analytical infrastructure at Uzhhorod National University. Early findings replicate classic HLA associations, reveal region-specific coding variants, and demonstrate the clinical utility of re-classifying monogenic forms of diabetes. The project has also strengthened local capacity through training in high-throughput molecular methods, installation of secure -80°C storage and backup power, and development of a GDPR-compliant, open-access data portal mirrored in the European Nucleotide Archive. These achievements validate the feasibility of genomics research under wartime conditions and position the consortium to complete Phase II — expanding to 20,000 participants, incorporating long-read, microbiome, and transcriptomic layers, and thereby accelerating discovery and personalized-medicine applications for autoimmune diabetes worldwide.

This large-scale, multi-institutional sequencing effort combines advanced genomic technology, high-quality clinical data, and a strategic focus on an underrepresented population. Through exome sequencing, multi-omic integration, and international collaboration, the project promises to illuminate novel pathways in T1D pathogenesis and contribute to the future of personalized medicine in autoimmune disease.

Acknowledgments

This project is supported by the Leona and Harry Helmsley Charitable Trust. We acknowledge the contributions of Uzhhorod National University, the Regeneron Genetics Center, and the network of participating clinicians and patients across Ukraine and Poland, and the Armed Forces of Ukraine for protecting the doctors and scientists who are working for the future of Ukrainian science. Special thanks to Cathie Starnes, Mykhailo Shchubelka for valuable help with the logistics, and to the Rector of Uzhhorod National University, Dr. Volodymyr Smolanka, and his administration for continuing support of genome research.

References

1. Backman JD, Li AH, Marcketta A, et al.; Regeneron Genetics Center; DiscovEHR; Jones M, Mitnail L, Stahl E, et al. Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature*. 2021;599(7886):628–634. doi: 10.1038/s41586-021-04103-z.
2. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464(7293):1293–1300. doi: 10.1038/nature08933.
3. Chiou J, Geusz RJ, Okino ML, et al. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics. *Nature*. 2021;594(7863):398–402. doi: 10.1038/s41586-021-03552-w.
4. Chobot A, Polanska J, Brandt A, et al. Updated 24-year trend of type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabet Med*. 2017;34(9):1252–1258. doi: 10.1111/dme.13345.
5. Cinek O, Kolousková S, Snajderová M, et al. HLA class II genetic association of type 1 diabetes mellitus in Czech children. *Pediatr Diabetes*. 2001;2(3):98–102. doi: 10.1034/j.1399-5448.2001.002003098.x.
6. Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, et al.; Genome Aggregation Database Production Team; Genome Aggregation Database Consortium; Taylor KD, Lin HJ, Rich SS, et al. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature*. 2020;581(7809):444–451. doi: 10.1038/s41586-020-2287-8.
7. Domínguez N. Ukraine's great scientific project advances in the only city that is safe from bombs. Available from: <https://english.elpais.com/international/2024-09-21/ukraines-great-scientific-project-advances-in-the-only-city-that-is-safe-from-bombs.html>.
8. Fedetz M, Matesanz F, Caro-Maldonado A, et al. The 1858T PTPN22 gene variant contributes to a genetic risk of type 1 diabetes in a Ukrainian population. *Tissue Antigens*. 2006;67(5):430–433. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00591.x.
9. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) — a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377–381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
10. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged < 20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2515–2520. doi: 10.2337/dc12-0669.
11. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747–753. doi: 10.1038/nature08494.
12. Mityuryayeva-Korniyko IO, Volosovets OP, Kryvopustov SP, et al. Epidemiological assessment of diabetes mellitus in children of Ukraine during the last 20 years (2002–2021) of peacetime. *SAGE Open Med*. 2024;12:20503121241255213. doi: 10.1177/20503121241255213.
13. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghajazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98–115. doi: 10.34172/hpp.2020.18.
14. National Institutes of Health (NIH). NIH Genomic Data Sharing Policy: NOT-OD-14-124. Available from: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-14-124.html>.
15. Oleksyk TK, Wolfsberger WW, Schubelka K, Mangul S, O'Brien SJ. The Pioneer Advantage: Filling the blank spots on the map of genome diversity in Europe. *GigaScience*. 2022;11:giac081. doi: 10.1093/gigascience/giac081.
16. Oleksyk TK, Wolfsberger WW, Weber AM, et al. Genome diversity in Ukraine. *GigaScience*. 2021;10(1):giaa159. doi: 10.1093/gigascience/giaa159.
17. Pierce BG, Eberwine R, Noble JA, et al. The Missing Heritability in T1D and Potential New Targets for Prevention. *J Diabetes Res*. 2013;2013:737485. doi: 10.1155/2013/737485.
18. Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):597–608. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
19. European Parliament; Council of the European Union. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the Protection of Natural Persons with Regard to

the Processing of Personal Data and on the Free Movement of Such Data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0679>.

20. Ruiz-Grao MC, Díez-Fernández A, Mesas AE, et al. Trends in the Incidence of Type 1 Diabetes in European Children and Adolescents from 1994 to 2022: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2024;2024:2338922. doi: 10.1155/2024/2338922.

21. Shchubelka K, Wolfsberger W, Oleksyk T. 20,000 type 1 diabetes (T1D) exome cohort in Ukraine. *Genetics in Medicine Open*. 2024;2(Suppl 1):101073. doi: 10.1016/j.gimo.2024.101073.

22. Shchubelka K, Wolfsberger W, Oleksyk T. Genetic insights from a large-scale exome sequencing study of type 1 diabetes in Ukraine. *Genetics in Medicine Open*. 2025;3(Suppl 2):102850. doi: 10.1016/j.gimo.2025.102850.

23. Yaldız B, Kucuk E, Hampstead J, et al.; Solve-RD consortium. Twist exome capture allows for lower average sequence coverage in clinical exome sequencing. *Hum Genomics*. 2023;17(1):39. doi: 10.1186/s40246-023-00485-5.

Received 12.05.2025

Revised 09.06.2025

Accepted 10.06.2025 ■

Information about authors

Khrystyna Shchubelka, MD, PhD, Biology Department, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; Department of Biological Sciences, Oakland University, Rochester, MI, USA; <https://orcid.org/0000-0002-7630-3257>

Walter W. Wolfsberger, Department of Biological Sciences, Post-Doctoral Fellow, Research Associate (Biological Sciences), Oakland University, Rochester, MI, USA; <https://orcid.org/0000-0003-0980-645X>
Olga Oleksyk, MD, PhD, Head of the Department of Endocrinology, Zakarpattia Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9214-1120>

Ivanna Sverdiuk, MD, Zakarpattia Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine

Myroslava Kachur, MD, Zakarpattia Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine

Svitlana Tynta, MD, Zakarpattia Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine

Svitlana Sheveria, MD, Zakarpattia Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine

Yaroslava Hasynets, Dean, Assistant Professor, Biology Department, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4325-4695>

Volodymyr Pankiv, Professor, Department of Clinical Endocrinology, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Violeta Mirutenko, Biology Department, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-9787-040X>

Alina Huklyvska, Biology Department, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0148-1152>

Liubov Sokolova, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Yuliya Buldygina, DSc, Leading Researcher, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9219-2737>

Nataliia Savchuk, MD, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Anastasiia Galetska, MD, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-5077-3325>

Oksana Khyzhnyak, DSc, Professor, Chief of the Department of Clinical Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4541-5248>

Roman Nikolaev, MD, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

Oleksii Kurutsa, Head of the Department (Information Technology Center), Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7020-7996>

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

Fedir Laniush, MD, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Halyna Suslyk, MD, PhD, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Oksana Marusyn, MD, PhD, Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Kateryna Malyar, MD, Head of the Department of Endocrinology, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Olga Anisimova, MD, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Maryna Chukmasova, MD, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Gallina Chayka, MD, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Valentyna Velychko, DSc, Professor, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>

Veronika Neporada, MD, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Hanna Pencho, MD, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-8359-0073>

Liudmyla Turova, MD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Yuliia Komisarenko, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Nazarii Kobylak, DSc, Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Yeva Ilkiv, MD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Diana Suvorova, MD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Maryna Bobryk, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

Pylyp Prudius, MD, PhD, Director, Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

Inna Semeniuk, MD, Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

Svitlana Shkharivska, MD, Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

Iryna Trompynska, MD, Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

Evgenia Globa, MD, PhD, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7885-8195>

Nadiya Pasyechko, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Endocrinology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Taras Krytskyi, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1 of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

Maria Hrachova, MD, Municipal Non-Commercial Enterprise of the Mykolaiv City Council "City Hospital 1", Mykolaiv, Ukraine

Iryna Bondarets, MD, PhD, Head of the Endocrinology Department, Cherkasy Regional Hospital, Cherkasy, Ukraine

Yurii Savchuk, MD, Cherkasy Regional Hospital, Cherkasy, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8716-0522>

Boris Mankovsky, DSc, Professor, Director, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Yanina Saenko, MD, DSc, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Anastasiia Levadska, MD, Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-2101-4673>

Nataliia Pashkovska, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Iryna Tsaryk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5781-2558>

Zlatozlava Shaienko, MD, PhD, Poltava Regional Hospital, Endocrinology Department, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8718-7589>

Veronika Kulchytska, MD, Municipal Non-Commercial Enterprise "Ternopil City Emergency Hospital", Ternopil, Ukraine

Liliia Mohylnytska, MD, PhD, Khmelnytskyi Regional Hospital, Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

Taras K. Oleksyk, MD, PhD, Department of Biological Sciences, Oakland University, Rochester, MI, USA; Biology Department, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8148-3918>

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.

Щубелка Х.^{1,2}, Волфсбергер В.В.³, Олексик О.³, Свердлюк І.³, Качур М.³, Тинта С.³, Шеверя С.³, Гасинець Я.¹, Паньків В.⁴, Мірутенко В.¹, Гукливіська А.¹, Соколова Л.⁵, Булдігіна Ю.⁵, Савчук Н.⁵, Галецька А.⁵, Хижняк О.⁶, Ніколаєв Р.⁶, Куруца О.¹, Урбанович А.⁷, Ланюш Ф.⁷, Суслик Г.⁷, Марусин О.⁸, Малайя К.⁹, Анісімова О.⁹, Чукмасова М.⁹, Чайка Г.⁹, Величко В.¹⁰, Непорада В.¹⁰, Пенчо Г.¹⁰, Турова Л.¹¹, Комісаренко Ю.¹¹, Кобиляк Н.¹¹, Ільків Є.¹¹, Суворова Д.¹¹, Бобрик М.¹¹, Прудіус П.¹², Семенюк І.¹², Шкарівська С.¹², Тромпінська І.¹², Глоба Є.⁴, Пасечко Н.¹⁴, Крицький Т.¹⁴, Грачова М.¹⁵, Бондарець І.¹⁶, Савчук Ю.¹⁶, Маньковський Б.¹³, Саєнко Я.¹³, Левадська А.¹⁷, Пашковська Н.¹⁸, Царик І.¹⁸, Шаєнко З.¹⁹, Кульчицька В.²⁰, Могильницька Л.²¹, Олексик Т.К.^{1,2}

¹ Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

² Університет Окленда, м. Рочестер, Мічиган, США

³ Комунальне некомерційне підприємство «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, Україна

⁴ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

⁵ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ, Україна

⁶ Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, м. Харків, Україна

⁷ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

⁸ Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

⁹ КУ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна

¹⁰ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

¹¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

¹² Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр, м. Вінниця, Україна

¹³ ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

¹⁴ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

¹⁵ Комунальне некомерційне підприємство Миколаївської міської ради «Міська лікарня № 1», м. Миколаїв, Україна

¹⁶ Черкаська обласна лікарня, м. Черкаси, Україна

¹⁷ Український дитячий кардіологічний центр, м. Київ, Україна

¹⁸ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

¹⁹ Полтавська обласна лікарня, м. Полтава, Україна

²⁰ КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», м. Тернопіль, Україна

²¹ КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради, м. Хмельницький, Україна

Ініціатива «Геноміка діабету 1-го типу в Україні»

Резюме. Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) — це складне аутоімунне захворювання з сильним генетичним компонентом. Хоча за допомогою повногеномного пошуку асоціацій виявлено більше 90 локусів, пов'язаних із ЦД1, внесок рідкісних, кодуєвих та популяційно-специфічних варіантів залишається недостатньо вивченим. Розпочато новий міжнародний проект, що реалізується в Україні в партнерстві з Ужгородським національним університетом та координується Оклендським університетом, для залучення 20 000 людей (10 000 пацієнтів із клінічно підтвердженим ЦД1 та 10 000 етнічно/географічно зіставлених осіб контрольної групи) з України та сусідньої Польщі, формування повногеномних послідовностей (WES) та повногеномних генотипів із високим охопленням, а також створення відкритого ресурсу, що відповідає Загальному регламенту про захист даних. Завдяки ініціативі «Геноміка діабету 1-го типу в Україні» створено загальнонаціональну мережу ендокринологів із підключенням до біобанку з температурою зберігання -80°C та платформи фенотипування REDCap на базі Ужгородського національного університету. Виділення ДНК із периферичної крові здійснюється локально; WES (Illumina NovaSeq X, Twist capture) та генотипування масивів проводяться в Центрі генетики Regeneron (Нью-Йорк, США), з об'єднаним аналізом і контролем якості на кластері HPC (Оклендський університет, Мічиган, США). Незважаючи на логістичні обмеження воєнного

часу, по всій Україні було залучено понад 12 000 добровольців, і для 10 000 зразків отримано високоякісні дані екзомного секвенування та генотипування для повногеномного пошуку асоціацій типу «випадок — контроль». Триває тестування асоціацій для підтвердження відомих та ідентифікації нових варіантів кодування, характерних для Східної Європи; повторний аналіз екзомів також дозволить ще раз провести молекулярну діагностику моногенного діабету в кількох сім'ях. Деперсоналізований веб-портал (genes.uzhnu.edu.ua) та дзеркальне депонування в Європейському нуклеотидному архіві забезпечують багаторівневий доступ до необроблених і зведених даних. Тривають пілотні дослідження з HLA-секвенування з довгим «читанням», метагеноміки калу та РНК-секвенування цільної крові для розширення ресурсу та забезпечення майбутньої співпраці. Ініціатива продемонструвала можливість масштабної геноміки в умовах обмежених ресурсів під час війни — створено перший значущий каталог варіантів ЦД1 у Східній Європі. Проект буде масштабовано до 20 000 учасників із забезпеченням мультиомної інтеграції, що дозволить удосконалити прогнозування генетичного ризику, висвітлити нові шляхи розвитку захворювань та зміцнити інфраструктуру прецизійної медицини в регіоні.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; повногеномне секвенування; повногеномне генотипування; асоціативні тести; повногеномний пошук асоціацій; Україна

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ: КОМПЛЕКСНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД-2



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

* BDNF - МОЗКОВИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ФАКТОР; ** АТ - АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. РЕЄСТРАЦІЙНІ ПОСВІДЧЕННЯ МОЗ УКРАЇНИ:
АЛЬФА-ЛІПОН: № UA/4766/01/02 З 30.11.2020; МЕТАФОР-SR: № UA/18616/01/01 З 07.05.2025; ІРБЕТАН: № UA/6820/01/01 З 12.04.2017.
ВИРОБНИК: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ: УКРАЇНА, 04073, М. КИЇВ, ВУЛ. КОПИЛИВСЬКА, 38.

УДК 616.12-008.331.1

Жердьова Н.М.¹, Степура О.А.¹, Богославець В.В.¹, Калмикова А.Д.¹, Костіцька І.О.²
¹ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

² Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Мозковий нейротрофічний фактор — інноваційний терапевтичний вектор у лікуванні та профілактиці розвитку кардіальної автономної нейропатії

Резюме. Актуальність. Навіть при використанні сучасних терапевтичних підходів лише незначна частина пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу досягає ефективного метаболічного контролю. Актуальність роботи зумовлена зростаючою потребою персоналізованого ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу для запобігання розвитку і прогресуванню кардіальної автономної нейропатії (КАН). **Мета:** оцінити вплив метформіну, ірбесартану та альфа-ліпоєвої кислоти (А-ЛК) на рівень мозкового нейротрофічного фактора та кардіальну нейропатію в пацієнтів із ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 осіб віком понад 40 років з верифікованим діагнозом ЦД 2-го типу, які відповідали критеріям дослідження і були розподілені на три групи: група 1 (n = 20) отримувала монотерапію метформіном (Метафора-SR, АТ «Київський вітамінний завод») у добовій дозі 2000 мг; група 2 (n = 20) призначено комбіноване лікування метформіном (Метафора-SR, АТ «Київський вітамінний завод») 2000 мг/добу та ірбесартаном (Ірбетан, АТ «Київський вітамінний завод») 300 мг/добу; група 3 (n = 20) отримувала в комбінації метформін (Метафора-SR, АТ «Київський вітамінний завод») 2000 мг/добу, ірбесартан (Ірбетан, АТ «Київський вітамінний завод») 300 мг/добу та А-ЛК (Альфа-ліпон, АТ «Київський вітамінний завод») у добовій дозі 600 мг. Згідно з дизайном наукового дослідження всім пацієнтам на початку і через 3 місяці терапії проведено оцінку основних антропометричних даних, комплекс лабораторних обстежень (глікований гемоглобін (HbA_{1c}), рівень BDNF) і клініко-інструментальну діагностику на наявність кардіальної автономної нейропатії. **Результати.** За результатами регресійного аналізу виявлено негативний зв'язок між рівнем BDNF і наявністю КАН зі значенням $B = -2,46$ (95% ДІ: від $-3,80$ до $-1,12$), $p = 0,001$; вплив віку ($B = 0,05$; 95% ДІ: $0,01-1,10$; $p = 0,017$) і тривалості ЦД 2-го типу ($B = 0,09$; 95% ДІ: $0,03-0,15$; $p = 0,002$) на розвиток КАН. Після проведення лікування в усіх трьох групах статистично значимо підвищився рівень BDNF ($p \leq 0,05$). Але зниження проявів КАН за загальною кількістю балів виявлялось у другій і третій групах. У третій групі значуще покращились дві проби, а саме Вальсальви і 30/15 ($p \leq 0,05$), що говорить про поліпшення стану парасимпатичної нервової системи. **Висновки.** Низький рівень BDNF — ранній діагностичний маркер ураження вегетативної нервової системи, зокрема КАН, у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Підтверджено ефективне потенціювання нейропротекторних властивостей при одночасному застосуванні метформіну, ірбесартану та А-ЛК.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; кардіальна нейропатія; мозковий нейротрофічний фактор; метформін; ірбесартан; альфа-ліпоєва кислота

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Жердьова Надія Миколаївна, професор, д.м.н., завідувачка відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Вознесенський узвіз, 22, м. Київ, 04053, Україна; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com, контактний телефон: +380 (67) 185-90-45

For correspondence: Nadiia Zherdova, MD, PhD, Professor, Head of Department diagnostic and treatment metabolic disease, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Voznesensy uzviz, 22, Kyiv, 04053, Ukraine; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com, phone: +380 (67) 185-90-45

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

Вступ

Незважаючи на сучасні пацієнт-орієнтовані терапевтичні стратегії, ефективного метаболічного контролю при ЦД 2-го типу досягає лише обмежена кількість осіб. Хронічні ускладнення ЦД, зокрема нейропатія, істотно знижують якість життя пацієнтів. Науковці та клініцисти продовжують пошук терапевтичних рішень для поліпшення прогнозу й оптимізації лікування ЦД. З огляду на сучасні дані стимуляція секреції нейротрофічних факторів розглядається як один з перспективних напрямів поліпшення метаболічного контролю і забезпечення нейропротекції. Сімейство нейротрофінів, що включає фактор росту нервів (NGF), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), нейротрофін-3 (NT-3) і нейротрофін-4/5 (NT-4/5), забезпечує трофічну підтримку нейронів, сприяючи їх виживанню, розвитку та стійкості до пошкоджень [1]. Нейротрофіни продукуються переважно в центральній нервовій системі (ЦНС), однак значна їх кількість утворюється в периферичних тканинах [2]. BDNF переважно локалізується в гіпоталамусі, лімбічній системі та інших ділянках мозку, зокрема в ядрах гіпокампа [2, 3], а також експресується в скелетних м'язах, ендотеліальних клітинах, печінці, жировій тканині й активованих імунних клітинах. BDNF визначається і в сироватці, і в плазмі крові. Периферичний BDNF зберігається в тромбоцитах, що підтверджено низкою досліджень [3–5]. BDNF впливає на нейрони через свої рецептори: рецептор p75 нейротрофінів (p75NTR) і тирозинкіназний рецептор B (TrkB). Зрілий BDNF переважно активує рецептор TrkB [3], стимулюючи регенерацію нервів і відповідаючи за розвиток, пластичність і підтримку функцій нервової системи. Окрім впливу на тканини ЦНС, BDNF відіграє важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу в людини [3], зокрема в метаболізмі глюкози, інсулінорезистентності й підтримці росту B-клітин підшлункової залози [3, 6]. Рівень BDNF знижується при атеросклерозі, гострому коронарному синдромі й метаболічному синдромі [7, 8]. Крім того, змінений рівень BDNF асоціюється з підвищеним апетитом, ожирінням, ЦД 2-го типу, депресією, а також хворобами Альцгеймера та Паркінсона [9–11]. У метааналізі, який охоплював 2734 пацієнтів із ЦД і 6004 осіб контрольної групи, було встановлено, що рівні BDNF у сироватці крові були значно нижчими в осіб із ЦД 2-го типу, а також при поєднанні ЦД з депресією та ЦД з діабетичною ретинопатією. Автори припускають, що знижений рівень BDNF може негативно впливати на метаболізм глюкози та сприяти прогресуванню ускладнень ЦД. Аналогічні результати отримано в іншому дослідженні, у якому концентрація BDNF у пацієнтів із ЦД 2-го типу була нижчою, ніж у здорових осіб. Більше того, встановлено, що рівень BDNF у чоловіків є нижчим, ніж у жінок. У жінок із ЦД 2-го типу концентрація BDNF позитивно корелювала з рівнем імунореактивного інсуліну та індексом інсулінорезистентності (HOMA-IR). Науковці також встановили, що в жінок чим довша тривалість ЦД 2-го типу, тим нижчий рівень BDNF [12]. Порівняно з контрольною групою пацієнти з уперше діагностованим ЦД 2-го типу мали значно вищі показники індексу

маси тіла, рівні глікемії натще, глікованого гемоглобіну і значно нижчі рівні BDNF і SLC2A1 [13]. Доведено, що інфузія BDNF знижує апетит і масу тіла [14], що може мати позитивний вплив на перебіг захворювання в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2-го типу. Тому вплив на BDNF розглядається як перспективна терапевтична мішень для лікування. Одним із препаратів, що позитивно впливає на рівень BDNF, є метформін. У пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2-го типу після 3 місяців лікування метформіном відзначалося статистично значуще поліпшення функції пам'яті й виконавчих здібностей, зменшення симптомів периферичної нейропатії, а також підвищення експресії BDNF і SLC2A1 [13]. Судинні когнітивні порушення є другим за поширеністю типом деменції після хвороби Альцгеймера, при цьому гіпертензія є важливим фактором її розвитку. Ірбесартан — це сартан тривалої дії з багатообіцяючими антигіпертензивними властивостями. В експериментальному дослідженні вивчено вплив ірбесартану на когнітивні порушення, викликані гіпертензією в шурів лінії Вістар-Кіото (WKY) і спонтанно гіпертензивних шурів (SHR): перорально вводили фізіологічний розчин або ірбесартан у дозі 20 мг/кг/добу протягом 14 днів поспіль. Уже із 7-ї та 14-ї доби експерименту покращилося розпізнавання об'єктів, зменшення часу в цільовому квадранті в тесті водного лабіринту Морріса, що було помітно відновлено ірбесартаном. Крім того, ірбесартан помітно відновив зниження активності супероксиддисмутази, підвищення рівня малонового діальдегіду, збільшення активності циклінозалежної кінази-5 і підвищення рівня BDNF [15]. Ще одним препаратом, який показав позитивний вплив на рівень BDNF, є альфа-ліпоева кислота (А-ЛК). Так, у дослідженні на мишах їх попередньо лікували дапсоном (40 мг/кг), а після лікування А-ЛК (25 мг/кг) вони пройшли аналіз на оксидативний стрес, антиоксидантну здатність, експресію цитокінів і мікрогліальну/астроцитарну активність. Було виявлено, що А-ЛК здатна зменшувати негативні ефекти дапсону, зокрема знижувати активацію мікроглії та астроцитів і рівень прозапальних цитокінів, а також підвищувати експресію BDNF. Окрім того, А-ЛК покращує антиоксидантний захист і знижує оксидативне пошкодження, спричинене накопиченням заліза [16]. Тому А-ЛК вважається перспективною терапевтичною альтернативою для лікування захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом і нейрозапаленням.

Актуальність роботи зумовлена зростанням потреби в персоналізованому підході до ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу для запобігання розвитку і прогресуванню кардіальної автономної нейропатії (КАН).

Мета дослідження: оцінити вплив метформіну, ірбесартану та альфа-ліпоевої кислоти на рівень мозкового нейротрофічного фактора і кардіальну автономну нейропатію в пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Наукова робота проводилася на клінічній базі відділу діагностики й лікування метаболічних захворювань державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Критерії включення в дослідження: особи віком понад 40 років з верифікованим діагнозом ЦД 2-го типу й рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1C}) до 10 %, які після підписання інформованої згоди згідно з дизайном дослідження проходили комплекс клініко-лабораторно-інструментальних обстежень на наявність КАН.

Критерії виключення з дослідження:

- пацієнти з іншими типами діабету, зокрема ЦД 1-го типу;
- вагітність чи лактація;
- наявність встановленого штучного водія ритму;
- миготлива аритмія;
- фібриляція/тріпотіння передсердь (через варіабельність доплерівських параметрів навантаження, що ускладнює оцінку динаміки діастолічної функції);
- невідкладні стани при серцево-судинних захворюваннях;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- констриктивний перикардит або значний перикардальний випіт;
- ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/хв/1,73 м² за формулою CKD-EPI);
- печінкова недостатність;
- наявність тяжкої ретинопатії при проведенні тесту Вальсальви;
- тяжка анемія (гемоглобін < 90 г/л і гематокрит < 33 %);
- тяжкі метаболічні й гормональні порушення;
- паранеопластичний синдром;
- тяжкі інфекції (пневмонія, сепсис);
- наявність метаболічної хірургії в анамнезі;
- відомі обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних препаратів.

Обстеження проводилося відповідно до норм Гельсінської декларації прав людини й законодавства України. До дослідження було включено 60 пацієнтів із ЦД 2-го типу: 31 чоловік і 29 жінок. Усі пацієнти були рандомізовані на три групи дослідження по 20 осіб залежно від призначеної терапії. Група 1 ($n = 20$) включала пацієнтів, які раніше не отримували метформін або отримували його в монотерапії; їм призначали метформін (Метафора-SR, АТ «Київський вітамінний завод») у дозі 2000 мг/добу. До групи 2 ($n = 20$) увійшли пацієнти без попередньої гіпотензивної терапії, яким призначали комбіноване лікування метформіном (Метафора-SR, АТ «Київський вітамінний завод») 2000 мг/добу та ірбесартаном (Ірбетан, АТ «Київський вітамінний завод») 300 мг/добу. До групи 3 ($n = 20$) включено пацієнтів, які не отримували раніше гіпотензивної терапії, але

додатково до метформіну та ірбесартану отримували А-ЛК (Альфа-ліпон, АТ «Київський вітамінний завод») у добовій дозі 600 мг. Тривалість лікування становила 3 місяці.

Згідно з дизайном наукового дослідження всім пацієнтам на початку і через 3 місяці терапії проведено оцінку основних антропометричних даних, комплекс лабораторних обстежень (глікований гемоглобін, рівень BDNF) і клініко-інструментальної діагностики на наявність кардіальної автономної нейропатії.

ЦД 2-го типу діагностично підтверджували при вмісті $HbA_{1C} \geq 6,5$ % і згідно із записами в медичній документації: принаймні з інтервалом понад пів року два значення глюкози крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, або регулярний прийом цукрознижувальних засобів, або встановлений діагноз ЦД 2-го типу.

Для оцінки КАН використовували золотий стандарт — батарею п'яти кардіовагальних тестів за методикою D. Ewing. Тести виконували під час короткотривалого запису електрокардіограми з використанням електрокардіографічного обладнання компанії «Нейрософт» і програмного забезпечення «Полі-Спектр.NET» з підключенням модуля «Полі-Спектр-Ритм.NET». Ця методика відповідає рекомендаціям стандарту «Варіабельність ритму серця: стандарт вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання», прийнятого Європейською спілкою кардіологів і Північноамериканською спілкою електростимуляції та електрофізіології в 1996 році [17].

Діагностику КАН виконано відповідно до Торонтських критеріїв для діабетичної автономної нейропатії серця за наявності двох і більше патологічних проб [18, 20]. У табл. 1 наведено нормальні й патологічні значення цих проб [19, 20]. Перші три проби оцінюють функцію парасимпатичної нервової системи, наступні дві — симпатичної нервової системи, а проба Вальсальви відображає функціональне ураження обох нервових систем [20].

Виділення загальної РНК проводили з використанням набору TRIzol™ Reagent (ThermoFisher Scientific, США). Концентрацію РНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Для виконання реакції зворотної транскрипції загальної РНК використовували TaqMan® Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США). Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі проводили за допомогою ампліфікатора 7500 Real Time PCR Systems (Applied Biosystems, США) і реагенти Universal PCR Master Mix

Таблиця 1. Основні характеристики значень проб КАН

Параметри	Норма	Граничне значення	Патологічне значення
Проба з глибоким диханням	$> 1,4$	1,2–1,4	$< 1,2$
Проба 30/15	$> 1,35$	1,2–1,35	$< 1,2$
Проба Вальсальви	$> 1,7$	1,3–1,7	$< 1,3$
Ортостатична проба	< 11	11–25	> 25
Проба з динамометром	> 15	10–15	< 10

Таблиця 2. Базові клінічні характеристики досліджуваних пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)
Вік, роки	56,00 ± 2,31	57,10 ± 1,96	60,35 ± 2,20
Стать (чоловіча/жіноча)	10/10	8/12	13/7
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	2,21 ± 0,53*	4,70 ± 0,16*	11,45 ± 1,84
Індекс маси тіла, кг/м²	33,96 ± 1,91	34,69 ± 1,67	31,50 ± 1,20
HbA _{1c} , %	7,78 ± 0,24	7,63 ± 0,17	8,13 ± 0,38
BDNF, нг/мл	35,08 ± 2,42*	31,35 ± 1,92	27,27 ± 1,97

Примітки: * — $p \leq 0,05$ порівняно з групою 3.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика показників КАН у хворих на ЦД 2-го типу в трьох групах до лікування

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)
Наявність кардіальної нейропатії, %	52,6	85,0	100,0
КАН, загальний бал	4,84 ± 0,41	6,20 ± 0,30*	7,40 ± 0,21*,**
Проба Вальсальви	2,98 ± 0,36	1,88 ± 0,20*	1,31 ± 0,10*,**
Проба 30/15	1,68 ± 0,22	1,17 ± 0,11	1,14 ± 0,10*
Проба з глибоким диханням	1,15 ± 0,04	1,09 ± 0,02	1,10 ± 0,03
Ортостатична проба	2,36 ± 2,48	0,25 ± 1,86	3,50 ± 2,56
Проба з динамометром	3,42 ± 2,02	2,75 ± 2,16	-1,25 ± 3,34

Примітки: * — $p \leq 0,05$ порівняно з групою 1; ** — $p \leq 0,05$ порівняно з групою 2.

(Applied Biosystems, США). За допомогою праймерів TaqMan® Assays визначали кількість мРНК гена, рівень експресії досліджували щодо рівня експресії В-актину, відносні рівні вираховували кількісно за допомогою методу дельта-Ст. Для ПЛР використовували такі температурні режими: для активації ДНК-полімерази AmpliTag Gold — 50 °C протягом 2 хвилин, для первинної денатурації — 95 °C 10 хв, для денатурації — 60 °C 15 хв. 60 секунд — анелінг праймерів та елонгація, етапи повторювалися 40 циклів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 25 для Windows. Описову статистику застосовано для отримання демографічних даних. Демографічні дані подані як середнє значення ± стандартна похибка чи відсотки. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння показників груп. Також для порівняння даних між групами використовували Т-критерій. Різниця вважалась статистично значущою при $p < 0,05$. Для встановлення взаємозв'язку використовували аналіз лінійної регресії, дані наведено як нестандартизований показник (В) і 95% довірчий інтервал для В (95% ДІ).

Результати

Серед обстежених нами осіб пацієнти групи 3 мали більшу тривалість захворювання і нижчий рівень BDNF, тоді як за іншими показниками значущих відмінностей між групами не виявлено (табл. 2).

До лікування частота КАН була найвищою (100,0 %) у групі 3, а в групі 1, незважаючи на коротшу тривалість ЦД, КАН діагностовано в 52,6 % пацієнтів. Аналіз окремих тестів на КАН показав зниження показників у пробі

з глибоким диханням у всіх трьох групах дослідження, що свідчить про ураження парасимпатичної нервової системи. У пацієнтів групи 2 і 3 також було виявлено зниження показників менше від норми в пробах Вальсальви та 30/15, що вказує на переважне ураження парасимпатичного відділу автономної нервової системи (табл. 3).

За результатами регресійного аналізу виявлено негативний зв'язок між рівнем BDNF і наявністю КАН зі значенням $B = -2,46$ (95% ДІ: від -3,80 до -1,12), $p = 0,001$ (рис. 1).

Установлено статистично значущий вплив віку ($B = 0,05$; 95% ДІ: 0,01–1,10; $p = 0,017$) і тривалості ЦД 2-го типу ($B = 0,09$; 95% ДІ: 0,03–0,15; $p = 0,002$) на розвиток КАН. Вплив інших досліджуваних показників не підтверджено.

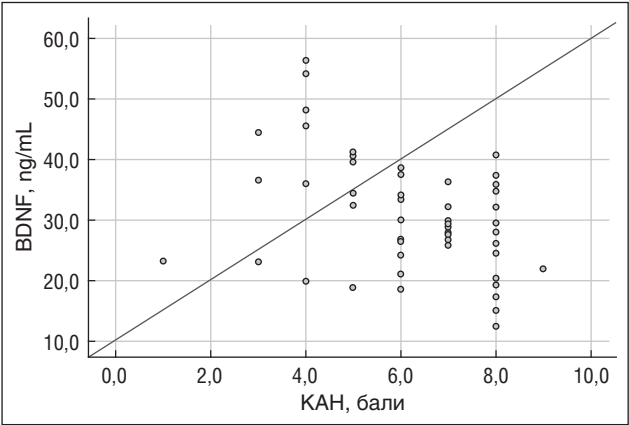


Рисунок 1. Взаємозв'язок між рівнем BDNF і КАН у хворих на цукровий діабет 2-го типу до лікування

Таблиця 4. Рівень лабораторних показників до та після лікування в осіб із ЦД 2-го типу

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)		Група 2 (n = 20)		Група 3 (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
HbA _{1c} , %	7,78 ± 0,24	7,02 ± 0,38	7,63 ± 0,17	7,38 ± 0,16	8,13 ± 0,38	7,31 ± 0,26
BDNF, нг/мл	35,08 ± 2,42	45,51 ± 3,02*	31,35 ± 1,92	39,75 ± 3,11*	27,27 ± 1,97	36,21 ± 1,92*

Примітка: * — $p \leq 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 5. Показники КАН до та після лікування в пацієнтів із ЦД 2-го типу

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)		Група 2 (n = 20)		Група 3 (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Наявність кардіальної нейропатії, %	52,6	37,5	85,0	65,0	100,0	95,0
КАН, загальний бал	4,84 ± 0,41	4,37 ± 0,36	6,20 ± 0,30	5,30 ± 0,28*	7,40 ± 0,21	6,30 ± 0,26*
Проба Вальсальви	2,98 ± 0,36	3,16 ± 0,39	1,88 ± 0,20	2,78 ± 0,57	1,31 ± 0,10	2,01 ± 0,30*
Проба 30/15	1,68 ± 0,22	1,85 ± 0,25	1,17 ± 0,11	1,50 ± 0,17	1,14 ± 0,10	1,54 ± 0,15*
Проба з глибоким диханням	1,15 ± 0,04	1,21 ± 0,06	1,09 ± 0,02	1,10 ± 0,02	1,10 ± 0,03	1,16 ± 0,04
Ортостатична проба	2,36 ± 2,48	4,06 ± 2,70	0,25 ± 1,86	1,75 ± 1,75	3,50 ± 2,56	3,25 ± 2,41
Проба з динамометром	3,42 ± 2,02	4,68 ± 2,01	2,75 ± 2,16	3,75 ± 2,17	-1,25 ± 3,34	-2,50 ± 4,26

Примітка: * — $p \leq 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Після тримісячного курсу лікування вірогідної різниці в поліпшенні рівня глікованого гемоглобіну всередині груп не виявлено. Водночас у всіх трьох групах було зафіксовано значуще підвищення рівня BDNF (табл. 4), що, імовірно, сприяло зменшенню частоти виявлення КАН (табл. 5).

У групі пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном, відзначено зменшення виявленої частоти КАН на 15 %, проте різниці в загальному балі й діагностичних показниках КАН не було. Натомість у групі комбінованої терапії метформіном та ірбесартаном зафіксовано не лише зниження частоти КАН на 20 %, але й суттєве зменшення загального бала КАН. У групі 3, у якій до лікувального комплексу одночасно додавали метформін, ірбесартан і А-ЛК, спостерігалось не лише зниження балів, але й вірогідне поліпшення показників у пробах 30/15 і Вальсальви, що свідчить про відновлення балансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами.

Обговорення

Отже, факторами ризику розвитку КАН є тривалість захворювання, вік пацієнта і рівень BDNF, що узгоджується з даними інших досліджень. Зокрема, було встановлено істотне зниження рівня BDNF у пацієнтів з уперше виявленим ЦД і наявністю КАН. Виявлено зворотний зв'язок між сумарною кількістю балів за п'ятьма кардіовагальними тестами та рівнем експресії гена BDNF: $B(95\% \text{ ДІ}) -28,5 (-55,79/-1,21)$, $p = 0,01$ [21]. Наші результати також підтверджують дані інших авторів щодо впливу віку пацієнтів і тривалості ЦД 2-го типу на ризик розвитку КАН [9, 22]. Що стосується впливу терапії на стан КАН, то в групі пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном, було виявлено

статистично значуще підвищення рівня BDNF і зниження частоти виявлення КАН на 15 %. Утім, це не супроводжувалося суттєвими змінами інших показників нейропатії. Нейропротекторні властивості метформіну, а також його регенеративний потенціал були продемонстровані в експериментальному дослідженні [23]. Наші результати також узгоджуються з попередніми даними щодо підвищення рівня BDNF під впливом метформіну в пацієнтів з уперше діагнованим ЦД, що супроводжувалося зменшенням проявів периферичної нейропатії та когнітивних порушень, але в тому дослідженні не оцінювався вплив на КАН [13].

Найбільш виражені позитивні зміни були виявлені в пацієнтів групи 3, яким до лікувального комплексу одночасно додавали метформін, ірбесартан та А-ЛК. У цих хворих спостерігалось не лише значне підвищення рівня BDNF, але й вірогідне зниження сумарного бала за результатами кардіовагальних тестів, а також поліпшення парасимпатичної активності за результатами проб Вальсальви та 30/15, незважаючи на більш тривалий анамнез основного захворювання. Як і зазначалося раніше, ірбесартан та А-ЛК мають нейропротекторні властивості, зокрема через активацію експресії BDNF [15, 16]. Водночас наше дослідження демонструє, що комбіноване застосування метформіну, ірбесартану та А-ЛК потенціює їхній ефект, забезпечуючи більш виражену нейропротекторну дію, яка проявляється зменшенням вираженості КАН і підвищенням рівня BDNF.

Висновки

Встановлено вірогідний зворотний (негативний) взаємозв'язок між рівнем нейротрофічного фактора головного мозку і наявністю кардіальної автономної нейропатії. Низький рівень BDNF — ранній діагностич-

ний маркер ураження вегетативної нервової системи, зокрема КАН, у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Найбільш виражений нейропротекторний ефект, що проявляється вірогідним підвищенням рівня BDNF і зменшенням вираженості проявів КАН, спостерігався в групі пацієнтів, які отримували тримісячний курс комбінованої медикаментозної терапії: метформін (2000 мг/добу), ірбесартан (300 мг/добу) та А-ЛК (600 мг/добу). Підтверджено ефективне потенціювання нейропротекторних властивостей при одночасному застосуванні метформіну, ірбесартану та А-ЛК.

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

Інформація про фінансування. Робота є складовою частиною НДР «Механізми розвитку, розповсюдженість судинних та неврологічних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та осіб з ожирінням залежно від стану кишкової мікробіоти та наявності гіперамоніємії в умовах військового стану» (№ 0123U103220).

Внесок авторів. Жердьова Н.М. — концепція і дизайн дослідження, аналіз даних, статистичний аналіз, написання статті, редагування, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Костіцька І.О. — підготовка літературних джерел, корекція тексту; Степура О.А. — проведення діагностики КАН, підготовка літературних джерел; Богославець В.В. — збір даних, забір матеріалу для визначення лабораторних показників; Калмикова А.Д. — збір даних, забір матеріалу для визначення лабораторних показників, внесення даних у систему для обробки статистичних даних.

Список літератури

1. Apfel SC. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*. 1999;41(Suppl 1):27-34. doi: 10.1159/000052077.
2. Moosaie F, Mohammadi S, Saghaadeh A, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Feb 14;18(2):e0268816. doi: 10.1371/journal.pone.0268816.
3. Eyleten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:2823671. doi: 10.1155/2017/2823671.
4. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005 May 1;57(9):1068-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.008.
5. Tamura S, Suzuki H, Hirowatari Y, Hatase M, Nagasawa A, Matsuno K, et al. Release reaction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through PAR1 activation and its two distinct pools in human platelets. *Thromb Res*. 2011 Nov;128(5):e55-61. doi: 10.1016/j.thromres.2011.06.002.
6. Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikołajuk A, Adamśka A, Zielińska M, Kamińska N, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentration is downregulated by intralipid/heparin infusion or high-fat meal in young healthy male subjects. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):358-62. doi: 10.2337/dc11-1295.
7. Huang CC, Liu ME, Chou KH, Yang AC, Hung CC, Hong CJ, et al. Effect of BDNF Val66Met polymorphism on regional white matter hyperintensities and cognitive function in elderly males without dementia. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jan;39:94-103. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.027.
8. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22;102(1):169-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.041.
9. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006 Jul;55(7):852-7. doi: 10.1016/j.metabol.2006.02.012.
10. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of BDNF in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci*. 2007 Dec 26;27(52):14265-74. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3308-07.2007.
11. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Feb;50(2):431-8. doi: 10.1007/s00125-006-0537-4.
12. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem*. 2008 Jul;41(10-11):812-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.03.003.
13. Zherdova NM, Stepura OA, Drevytska TI, Kostitska IO. The role of metformin in central and peripheral nerve regeneration. *Problems of Endocrine Pathology*. 2023;80(2):14-21. doi: 10.21856/j-PEP.2023.2.02.
14. Toriya M, Maekawa F, Maejima Y, Onaka T, Fujiwara K, Nakagawa T, et al. Long-term infusion of brain-derived neurotrophic factor reduces food intake and body weight via a corticotrophin-releasing hormone pathway in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2010 Sep;22(9):987-95. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02039.x.
15. Hao S, He Q, Yuan Y, Mu Q. The protective effects of Irbesartan in cognitive impairment in hypertension. *Aging (Albany NY)*. 2024 Mar 23;16(6):5065-5076. doi: 10.18632/aging.205589.
16. Gomes BAQ, Santos SMD, Gato LDS, Espindola KMM, Silva RKMD, Davis K, et al. Alpha-Lipoic Acid Reduces Neuroinflammation and Oxidative Stress Induced by Dapsone in an Animal Model. *Nutrients*. 2025 Feb 25;17(5):791. doi: 10.3390/nu17050791.
17. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
18. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
19. Peng Y, Liu YS, Wu MY, Chen CN, Li CQ, Jiang AQ, et al. Evaluation of the Degree of Agreement of Four Methods for Diagnosing Diabetic Autonomic Neuropathy. *Front Neurol*. 2021 May 25;12:637099. doi: 10.3389/fneur.2021.637099.
20. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):855-867. doi: 10.4239/wjdv12.i6.855.

21. Stepura O, Drevytska T, Todurov I, Zherdova N. The relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2024;81(2):36–42. doi: 10.21856/j-PEP.2024.2.05.

22. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 28;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.

23. Śmieszek A, Stręk Z, Kornicka K, Grzesiak J, Weiss C, Marycz K. Antioxidant and Anti-Senescence Effect of Metformin on Mouse Olfactory Ensheathing Cells (mOECs) May Be Associated with Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels—An Ex Vivo Study. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 20;18(4):872. doi: 10.3390/ijms18040872.

Отримано/Received 28.04.2025

Рецензовано/Revised 11.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 16.06.2025 ■

Information about authors

Nadiia Zherdova, MD, PhD, Professor, Head of Department diagnostic and treatment metabolic disease, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2716-8447>

Olena Stepura, PhD, Researcher of the Department of Diagnostic and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovation Medical Technologies of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.stepura@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2445-9927>

Vitalina Bohoslavets, Postgraduate Student, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: bogoslavetsvitalina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-5706-5952>

Alina Kalmykova, Postgraduate Student, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: akalmykova525@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-6470-6944>

Iryna O. Kostitska, MD, PhD, Professor, Professor of Endocrinology Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

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

Information about funding. This work was carried out as part of the research project: Development mechanisms, prevalence of vascular and neurological complications in patients with type 2 diabetes and obese individuals depending on the state of the intestinal microbiota and the presence of hyperammonemia under martial law conditions (№ 0123U103220).

Authors' contribution. N.M. Zherdova — research concept and design, data analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article, editing, critical review, final approval of the article; O.A. Stepura — conducting CAN diagnostics, preparing literature sources; V.V. Bogoslavets — collecting data, taking of material for determining laboratory parameters A.D. Kalmykova — collecting data, taking of material for determining laboratory parameters, entering data into the system for processing statistical data; I.O. Kostitska — preparation of literary sources, text correction.

N.M. Zherdova¹, O.A. Stepura¹, V.V. Bohoslavets¹, A.D. Kalmykova¹, I.O. Kostitska²

¹Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Brain-derived neurotrophic factor — an innovative therapeutic vector in the treatment and prevention of cardiac autonomic neuropathy

Abstract. Background. Even with modern therapeutic approaches, only a small proportion of patients with type 2 diabetes mellitus achieve effective metabolic control. The relevance of the work is due to the growing need for personalized management of patients with type 2 diabetes to prevent the development and progression of cardiac autonomic neuropathy (CAN). The purpose was to evaluate the effects of metformin, irbesartan, and alpha-lipoic acid (A-LA) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and CAN in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** Sixty people over 40 years of age with a verified diagnosis of type 2 diabetes mellitus who met the study criteria were examined and divided into three groups: group 1 (n = 20) received metformin alone (Metafora-SR, Kyiv Vitamin Plant JSC) at a daily dose of 2,000 mg; group 2 (n = 20) was assigned to combined treatment with metformin (Metafora-SR, Kyiv Vitamin Plant JSC) 2,000 mg/day and irbesartan (Irbetan, Kyiv Vitamin Plant JSC) 300 mg/day; group 3 (n = 20) received a combination of metformin (Metafora-SR, Kyiv Vitamin Plant JSC) 2,000 mg/day, irbesartan (Irbetan, Kyiv Vitamin Plant JSC) 300 mg/day and A-LA (Alfa-lipon, Kyiv Vitamin Plant JSC) at a daily dose of 600 mg. According to the design of the scientific study, all patients underwent an assessment of basic anthropometric

data, a set of laboratory examinations (glycated hemoglobin, BDNF level), clinical and instrumental diagnosis for the presence of CAN at the beginning and after 3 months of therapy. **Results.** The results of the regression analysis revealed a negative relationship between BDNF level and the presence of CAN with a value of $B = -2.46$ (95% confidence interval (CI): -3.80 to -1.12), $p = 0.001$; the influence of age ($B = 0.05$; 95% CI: 0.01 – 1.10 ; $p = 0.017$) and duration of type 2 diabetes ($B = 0.09$; 95% CI: 0.03 – 0.15 ; $p = 0.002$) on the development of CAN. After treatment, BDNF increased statistically significantly in all three groups ($p \leq 0.05$). However, a decrease in the manifestations of CAN in terms of the total score was observed in the second and third groups. In the third group, two tests significantly improved, namely Valsalva and 30/15 ($p \leq 0.05$), which indicates an improvement in the state of the parasympathetic nervous system. **Conclusions.** Low BDNF level is an early diagnostic marker of autonomic nervous system damage, particularly CAN in patients with type 2 diabetes. Effective potentiation of neuroprotective properties with simultaneous use of metformin, irbesartan, and A-LA has been confirmed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiac neuropathy; brain-derived neurotrophic factor; metformin; irbesartan; alpha-lipoic acid

УДК 618.3-06:616.839:616.12-008.331.1:616.12-008.311:615.217-054.73]:355.01(477.83)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1558>

Малачинська М.Й.

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

КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», м. Львів, Україна

Вегетативна нервова система у вагітних жінок в умовах воєнного стану: вплив вимушеного переселення та стресу на функціонування автономної регуляції

Резюме. Актуальність. Дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) є важливим фактором, що визначає перебіг вагітності та здоров'я жінки. Дослідження цього феномену серед вагітних жінок, які зазнали вимушеного переселення через воєнні дії, набуває особливої актуальності в умовах сучасної війни в Україні. **Метою** цього дослідження було оцінити вплив воєнного стресу на функціонування вегетативної нервової системи вагітних жінок, які переселились до Львівської області з різних регіонів України. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 1000 вагітних жінок, які були розподілені на три групи: перша група включала жінок, що переїхали з регіонів активних бойових дій, друга група — жінок, що переїхали з інших регіонів України, не охоплених бойовими діями, і третя група була контрольна — вагітні, що мешкали в Львівській області без вимушеного переселення. Використовували методи анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна для оцінки симпатичних і парасимпатичних проявів дисфункції ВНС. **Результати.** Результати показали, що жінки, які вимушено переселились з районів бойових дій, мали найбільш виражені порушення ВНС, зокрема тахікардію, підвищений артеріальний тиск та рівень глікемії, знижений рівень саливації та схуднення. Парасимпатичні порушення також були більш вираженими в цих жінок, зокрема відзначалась гіперемія шкіри та гіпотензія. Вагітні жінки, які були змушені покинути регіони активних бойових дій, мають найвищий ризик розвитку дисфункції вегетативної нервової системи, що проявляється підвищеною активністю як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС. Жінки, які переїхали з регіонів, що не зазнали активних бойових дій, також мають ознаки порушень вегетативної регуляції, хоча вони менш виражені порівняно з першою групою. Контрольна група вагітних жінок, які проживали у Львові без вимушеного переселення, мала найнижчі показники порушень ВНС, що свідчить про значний вплив стресу, пов'язаного з війною та зміною місця проживання. **Висновки.** Виявлені порушення ВНС безпосередньо корелюють з рівнем стресу та умовами життя вагітних, що підкреслює важливість надання комплексної медичної та психологічної допомоги для жінок, які зазнали стресу через воєнні дії. Подальші дослідження повинні оцінити довгострокові наслідки таких порушень для здоров'я жінок та їхніх дітей.

Ключові слова: вегетативна нервова система; вазопресин; стрес; вагітність; вимушене переселення; бойові дії; ожиріння; артеріальний тиск; психоемоційний стан

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Малачинська Марія Йосипівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: malaschynska@ukr.net; директор КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», вул. Джорджа Вашингтона, 6, м. Львів, 79032, Україна

For correspondence: Mariia Malachynska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: malaschynska@ukr.net; Director of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center, George Washington st., 6, Lviv, 79032, Ukraine

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

Вступ

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє ключову роль у регуляції фізіологічних процесів під час вагітності, забезпечуючи адаптацію організму жінки до зростаючих потреб плода [1–3]. Однак дисфункція ВНС, зокрема порушення автономної регуляції серцево-судинної системи, може спричинити серйозні ускладнення під час вагітності [4–7]. Одним із важливих факторів у цьому процесі є вазопресин — нейропептид, що бере участь у регуляції артеріального тиску та серцево-судинного контролю [8–10].

Під час нормальної вагітності спостерігається системна вазодилатація, зниження загального периферичного опору та компенсаторне підвищення серцевого викиду [11, 12]. Однак при хронічній гіпертензивній вагітності (ХГВ) ці адаптаційні механізми порушуються, що призводить до розвитку ускладнень, як-от преєклампсія, порушення плацентарного кровопостачання та підвищений ризик серцево-судинних захворювань у майбутньому [13]. Вазопресин відіграє подвійну роль у цих процесах [14]. З одного боку, він контролює водно-сольовий баланс та судинний тонус, а з іншого — є нейромедіатором у регуляції вегетативних центрів головного мозку, що впливають на серцевий ритм та барорефлекторну чутливість [15–17]. У нормальних умовах під час вагітності концентрація вазопресину в плазмі знижується, що сприяє зниженню артеріального тиску та підтриманню гомеостазу. Однак у жінок з ХГВ відзначається підвищена експресія рецепторів V1aR та V1bR у гіпоталамічних центрах, що може спричинити надмірне симпатичне збудження та гіпертензивний стан [18–20].

У світі, де військові конфлікти стають все більш поширеними, вплив психоемоційного стресу на вагітних та породіль набуває особливого значення. Така надмірна психологічна напруга може мати серйозні наслідки не тільки для матері, але й для новонародженої дитини. Жінки, які переживають військову агресію під час вагітності, можуть стикнутися з особливо високим рівнем стресу, що може мати значний вплив на стан їхнього здоров'я та здоров'я дітей [21]. Попередні спостереження свідчать про високий рівень стресу та психічних проблем серед вагітних жінок, що перебували у зоні воєнної агресії. Наприклад, дослідження, проведені в Україні, показали, що понад половина вагітних жінок у зоні конфлікту мають ознаки посттравматичного стресового розладу та інших психічних проблем. Вагітність, пологи та післяпологовий період є критичними щодо забезпечення адекватної підтримки та догляду для жінок, які переживають війну, що є особливо важливим [22, 23].

Метою цього дослідження було оцінити вплив воєнного стресу на функціонування вегетативної нервової системи вагітних жінок, які переселились до Львівської області з різних регіонів України.

Матеріали та методи

Це дослідження є проспективним, когортним і було проведене у західному регіоні України, зокрема у Львівській області, яка була обрана як модельний регіон для

оцінки впливу воєнного стану на вегетативну нервову систему вагітних жінок внаслідок вимушеної зміни місця проживання.

Для збору даних була розроблена та апробована анкета «Дослідження перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонароджених у жінок в умовах воєнного стану в Україні». Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації та було схвалене локальним етичним комітетом. Усі учасниці надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

До дослідження було залучено 1000 вагітних жінок, які були розподілені на три групи.

Група 1 (n = 333): вагітні жінки, які переїхали до Львівської області з районів активних бойових дій.

Група 2 (n = 333): вагітні жінки, які добровільно переселилися до Львівської області з інших регіонів України, не охоплених бойовими діями.

Група 3 (контрольна, n = 334): вагітні жінки, які постійно проживають у Львівській області.

Визначення стану вегетативної нервової системи проводилося за допомогою адаптованої анкети А.М. Вейна, яка дозволяє оцінити вираженість вегетативних симптомів. Для кожного симптому була встановлена кількість балів, що відображає його вплив на функціональні системи організму. Отримані результати оброблялися з урахуванням відсоткового співвідношення симпатичних та парасимпатичних проявів за формулою:

$$Pc = \frac{0,5 - Nc \div \text{Сум}}{1 - (Nc + Nn) \div \text{Сум}} \times 100 \%, \\ Pn = 100 \% - Pc,$$

де Pc — вірогідність переважання симпатичних проявів; Pn — вірогідність переважання парасимпатичних проявів; Nc — сума балів, що свідчать про наявність симпатичних симптомів; Nn — сума балів, що свідчать про наявність парасимпатичних симптомів; Сум — загальна сума балів симптомів.

Для оцінки вегетативних показників проводилися такі дослідження: вимірювання артеріального тиску (АТ) з визначенням систолічного (АТсист) та діастолічного (АТдіаст) тиску, частоти серцевих скорочень (ЧСС). Вимірювали у стані спокою. Вегетативний індекс Кердо (ВІ) розраховувався за формулою:

$$VI = \left(1 - \frac{D}{ЧСС} \right) \times 100 \%,$$

де D — значення діастолічного артеріального тиску; $ЧСС$ — частота серцевих скорочень за хвилину.

Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначався непрямим методом Лільє — Штандера:

$$\text{Амплітуда АТ} = \text{АТсист} - \text{АТдіаст},$$

де Амплітуда АТ — амплітуда артеріального тиску; АТсист — систолічний артеріальний тиск; АТдіаст — діастолічний артеріальний тиск.

$$\text{АТср} = \frac{\text{АТсист} + \text{АТдіаст}}{2},$$

де АТср — середнє значення артеріального тиску.

$$AT_{ред} = \frac{\text{Амплітуда } AT}{AT_{ср}} \times 100 \%,$$

де $AT_{ред}$ — редуковане значення артеріального тиску.

$$ХОК = AT_{ред} \times ЧСС,$$

де $ХО$ — хвилинний об'єм крові; $AT_{ред}$ — редуковане значення артеріального тиску; $ЧСС$ — частота серцевих скорочень за хвилину.

Аналіз даних здійснювався за допомогою пакета статистичних програм R 4.2.1. Для оцінки вірогідності результатів використовували методи: оцінка нормального розподілу Вальда, t-критерій Стюдента для порівняння середніх значень між групами, дисперсійний аналіз ANOVA для багатофакторного аналізу, кореляційний аналіз Пірсона для виявлення взаємозв'язків між параметрами. Критичний рівень значущості приймався за $p < 0,05$.

Усі процедури дослідження відповідали етичним стандартам, затвердженим локальним етичним комітетом. Жінки отримували повну інформацію про мету та методи дослідження, а також підписували інформовану згоду. Дослідження не передбачало інвазивних втручань та забезпечувало повну конфіденційність даних.

Результати

У процесі дослідження встановлено, що вагітні жінки, які змушені були переїхати з областей активних бойових дій, мають найвищий ризик порушень у симпатичному та парасимпатичному відділах вегетативної нервової системи порівняно з вагітними, які мешкали у більш безпечних регіонах або залишалися у Львові.

Проведене дослідження вегетативного гомеостазу в умовах воєнного стану в Україні дало змогу визначити особливості порушень у симпатичному та парасимпатичному відділах ВНС у вагітних жінок, які змінювали місце проживання через бойові дії.

У роботі було виокремлено три групи: перша група ($n = 333$) — вагітні, які переїхали з регіонів, де відбувалися активні бойові дії; друга група ($n = 333$) — жінки, які також були змушені змінити місце проживання, проте з менш небезпечних зон; третя група ($n = 334$) — контрольна, що включала вагітних, які проживали у Львові без вимушеного переїзду. Аналіз даних, отриманих методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна, продемонстрував, що у вагітних першої групи показники симпатичних проявів вегетативного тонусу були найвищими. Зокрема, схуднення відзначалося у 21,0 % жінок, блідість шкіри — у 30,0 %, знижена саливація — у 30,0 %, підвищений АТ — у 30,0 % і тахікардія — у 30,0 %. У другій групі також зафіксовано суттєві зміни: схуднення виявлялося у 15,6 % вагітних, блідість шкіри — у 24,9 %, знижена саливація — у 30,0 %, підвищений АТ — у 30,0 %, тахікардія — у 24,9 %. Контрольна група мала нижчі показники порушень симпатичного відділу: схуднення — 6,3 %, блідість шкіри — 12,0 %, знижена саливація — 12,0 %, підвищений АТ — 12,0 %, тахікардія — 8,1 %. Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) підтвердили, що

найсильніший негативний вплив стресових факторів, пов'язаних із переїздом, спостерігався саме у жінок, які залишили регіони активних бойових дій.

Додатково було проаналізовано прояви парасимпатичного відділу ВНС. Результати підтвердили, що у першій групі такий тип порушень також траплявся частіше. Зокрема, ожиріння відзначалося у 18,9 % обстежених, гіперемія шкіри — у 14,0 %, виражений судинний рисунок — у 10,0 %, а надмірне потовиділення — у 30,0 %. Понижений АТ спостерігався у 21,0 % жінок, тоді як брадикардія визначалася у 18,9 %. У другій групі ці прояви були меншими за абсолютними показниками (наприклад, ожиріння — 9,3 %, гіперемія шкіри — 9,0 %, підвищене потовиділення — 30,0 %, брадикардія — 9,3 %). У контрольній групі парасимпатичні порушення реєструвалися значно рідше (ожиріння — 3,6 %, підвищене потовиділення — 12,0 %, брадикардія — 3,6 %). Порівняння трьох груп із урахуванням статистичних показників ($p < 0,05$) підтвердило, що найбільше навантаження на парасимпатичну ланку ВНС зазнавали жінки першої групи.

Аналіз результатів дослідження продемонстрував, що як симпатичні, так і парасимпатичні прояви дисфункції ВНС чітко пов'язані зі ступенем стресу та умовами життя вагітних. Найбільш виражені розлади відзначені у жінок, які виїхали з регіонів найактивніших бойових дій (перша група), тоді як у другій групі, яка також зазнала вимушеного переїзду, але в менш ризикованих умовах, показники були помірними. Контрольна група у Львові мала найнижчі показники порушень вегетативного гомеостазу. Така ситуація може бути пояснена безпосереднім впливом інтенсивних психо-емоційних навантажень та факторів навколишнього середовища, зумовлених військовими діями та різкою зміною життєвих обставин. Отримані висновки вказують на необхідність більш пильної уваги до вагітних, які перебувають у стані високого стресу через воєнну обстановку, з огляду на ризики порушень вегетативної регуляції та можливі ускладнення перебігу вагітності.

Згідно з отриманими результатами оцінки вегетативного тонусу, у жінок із соматоформною дисфункцією ВНС за гіпотонічним типом (табл. 1) виявлено суттєві відмінності у співвідношенні симпатичних та парасимпатичних проявів в усіх трьох групах.

У жінок першої групи середня сума балів симпатичних проявів становила $24,43 \pm 5,26$ ($p < 0,05$), що відповідає 21,96 % (20,31–23,6). Парасимпатичні прояви у цих жінок мали значно вищі показники — $89,15 \pm 7,37$ ($p < 0,05$), що становить 80,21 % (78,35–82,07). Загальна сума балів досліджуваних систем становила $113,51 \pm 6,70$ ($p < 0,05$), що свідчить про виражене переважання парасимпатичної активності.

У другій групі жінок було зафіксовано схоже співвідношення. Середня сума балів симпатичних проявів становила $39,75 \pm 5,21$ ($p < 0,05$), або 35,77 % (34,19–37,35), а парасимпатичних проявів — $71,82 \pm 7,23$ ($p < 0,05$), що відповідає 64,62 % (62,83–66,39). Загальна сума балів у цій групі була дещо нижчою і становила $109,90 \pm 7,49$ ($p < 0,05$), що свідчить про виражену парасимпатичну домінанту.

Таблиця 1. Показники вегетативного тону в обстежених жінок із соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом, визначені методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна

Група обстежених жінок	Значення показника вегетативного тону в обстежених жінок із соматоформною дисфункцією ВНС за гіпотонічним типом				
	Середня сума балів симпатичних проявів, абс.ч.	Середнє значення симпатичних проявів, %	Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс.ч.	Середнє значення парасимпатичних проявів, %	Середня загальна сума балів симптомів досліджуваних систем, абс.ч.
Перша (n = 33)	24,43 ± 5,26*	21,96 (20,31–23,60)	89,15 ± 7,37*	80,21 (78,35–82,07)	113,51 ± 6,70*
Друга (n = 23)	39,75 ± 5,21**	35,77 (34,19–37,35)	71,82 ± 7,23**	64,62 (62,83–66,39)	109,90 ± 7,49**
Третя (n = 7)	45,20 ± 4,54	40,53 (39,24–41,83)	66,17 ± 6,60	56,42 (57,77–58,20)	114,22 ± 7,47

Примітки: * — різниця вірогідна між показниками першої та третьої групи ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна між показниками другої та третьої групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Вегетативні показники в обстежених жінок із соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом

Група обстежених жінок	Вегетативний показник в обстежених жінок із соматоформною дисфункцією ВНС за гіпотонічним типом				
	Середнє значення систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	Середнє значення діастолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	Середнє значення частоти серцевих скорочень, уд/хв	Середнє значення вегетативного індексу Кердо	Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв
Перша (n = 33)	91,85 ± 11,02*	61,16 ± 8,02*	62,66 ± 7,52*	–2,15 ± 0,22*	2508,70 ± 312,08*
Друга (n = 23)	82,69 ± 10,45**	51,92 ± 6,51**	54,44 ± 6,54**	–4,19 ± 0,48**	2476,97 ± 308,44**
Третя (n = 7)	81,07 ± 9,73	50,40 ± 6,26	55,03 ± 6,88	–8,40 ± 0,96	2569,68 ± 316,02

Примітки: * — різниця вірогідна між показниками першої та третьої групи ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна між показниками другої та третьої групи ($p < 0,05$).

Найменш виражені парасимпатичні прояви спостерігалися у жінок третьої групи. Середня сума балів симпатичних проявів у цій групі становила 45,20 ± 4,54, що відповідає 40,53 % (39,24–41,83), а парасимпатичних проявів — 66,17 ± 6,60, або 56,42 % (57,77–58,2). Загальна сума балів у цій групі становила 114,22 ± 7,47.

Результати дослідження підтверджують можливість значного впливу стресу на організм жінок першої та другої групи, у яких виявлені більш виражені порушення ВНС з домінуванням парасимпатичної активності порівняно з показниками у жінок третьої групи ($p < 0,05$).

Найвищі середні показники АТ при соматоформній дисфункції ВНС за гіпотонічним типом (табл. 2) були зафіксовані у жінок першої групи. Вони становили 91,85 ± 11,02 мм рт.ст. ($p < 0,05$) для систолічного тиску та 61,16 ± 8,02 мм рт.ст. ($p < 0,05$) для діастолічного. У жінок другої групи ці показники становили відповідно 82,69 ± 10,45 ($p < 0,05$) та 51,92 ± 6,51 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Найнижчі показники були у жінок третьої контрольної групи, де АТ становив 81,07 ± 9,73 та 50,40 ± 6,26 мм рт.ст.

ЧСС була найвищою у жінок третьої групи і становила 55,03 ± 6,88 уд/хв, тоді як у жінок першої групи цей показник дорівнював 62,66 ± 7,52 уд/хв, ($p < 0,05$), а у жінок другої групи — 54,44 ± 6,54 уд/хв ($p < 0,05$).

Щодо вегетативного індексу Кердо, найбільш виражені парасимпатичні реакції спостерігались у жінок третьої групи, у якій індекс дорівнював –8,40 ± 0,96 ($p < 0,05$). У жінок із першої групи індекс був трохи менш виражений і становив –2,15 ± 0,22 ($p < 0,05$), тоді

як у жінок другої групи він дорівнював –4,19 ± 0,48 ($p < 0,05$).

Середній хвилинний об'єм крові також різнився між групами: у жінок першої групи він становив 2508,70 ± 312,08 мл/хв ($p < 0,05$), у жінок другої групи — 2476,97 ± 308,44 мл/хв ($p < 0,05$), а у жінок третьої групи — 2569,68 ± 316,02 мл/хв.

Обговорення

Дисфункція ВНС у вагітних із ХГВ характеризується зниженням варіабельності серцевого ритму, що свідчить про порушену парасимпатичну активність та переважання симпатичного тону [24, 25]. Водночас спостерігається зниження барорефлекторної чутливості, що призводить до меншої адаптаційної здатності серцево-судинної системи до змін кров'яного тиску. Гіперреактивність симпатичної нервової системи проявляється підвищеною частотою серцевих скорочень (тахікардією) та зростанням низькочастотного компонента варіабельності серцевого ритму [26, 27]. Дослідження, проведені на моделях шурів із спонтанною гіпертензією (СГ), підтвердили, що у вагітних самок СГ концентрація вазопресину в плазмі значно знижується у пізніх термінах гестації. Це, у свою чергу, викликає тахікардію та підвищену барорефлекторну чутливість як компенсаторний механізм [28].

Вплив порушень ВНС на вагітність має серйозні наслідки як для матері, так і для плода. Ризик прееклампсії зростає, оскільки дисфункція вазопресинергічної системи може сприяти судинному спазму та порушенню плацентарного кровотоку. Гіпоксія плода може розвину-

тися через недостатню регуляцію артеріального тиску та серцевого ритму, що підвищує ризик внутрішньоутробної затримки росту. Післяпологові ускладнення можуть виникати внаслідок підвищеного симпатичного тону під час вагітності, що може бути предиктором серцево-судинних захворювань у матері після пологів [29].

Порушення функціонування вегетативної нервової системи під час вагітності, особливо у жінок із гіпертензивними станами, має суттєвий вплив на прогноз матері та плода. Дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною активністю, порушення регуляції вазопресинергічної системи та зниження адаптаційних можливостей серцево-судинної системи можуть бути факторами ризику ускладнень вагітності. Подальші дослідження у цій галузі є важливими для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування гіпертензивних станів під час вагітності [30].

Результати дослідження продемонстрували значний вплив стресу, пов'язаного з вимушеним переселенням через воєнні дії, на стан ВНС вагітних жінок. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що жінки, які переїхали з регіонів активних бойових дій (перша група), мають найвираженіші порушення вегетативного гомеостазу, що проявляється підвищеним рівнем як симпатичних, так і парасимпатичних симптомів порівняно з іншими групами.

Серед найпоширеніших проявів симпатичної активності у жінок першої групи були тахікардія, підвищений артеріальний тиск, знижена саливація та схуднення. У другій групі, яка включала жінок, що переїхали з менш небезпечних регіонів, також відзначалося підвищення симпатичних симптомів, але меншою мірою. Контрольна група демонструвала найнижчий рівень вегетативних порушень, що підтверджує значний вплив стресу, пов'язаного з переселенням.

Парасимпатичні розлади також були більш вираженими у першій групі, зокрема відзначалися гіпотензія, підвищене потовиділення, гіперемія шкіри та брадикардія. Другу групу характеризували схожі, але менш виражені симптоми. Контрольна група мала мінімальні прояви порушень парасимпатичної регуляції.

Статистично вірогідні відмінності між групами ($p < 0,05$) свідчать про те, що рівень стресу прямо корелює з вираженістю порушень ВНС. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які підтверджують негативний вплив хронічного стресу та психоемоційних навантажень на вегетативний баланс.

Таким чином, дослідження демонструє необхідність своєчасної медичної та психологічної допомоги вагітним жінкам, які зазнали стресу через військові дії та вимушене переселення. Це може включати комплексні програми підтримки, спрямовані на стабілізацію психоемоційного стану та корекцію вегетативних порушень.

Висновки

Вагітні жінки, які були змушені покинути регіони активних бойових дій, мають найвищий ризик розвитку дисфункції вегетативної нервової системи, що проявляється підвищеною активністю як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС.

Жінки, які переїхали з регіонів, що не зазнали активних бойових дій, також мають ознаки порушень вегетативної регуляції, хоча вони менш виражені порівняно з першою групою.

Контрольна група вагітних жінок, які проживали у Львові без вимушеного переселення, мала найнижчі показники порушень ВНС, що свідчить про значний вплив стресу, пов'язаного з війною та зміною місця проживання.

Виявлені вегетативні порушення можуть мати серйозні наслідки для перебігу вагітності, що підкреслює необхідність розробки спеціалізованих медичних та психологічних програм підтримки для вагітних жінок, які зазнали впливу воєнного стресу.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на оцінку довгострокових наслідків стресу, пов'язаного з війною, для здоров'я жінок і дітей, а також на пошук ефективних стратегій профілактики та лікування вегетативних порушень у цієї категорії пацієнток.

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

Список літератури

1. Goldstein DS. *Stress and the autonomic nervous system. Auton Neurosci.* 2023 Jul;247:103096. doi: 10.1016/j.autneu.2023.103096. Epub 2023 May 10. PMID: 37257231.
2. Weiss SJ, Cooper B, Leung C. *Exposure to prenatal stressors and infant autonomic nervous system regulation of stress. Stress.* 2024 Jan;27(1):2327328. doi: 10.1080/10253890.2024.2327328. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38497496; PMCID: PMC11144651.
3. Krzeczowski JE, Hall M, Saint-Amour D, Oulhote Y, McGuckin T, Goodman CV, et al. *Prenatal fluoride exposure, offspring visual acuity and autonomic nervous system function in 6-month-old infants. Environ Int.* 2024 Jan;183:108336. doi: 10.1016/j.envint.2023.108336. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38064923; PMCID: PMC10981044.
4. Jovanović M, Stevanović B, Pajović V, et al. *Vasopressin and cardiovascular autonomic adjustment in chronic hypertensive pregnancy. Hypertens Res.* 2024;47:2393-2404. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01769-6>.
5. Godley F 3rd, Meitzen J, Nahman-Averbuch H, O'Neal MA, Yeomans D, Santoro N, et al. *How Sex Hormones Affect Migraine: An Interdisciplinary Preclinical Research Panel Review. J Pers Med.* 2024 Feb 7;14(2):184. doi: 10.3390/jpm14020184. PMID: 38392617; PMCID: PMC10889915.
6. Connett GJ. *Asthma, classical conditioning, and the autonomic nervous system — a hypothesis for why children wheeze. Arch Dis Child.* 2024 May 17;109(6):462-467. doi: 10.1136/archdischild-2023-325441. PMID: 37648401; PMCID: PMC11103287.
7. Vidigal GP, Gonzaga LA, Porto AA, Garner DM, Cardoso VF, Valenti VE. *A systematic review to investigate whether birth weight affects the autonomic nervous system in adulthood. Rev Paul Pediatr.* 2023 Nov 3;42:e2023002. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023002. PMID: 37937677; PMCID: PMC10627483.
8. Singh Solorzano C, Grano C. *Predicting postpartum depressive symptoms by evaluating self-report autonomic nervous system reactivity during pregnancy. J Psychosom Res.* 2023 Nov;174:111484.

doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111484. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37690332.

9. Sharifi-Heris Z, Yang Z, Rahmani AM, Fortier MA, Sharifi-Heris H, Bender M. Phenotyping the autonomic nervous system in pregnancy using remote sensors: potential for complication prediction. *Front Physiol.* 2023 Nov 21;14:1293946. doi: 10.3389/fphys.2023.1293946. PMID: 38074317; PMCID: PMC10702512.

10. Mercado L, Escalona-Vargas D, Blossom S, Siegel ER, Whittington JR, Preissl H, Walden K, Eswaran H. The effect of maternal pregestational diabetes on fetal autonomic nervous system. *Physiol Rep.* 2023 May;11(9):e15680. doi: 10.14814/phy2.15680. PMID: 37144450; PMCID: PMC10161040.

11. Felici M, Sgorbini M, Baragli P, Lanatà A, Marmorini P, Camillo F. Autonomic nervous system balance in parturient mares: Spontaneous vs induced delivery. *PLoS One.* 2023 Mar 17;18(3):e0283116. doi: 10.1371/journal.pone.0283116. PMID: 36930584; PMCID: PMC10022798.

12. Brislane Á, Davenport MH, Steinback CD. The sympathetic nervous system in healthy and hypertensive pregnancies: physiology or pathology? *Exp Physiol.* 2023 Oct;108(10):1238-1244. doi: 10.1113/EP089665. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36459575; PMCID: PMC10988427.

13. Fritsche L, Hartkopf J, Hummel J, Löffler DS, Yamazaki H, Häring HU, et al. Maternal Weight Gain during Pregnancy and the Developing Autonomic Nervous System-Possible Impact of GDM. *Nutrients.* 2022 Dec 7;14(24):5220. doi: 10.3390/nu14245220. PMID: 36558379; PMCID: PMC9784678.

14. Yu C, Gu J, Liao Z, Feng S. Prediction of spinal anesthesia-induced hypotension during elective cesarean section: a systematic review of prospective observational studies. *Int J Obstet Anesth.* 2021 Aug;47:103175. doi: 10.1016/j.ijoa.2021.103175. Epub 2021 May 1. PMID: 34034957.

15. Willyard C. How gut microbes could drive brain disorders. *Nature.* 2021 Feb;590(7844):22-25. doi: 10.1038/d41586-021-00260-3. PMID: 33536656.

16. Vrijkotte TGM, Smeets J, de Rooij SR, Bosch JA. Maternal long-chain polyunsaturated fatty acid status during early pregnancy: Association with child behavioral problems and the role of autonomic nervous system activity. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):3338-3345. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.002. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33218766.

17. Schlatterer SD, du Plessis AJ. Exposures influencing the developing central autonomic nervous system. *Birth Defects Res.* 2021 Jul 1;113(11):845-863. doi: 10.1002/bdr2.1847. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33270364.

18. Recher M, Garabedian C, Aubry E, Sharma D, Butruille L, Storme L, De Jonckheere J. Opioid effect on the autonomic nervous system in a fetal sheep model. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jul;304(1):73-80. doi: 10.1007/s00404-020-05917-4. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389095.

19. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Oct;117:26-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28757456.

20. 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.

21. Знаменська Т., Зброжук Є., Воробйова О., Нікуліна Л., Голота Т. Вплив психоемоційного стресу у вагітних та породіль на стан новонароджених під час військової агресії. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023;13(4(50)):5-11. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.1>.

22. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B1/benfortiamine. *International Neurological Journal.* 2025;21(1):96-107. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157>.

23. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine.* 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclim.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.

24. Jurczyk M, Dyląg KA, Skowron K, Gil K. Prenatal alcohol exposure and autonomic nervous system dysfunction: A review article. *Folia Med Cracov.* 2019;59(3):15-21. doi: 10.24425/fmc.2019.131132. PMID: 31891356.

25. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med.* 2019 Apr;285(4):352-366. doi: 10.1111/joim.12852. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30372565.

26. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology.* 2019 Jan 15;92(3):134-144. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30587518; PMCID: PMC6340385.

27. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:433-454. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_27. PMID: 30051400; PMCID: PMC6768431.

28. Mulkey SB, Kota S, Swisher CB, Hitchings L, Metzler M, Wang Y, Maxwell GL, et al. Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants. *Early Hum Dev.* 2018 Aug;123:11-16. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.07.003. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30025221; PMCID: PMC6136650.

29. Johnson AK, Xue B. Central nervous system neuroplasticity and the sensitization of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Dec;14(12):750-766. doi: 10.1038/s41581-018-0068-5. PMID: 30337707; PMCID: PMC6532772.

30. Pankiv V, Yuzvenko T, Mykhalchyshyn G. Relationships between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(8):639-642. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1472>.

Отримано/Received 04.03.2025

Рецензовано/Revised 05.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2025 ■

Information about author

Mariia Malachynska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: malachynska@ukr.net; Director of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2895-3666>

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

M.Y. Malachynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine

**Autonomic nervous system in pregnant women under martial law:
the impact of forced relocation and stress
on the functioning of autonomous regulation**

Abstract. Background. Autonomic nervous system (ANS) dysfunction is an important factor determining the course of pregnancy and maternal health. Research on this phenomenon among pregnant women who have experienced forced relocation due to military conflict is particularly relevant in the context of the ongoing war in Ukraine. The aim of this study was to assess the impact of war-related stress on the functioning of the autonomic nervous system in pregnant women who were relocated to the Lviv region from various parts of Ukraine. **Materials and methods.** The study involved 1,000 pregnant women divided into three groups: group 1 included women who relocated from active combat zones, group 2 consisted of women who moved from less affected regions, and group 3 were controls who lived in Lviv without forced relocation. The research employed Wayne's questionnaire for evaluating sympathetic and parasympathetic symptoms of ANS dysfunction. **Results.** The results showed that women who were forcibly displaced from combat zones exhibited the most pronounced ANS disturbances, including tachycardia, elevated blood pressure, glycemia, reduced salivation, and weight loss. Parasympathetic disturbances were also more pronounced in this group, with symp-

toms like skin erythema and hypotension. Pregnant women who were forced to leave regions of active hostilities have the highest risk of developing autonomic nervous system dysfunction, which is manifested by increased activity of both the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS. Women who moved from regions that were not exposed to active hostilities also have signs of autonomic regulation disorders, although they are less pronounced compared to the first group. The control group of pregnant women who lived in Lviv without forced relocation had the lowest rates of ANS disorders, which indicates a significant impact of stress associated with the war and change of residence. **Conclusions.** The identified ANS dysfunctions directly correlated with stress levels and living conditions of pregnant women, highlighting the importance of providing comprehensive medical and psychological support to women affected by the war. Further studies should focus on the long-term consequences of such disturbances for the health of both mothers and their children.

Keywords: autonomic nervous system; vasopressin; stress; pregnancy; forced relocation; hostilities; obesity; blood pressure; psycho-emotional state

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Багатогранність ефектів профілактики та лікування ЦД 2-го типу



Глюкофаж®
оригінальний метформін¹

Глюкофаж® XR
оригінальний метформін¹



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

1. <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.dec.gov.ua%2Fwp-content%2Fuploads%2F0205%2F05%2Fprojekt-pereliku-oryginalnyh-lz-stantom-na-02.05.2025.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK>.

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 секреції 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 < 30 мл/хв/1,73 м²); 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: Глюкофаж®: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France або Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. Глюкофаж® XR 500 мг: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Глюкофаж® XR 1000 мг: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France або Мерк Хелскав КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. 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 Воцлава 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-GLUX-00004

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

MERCK

acino

УДК 616.97:616-097

Урбанович А.М., Сідельник Н.Я.

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

Роль метформіну у лікуванні жінок із метаболічними порушеннями

Резюме. Актуальність. Метформін є препаратом першої лінії для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) завдяки високій ефективності, безпеці та доступності. Попри те, що це один із найстаріших цукрознижувальних препаратів, його актуальність залишається високою. **Матеріали та методи.** Пошук літератури проведено в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за ключовими словами: metformin, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, polycystic ovary syndrome (PCOS), gestational diabetes mellitus (GDM). **Результати.** Метформін може застосовуватися як монотерапія у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² з метою збільшення чутливості до інсуліну, поліпшення глікемічного профілю та ліпідного обміну. Метформін може бути доданий до терапії комбінованими оральними контрацептивами у пацієнок, які лікуються з приводу гірсутизму та дисменореї. Така комбінація може забезпечувати кращі клінічні ефекти, особливо у жінок із ІМТ > 30 кг/м², факторами ризику ЦД або порушеною толерантністю до глюкози. Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) 2025 р., метформін не є препаратом першої лінії для лікування гестаційного діабету, але може розглядатися як альтернатива інсулінотерапії у разі її недоступності або протипоказань. Настанови NICE (2020) рекомендують застосування метформіну у вагітних з рівнем глюкози натще $< 7,0$ ммоль/л у разі неефективності модифікації способу життя. Метформін рекомендовано ADA (2025) для профілактики ЦД2, зокрема в осіб віком 25–59 років з ІМТ ≥ 35 кг/м², підвищеним рівнем глюкози плазми натще (≥ 6 ммоль/л) та глікованим гемоглобіном (HbA1c) $\geq 6,0$ %, а також у жінок із гестаційним цукровим діабетом в анамнезі. **Висновки.** Метформін є препаратом вибору для жінок із метаболічними порушеннями, зокрема при СПКЯ, може бути використаний при гестаційному діабеті як альтернатива інсуліну у разі його недоступності або наявності протипоказань. Окрім того, метформін рекомендований для профілактики ЦД2 у пацієнтів із високим ризиком його розвитку.

Ключові слова: метформін; інсулінорезистентність; синдром полікістозних яєчників; гестаційний цукровий діабет; предіабет; огляд

Вступ

Метформін є препаратом першої лінії для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), рекомендованим у багатьох провідних клінічних настановах, зокрема в настановах American Diabetes Association (ADA, 2025), European Association for the Study of Diabetes (EASD, 2022), National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2022), International Diabetes Federation (IDF, 2025) [1–4]. Попри те, що це один із найстаріших цукрознижувальних препаратів, який використовується в клінічній практиці вже понад 60 років, його актуаль-

ність залишається високою. Окрім доведеної глюкознижувальної ефективності, метформін має низку плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, сприяє помірному зниженню маси тіла, поліпшує ліпідний профіль, а також виявляє кардіопротекторні (дослідження UKPDS) та потенційні гепатопротекторні й антинеопластичні властивості [5].

Метою огляду є узагальнення сучасних міжнародних рекомендацій та наукових даних щодо механізмів дії, терапевтичних показань і клінічного значення метформіну у пацієнок із метаболічними порушеннями.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Урбанович Аліна Мечиславівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alinaur@dr.com; тел.: +380 (322) 76-46-73

For correspondence: Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +380 (322) 76-46-73

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

Матеріали та методи

Проведено пошук літератури у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за статтями, опублікованими в період з 2000 до 2025 року. Використовувалися ключові слова та їхні комбінації: metformin, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, polycystic ovary syndrome (PCOS), gestational diabetes mellitus (GDM). Основну увагу приділено міжнародним рекомендаціям (Standards of Care in Diabetes — 2025 (ADA); ESHRE/ASRM PCOS Guideline (2023), NICE NG3 (2020)), результатам рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізом та систематичним оглядам.

Результати
Метформін: клінічна ефективність та механізми дії

Метформін — це пероральний цукрознижувальний препарат із групи бігуанідів. У печінці препарат знижує продукування та вивільнення глюкози, пригнічує ліпогенез, зменшує накопичення ліпідів [5]. У кишечнику посилює метаболізм глюкози в ентероцитах, стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), пригнічує активність дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), а також модулює кишкову мікробіоту [7–9]. У м’язовій і жировій тканині метформін підвищує чутливість до інсуліну та поліпшує утилізацію глюкози [10]. На рівні центральної нервової системи метформін асоціюється зі зниженням апетиту, що сприяє зниженню маси тіла [11]. Згідно з даними дослідження UKPDS, було доведено ефективність метформіну у зниженні ризику серцево-судинних подій і смертності у пацієнтів з надмірною вагою та ЦД2 [12]. Основні механізми дії та клінічно значущі ефекти метформіну подані у табл. 1.

Крім того, препарат має високий профіль безпеки, оскільки він не викликає гіпоглікемію, і є препаратом із низькою вартістю, що робить його доступним для широкого клінічного використання [13].

Роль інсулінорезистентності у розвитку метаболічних порушень, клінічні прояви та методи оцінки

Інсулінорезистентність (ІР) є одним із найпоширеніших метаболічних розладів, при якому порушується дія інсуліну у тканинах-мішенях [14]. Оскільки інсулін виконує різні функції в організмі людини, компенсаторна гіперінсулінемія, яка виникає внаслідок нездатності контролювати вуглеводний обмін, асоціюється з метаболічними та ендокринними порушеннями [14]. До найхарактерніших клінічних наслідків належать такі:

- порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще, порушена толерантність до глюкози, ЦД2);
- шкірні прояви (чорний акантоз, шкірні бородавки, вогнищева алопеція);
- порушення жирової тканини (ліпоатрофія, ліпогіпертрофія, абдомінальне ожиріння);
- порушення опорно-рухової системи (псевдоакромегалія, гіпертрофія м’язів);
- порушення ліпідного обміну (гіпертригліцеридемія);
- порушення репродуктивної системи (аменорея, гірсутизм, маскулінізація, олігоовуляція та порушення фертильності) [15].

ІР розглядається як спільний патофізіологічний механізм для багатьох клінічних станів, що часто об’єднуються під терміном «метаболічний синдром» [14]. Золотим стандартом оцінки ІР є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест, який застосовується лише в умовах клінічних досліджень. Ця методика дозволяє визначити кількість глюкози, яку необхідно вводити внутрішньовенно протягом визначеного періоду для підтримання стабільного рівня глікемії в умовах індукованої гіперінсулінемії. Безперервна внутрішньовенна інфузія інсуліну блокує вироблення інсуліну підшлунковою залозою та вироблення глюкози печінкою. У клінічній практиці використовується індекс НОМА-ІР, який корелює з результатами клемп-тесту. На сьогодні немає жодних

Таблиця 1. Молекулярні та метаболічні ефекти метформіну [6]

Ефекти	Опис
Втрата ваги	Зниження апетиту і підвищена секреція ГПП-1
Антигіперглікемічний	— Зниження всмоктування вуглеводів (вплив на постпрандіальну глікемію); — інгібування печінкового глюконеогенезу: інгібування циклу Кребса та/або окисного фосфорилування за допомогою активації АМФК; — посилення інсуліноопосередкованого транспорту глюкози в скелетних м’язах: активація, експресія та переміщення з внутрішньоклітинного пулу GLUT-4
Антиліпідемічний	Посилення етерифікації ВЖК та пригнічення ліполізу в жировій тканині
Захист β-клітин	Зниження глюкози та ліпотоксичності: збереження β-клітинної маси
Гепатопротекторний	Зниження інсулінорезистентності печінки та поліпшення ліпідного профілю
Онкопротекторний	— Непрямий ефект: через зниження інсулінорезистентності та зниження рівня ІФР-1; — прямий ефект: через АМРК-залежні та АМРК-незалежні клітинні шляхи
Кардіопротекторний	— Втрата маси тіла та поліпшення ліпідного профілю протягом тривалого періоду прийому препарату; — невизначені серологічні або ендотеліальні фактори, як-от інгібітор активатора плазміногену-1

Примітки: ВЖК — вільні жирні кислоти; АМФК — аденозинмонофосфатна протеїнкіназа; ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид-1; ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту 1; GLUT-4 — транспортер глюкози типу 4.

клінічних стандартів оцінки концентрації інсуліну під час орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ). Клінічною ознакою набуті IP вважається абдомінальне ожиріння. Жінкам із високим ризиком порушень вуглеводного обміну рекомендовано проводити ОТТГ для виявлення постпрандіальної гіперглікемії, яка часто не виявляється при визначенні глікемії натще.

Метформін при синдромі полікістозних яєчників

СПКЯ — одне з найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку, що характеризується гіперандрогенією, порушенням менструального циклу та полікістозними змінами яєчників [16]. Згідно з сучасними критеріями поширеність СПКЯ у загальній популяції становить від 10 до 13 % [16]. Клінічні прояви СПКЯ є різноманітними та змінюються протягом життя. Найчастішими симптомами у молодому віці є нерегулярний менструальний цикл, гірсутизм, збільшення ваги, облісіння за чоловічим типом, потемніння шкіри (акантоз), головний біль, а також психологічні розлади (низька самооцінка, депресія, тривожність) та репродуктивні порушення (безпліддя, ускладнення вагітності) [17]. З віком збільшується частка метаболічних та серцево-судинних ускладнень (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, атеросклероз), що погіршує якість життя та підвищує ризик деяких форм онкопатології [17]. Найбільш поширеними метаболічними ускладненнями у жінок із СПКЯ є: ЦД2 (5–10 %), предіабет (30–40 %), ожиріння (30–70 %) та абдомінальне ожиріння (50–60 %) [18]. Ці стани пов'язані з IP, компенсаторною гіперінсулінемією, підвищеним продукуванням андрогенів, посиленням проявів гіперандрогенії, оліго-/ановуляцією та безпліддям [18]. СПКЯ — це хронічне захворювання з динамічним перебігом, що потребує мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнток із залученням фахівців з педіатрії, гінекології, ендокринології, дерматології, діабетології, кардіології та геріатрії [17]. Протягом останніх двох десятиліть були розроблені й оновлені ключові консенсуси щодо критеріїв діагностики цього синдрому. У 2023 році міжнародна експертна група опублікувала оновлену Міжнародну настанову щодо діагностики та ведення пацієнток із СПКЯ [16]. Згідно з цією настановою діагноз СПКЯ у дорослих жінок (≥ 18 років) встановлюється за наявності двох із трьох таких ознак [16]:

- оліго- або ановуляція — менструальні цикли тривають понад 35 днів або менше ніж 8 менструацій на рік;
- клінічна та/або біохімічна гіперандрогенія;
- полікістозні яєчники за даними ультразвукового дослідження (УЗД): наявність ≥ 20 фолікулів діаметром 2–9 мм в одному яєчнику або об'єм яєчника ≥ 10 мл (за відсутності домінантного фолікула або жовтого тіла).

Якщо два перші критерії наявні, визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ) може використовуватись як альтернатива УЗД у дорослих жінок для встановлення діагнозу і підтвердження полікістозного фенотипу [16]. Для лабораторної діагностики рекомендується визначити: загальний та вільний тестостерон; SHBG (sex hormone-binding globulin); індекс вільних

андрогенів (FAI); андростендіон і дегідроепіандростерону сульфат (DHEA-S); лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) та їх співвідношення; АМГ; глюкозу натще, інсулін і НОМА-IR (або HbA1c); ліпіди та рівень вітаміну D. Перед встановленням діагнозу СПКЯ необхідно виключити інші етіології, слід дослідити: β -хоріонічний гонадотропін людини (вагітність), тиреотропний гормон (ТТГ) і вільний тироксин (vT_4) (патологія щитоподібної залози), пролактин (гіперпролактинемія), вільний кортизол в добовій сечі, добовий профіль кортизолу в сироватці крові, тест із дексаметазоном (синдром Кушинга), соматотропний гормон (при підозрі на акромегалію). Ключові положення викладено у Міжнародній доказовій настанові з діагностики та ведення синдрому полікістозних яєчників (PCOS, 2023) [16]:

- рекомендовано використовувати оновлені критерії, що передбачають можливість заміни УЗД визначенням рівня АМГ;
- необхідно здійснити комплексну оцінку репродуктивного, метаболічного, серцево-судинного та психологічного статусу пацієнтки;
- розробити індивідуальні плани медичного нагляду з акцентом на формування здорового способу життя та запобігання надмірній вазі. Рекомендується впровадження інтегрованих моделей для забезпечення спільного прийняття рішень лікарем і пацієнткою;
- фармакотерапія, зокрема метформін та комбіновані оральні контрацептиви (КОК), залишається основою лікування. Рекомендовано розглянути застосування інозитолів для поліпшення метаболічних показників, стимуляції овуляції та зменшення проявів гірсутизму;
- необхідно проводити скринінг та адекватне лікування депресії й тривоги, також важливо поліпшити обізнаність жінок та медичних працівників щодо сучасних підходів до ведення СПКЯ;
- усім пацієнткам рекомендується оцінка вуглеводного обміну під час першого візиту та кожні 1–3 роки залежно від чинників ризику розвитку ЦД. Проведення ОТТГ рекомендовано жінкам із $IMT \geq 25$ kg/m^2 , порушенням глікемії натще, порушенням ОТТГ в анамнезі, гестаційним діабетом в анамнезі, обтяженою спадковістю за ЦД2 і метаболічними факторами ризику. Тест ОТТГ необхідно виконувати у всіх пацієнток, які планують вагітність або лікуються із приводу безпліддя.

Терапевтична тактика із застосуванням метформіну при СПКЯ

Метформін як монотерапія може розглядатись у пацієнток із $IMT \geq 25$ kg/m^2 з метою поліпшення метаболічних параметрів, зокрема IP, глікемічного профілю та рівня ліпідів. У дівчат-підлітків метформін також може застосовуватись для регуляції менструального циклу, проте доказова база щодо ефективності такого підходу обмежена. У пацієнток із $IMT < 25$ kg/m^2 препарат може бути використаний як монотерапія, однак і в цьому випадку доказова база залишається обмеженою. Метформін може бути доданий до терапії КОК у пацієнток із гірсутизмом та/або дисменореєю, КОК можуть

призначатися пацієнткам, які вже отримують метформін із приводу метаболічних порушень, асоційованих зі СПКЯ. Комбінація КОК і метформіну може мати переваги над монотерапією КОК або метформіном, особливо у жінок з ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, факторами ризику ЦД або порушеною толерантністю до глюкози. У разі наявності протипоказань до призначення КОК можна розглядати призначення метформіну для лікування пацієнток із нерегулярними менструаціями, при гірсутизмі рекомендовано застосування інших терапевтичних підходів [16]. При призначенні метформіну необхідне спільне прийняття рішень лікарем і пацієнткою з обговоренням доцільності терапії та підкресленням того, що метформін та ведення активного способу життя мають подібну ефективність. Легкі побічні ефекти, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, залежать від дози препарату. Застосування низьких доз та препаратів із пролонгованим вивільненням може мінімізувати побічні ефекти і поліпшити прихильність до лікування. Рекомендована максимальна добова доза метформіну становить 2,5 г для дорослих та 2 г для підлітків. Довготривале лікування є безпечним з огляду на досвід застосування в інших групах населення, однак слід розглядати показання для його призначення. Прийом метформіну може спричинити зниження рівня вітаміну B_{12} , особливо в осіб із факторами ризику низького рівня вітаміну B_{12} (наприклад, ЦД, стани після бариатричних/метаболічних втручань, анемія, веганська дієта тощо), тому слід розглянути можливість моніторингу [16].

Метформін у період вагітності

Згідно з рекомендаціями ADA (2025) [19]:

- модифікація способу життя є ключовим компонентом лікування гестаційного цукрового діабету і може бути достатньою терапією для багатьох пацієнтів. Інсулінотерапію слід додавати за необхідності для досягнення цільових показників глікемії. Інсулін є препаратом вибору для лікування гестаційного цукрового діабету та ЦД2 під час вагітності;

- метформін та глібурид окремо або в комбінації не слід застосовувати як препарати першої лінії для лікування діабету під час вагітності, оскільки вони проникають через плаценту до плода і можуть бути недостатніми для досягнення глікемічних цілей. Інші пероральні та неінсулінові ін'єкційні препарати для зниження рівня глюкози не мають даних щодо довгострокової безпеки і не рекомендуються;

- якщо метформін застосовувався для лікування СПКЯ та індуkcії овуляції, його прийом слід припинити до кінця першого триместру.

Пероральні цукрознижувальні препарати можна розглядати як альтернативу лише для вагітних з гестаційним діабетом, яким показана медикаментозна терапія, але які через фінансові труднощі, брак навичок або культурні особливості не можуть безпечно чи ефективно застосовувати інсулін [19]. Через ризик затримки внутрішньоутробного росту або ацидозу при плацентарній недостатності метформін протипоказаний вагітним із гіпертензією, преєклампсією чи з підвищеним ризиком внутрішньоутробної затримки росту плода [19].

Згідно з клінічною настановою NICE NG3 «Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period» (2020) жінкам із гестаційним діабетом і рівнем глюкози натще $< 7,0 \text{ ммоль/л}$ рекомендовано лікування дієтою й фізичними навантаженнями [20]. Якщо протягом 1–2 тижнів не досягнуто цільових рівнів глікемії, рекомендовано додати метформін [20]. У разі неефективності метформіну або наявності протипоказань до його застосування слід призначати інсулінотерапію. Інсулін (з метформіном або без нього) рекомендовано призначати негайно, якщо рівень глюкози натще становить $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ на момент діагностики або якщо рівень глюкози натще становить $6,0\text{--}6,9 \text{ ммоль/л}$ у поєднанні з ускладненнями вагітності (макросомія, гідрамніон) [20]. Слід зазначити, що метформін легко проникає через плаценту, в результаті чого рівень метформіну в пуповинній крові дорівнює або перевищує рівень метформіну в крові матері. Проте дані когортних досліджень на основі реєстрів та опублікованих результатів метааналізів вказують на відсутність підвищеного ризику вроджених аномалій або токсичності для плода/новонародженого внаслідок впливу метформіну у периконцепційний період та/або під час вагітності [21]. Метааналіз 24 досліджень за участю 4355 осіб продемонстрував, що при прийомі метформіну у дітей при народженні спостерігались: нижча маса тіла, нижчий ризик макросомії, нижча частота госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії та нижчий ризик неонатальної гіпоглікемії на 45 % порівняно з інсуліном (ОР 0,65; 95% ДІ 0,52–0,81; $p = 0,0001$) [22, 23]. Довгострокові дані залишаються неоднозначними: частина досліджень (наприклад, MiG TOFU) повідомляє про більші показники ІМТ і талії в дітей 4–9-річного віку, тоді як інші великі когортні роботи (фінський реєстр $> 10\,000$ випадків) таких відмінностей не підтверджують [24–27]. Згідно з рекомендаціями ADA (2025) метформін може використовуватись як альтернативний засіб контролю глікемії у жінок, яким протипоказана або недоступна інсулінотерапія [19].

Метформін при предіабеті

Згідно з настановами ADA «Standards of Medical Care in Diabetes — 2025»:

- метформін для профілактики ЦД2 слід розглядати у дорослих із високим ризиком розвитку ЦД2, а саме: у осіб віком 25–59 років з ІМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$, рівнем глюкози плазми натще $\geq 6 \text{ ммоль/л}$ та $HbA_{1c} \geq 6,0 \%$, а також у жінок із гестаційним цукровим діабетом в анамнезі [28];

- тривале застосування метформіну може бути пов'язане з дефіцитом вітаміну B_{12} ; слід розглянути можливість періодичної оцінки рівня вітаміну B_{12} в осіб, які лікуються метформіном, особливо у тих, хто страждає на анемію або периферичну нейропатію [28].

Дані довгострокових досліджень підтверджують ефективність метформіну у профілактиці ЦД2. У 3-річному рандомізованому дослідженні Diabetes Prevention Program (DPP; $n = 3234$) захворюваність на ЦД2 знизилася на 58 % при інтенсивній модифікації способу життя (ILS) і на 31 % при застосуванні метформіну (850 мг двічі на добу) порівняно з плацебо [29]. При по-

дальшому спостереженні DPP Outcomes Study (DPPOS; $n = 3195$), яке тривало 21 рік, відносно зниження ризику зберігалось: ILS — hazard ratio (HR) 0,76 (95% ДІ 0,68–0,85), метформін — HR 0,83 (0,74–0,93) [30]. Це збільшило медіану «життя без діабету» на 3,5 року у групі ILS і на 2,5 року у групі метформіну [30]. Підгруповий аналіз показав, що абсолютний ефект, виміряний як різниця ризиків порівняно з плацебо, від ILS був більшим у пацієнтів із вищими вихідними рівнями глюкози натще, HbA1c та сукупним клінічним ризиком, тоді як метформін демонстрував найвищу ефективність у молодших пацієнтів [30].

Висновки

Метформін є препаратом вибору для жінок із метаболічними порушеннями, зокрема при СПКЯ та предіабеті. Згідно з рекомендаціями ADA (2025) метформін не є препаратом першої лінії при гестаційному діабеті, однак може розглядатися, коли інсулінотерапія недоступна або протипоказана. Водночас у настанові NICE (2020) зазначено, що метформін може бути призначений у разі неефективності модифікації способу життя. Метформін також рекомендовано ADA (2025) для профілактики цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів із високим ризиком його розвитку.

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

Внесок авторів. Урбанович А.М. — ідея статті, огляд сучасної літератури, керівництво та написання тексту; Сідельник Н.Я. — оформлення статті відповідно до вимог журналу, редагування та доопрацювання відповідно до зауважень.

Список літератури

1. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan;48(Suppl 1):S1-S366. doi: 10.2337/dc25-S001.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. London: NICE; 2022 [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
4. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care 2025. Brussels: IDF; 2025.
5. Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature*. 2022;603(7899):159-165. doi: 10.1038/s41586-022-04431-8.
6. Cicero AFG, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):907-917. doi: 10.5114/aoms.2012.31622.
7. Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):219-222. doi: 10.1007/s00125-010-1986-3.
8. Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of

glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol*. 2006 Oct 10;547(1-3):192-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.07.043.

9. Cheng M, Ren L, Jia X, et al. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol*. 2024;15:1347047. doi: 10.3389/fphar.2024.1347047.

10. Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, Braun B. Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):131-6. doi: 10.2337/dc11-0925.

11. Scott B, Day EA, O'Brien KL, et al. Metformin and feeding increase levels of the appetite-suppressing metabolite Lac-Phe in humans. *Nat Metab*. 2024;6:651-658. doi: 10.1038/s42255-024-01018-7.

12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.

13. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Jan 13;12:2042018820980225. doi: 10.1177/2042018820980225.

14. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest*. 2021;131(4):e142245. doi: 10.1172/JCI142245.

15. Olatunbosun ST. Insulin resistance. Medscape. Updated 2025 Mar 17 [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview>.

16. Teede HJ, Dokras A, Laven JJE, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. Melbourne: Monash University; 2023. doi: 10.26180/24003834.v1.

17. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024. PMID: 22153789.

18. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463. PMID: 37580314; PMCID: PMC10505534.

19. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan;48(Suppl 1):S306-S320. doi: 10.2337/dc25-S015. PMID: 39651985.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3]. London: NICE; 2015 [updated 2020 Dec 16; cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.

21. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, Xue Y, An RF. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(36):e4526. doi: 10.1097/MD.0000000000004526.

22. Sheng B, Ni J, Lv B, Jiang G, Lin X, Li H. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2023 May;60(5):595-608. doi: 10.1007/s00592-022-02016-5.

23. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15.

24. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Apr 13;6(1):e000456. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000456.
25. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roe-lants M, Carlsen SM, Ødegård R, Vanky E. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1612–1621. doi: 10.1210/jc.2017-02419.
26. Hanem LGE, Salvesen Ø, Júlíusson PB, Carlsen SM, Nos-sum MCF, Vaage MØ, Ødegård R, Vanky E. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5–10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Mar;3(3):166–174. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30385-7.
27. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärämäki M, Morin-Papunen L, Schlachter J; CLUE Study Group; Hakkarainen KM, Korhonen P. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan;10(1):e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S50–S58. doi: 10.2337/dc25-S003.
29. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
30. Knowler WC, Doherty L, Edelstein SL, et al. Long-term effects of lifestyle and metformin interventions on type 2 diabetes incidence over 21 years in the US Diabetes Prevention Program. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Jun;13(6):469–481. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00022-1.

Отримано/Received 04.05.2025

Рецензовано/Revised 11.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 19.06.2025 ■

Information about authors

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

Nadiia Sidelnyk, medical student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nadiiasidelnyk7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4929-7641>

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. A.M. Urbanovych — author of the article idea, supervised the work, wrote the manuscript, and selected relevant literature; N.Ya. Sidelnyk — formatted the article according to the journal's requirements and edited the text.

A.M. Urbanovych, N.Ya. Sidelnyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The role of metformin in the treatment of women with metabolic disorders

Abstract. Background. Metformin is a first-line drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to its high efficacy, safety and availability. Despite being one of the oldest hypoglycaemic drugs, it remains highly relevant in current clinical practice. **Materials and methods.** A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the following keywords: metformin, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes mellitus. **Results.** Metformin can be used alone in patients with polycystic ovary syndrome and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² to improve insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid metabolism. Metformin can be added to combined oral contraceptive therapy in patients being treated for hirsutism and dysmenorrhea. This combination may offer better clinical outcomes, especially in women with BMI > 30 kg/m², risk factors for diabetes, or impaired glucose tolerance. According to the American Diabetes Association (ADA, 2025), metformin is not a first-line treatment for

gestational diabetes but may be considered as an alternative to insulin therapy when insulin is contraindicated or unavailable. NICE guidelines (2020) support the use of metformin in pregnant women with fasting plasma glucose < 7.0 mmol/L if lifestyle modifications are ineffective. Metformin is also recommended by the ADA (2025) for the prevention of T2DM, particularly in adults aged 25–59 years with BMI ≥ 35 kg/m², elevated fasting plasma glucose (≥ 6.0 mmol/L) or glycated haemoglobin ≥ 6.0 %, and in women with a history of gestational diabetes. **Conclusions.** Metformin is the drug of choice for women with metabolic disorders, particularly polycystic ovary syndrome. It may be used as an alternative to insulin therapy in gestational diabetes when insulin is unavailable or contraindicated. In addition, metformin is recommended for the prevention of T2DM in patients at high risk of its development.

Keywords: metformin; insulin resistance; polycystic ovary syndrome; gestational diabetes; prediabetes; review

Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують оригінальні лікарські засоби Глюкофаж® (звичайний метформін) і Глюкофаж® XR (препарат пролонгованого вивільнення) [1]. Глюкофаж® і Глюкофаж® XR справляють антигіперглікемічний ефект завдяки декільком механізмам: зменшення продукування глюкози в печінці, зміни обміну глюкози та мікробіому кишечника, активація АМФК і транспортної здатності усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Слід зауважити, що Глюкофаж® XR — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2-го типу, але і для його профілактики згідно з рекомендаціями ADA 2025. Саме оригінальні препарати Глюкофаж® і Глюкофаж® XR виготовляються на виробничих майданчиках «Мерк Санте» (Франція), «Мерк СЛ» (Іспанія) за повним замкненим циклом виробництва [2].

UA-GLUC-PUB-072025-313

1. https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.dec.gov.ua%2Fwp-content%2Fuploads%2F2025%2F05%2Fproyekt-pereliku-oryginalnyh-lz_stanom-na-02.05.2025.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK.
2. <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%C3%EB%FE%EA%EE%F4>.

Prognostic value of depression severity indicators for determining clinical outcomes of sleeve gastrectomy in patients with obesity

Abstract. Background. Sleeve gastrectomy is an effective treatment for obesity with positive impact on patients' physical and mental health components. However, the influence of bariatric intervention on mental state is complex and insufficiently studied. The aim of the study was to characterize the prognostic value of depression severity indicators for determining clinical outcomes of sleeve gastrectomy in patients with obesity. **Materials and methods.** Clinical outcomes of 93 patients with obesity who underwent sleeve gastrectomy were analyzed. The group included 69 (74.19 %) women and 24 (25.81 %) men. Their average age was 42.20 ± 11.09 years. The mean body mass index at initial presentation was 46.23 ± 7.65 kg/m². Clinical outcomes were determined according to the SF-BARI QoL. Depression severity was assessed using the PHQ-9 questionnaire. **Results.** The mean clinical outcome of sleeve gastrectomy in the long-term treatment period was 129.77 ± 28.07 points, corresponding to very good values. Excellent treatment results were found in 29 (31.18 %) patients, very good in 38 (40.86 %), good in 20 (21.51 %), and satisfactory in 6 (6.45 %) subjects. The mean total depression severity score was 7.10 ± 7.57 points, indicating mild depression. No signs of depression were found in 15 (16.13 %) subjects, while 40 (43.01 %) showed minimal symptoms. Mild depression was detected in 10 (10.75 %) people, moderate in 9 (9.68 %), moderate-to-severe depression in 13 (13.98 %), and severe depression in 6 (6.45 %) patients. Increased depression symptoms were associated with significantly worse sleeve gastrectomy results ($r = -0.74$, $p < 0.00001$). The absence of depression was associated with significantly higher chances of excellent treatment outcomes (odds ratio (OR) = 27.30, confidence interval (CI) (5.44–137.02), $p = 0.0000004$). Higher chances of very good clinical indicators were recorded in patients with minimal (OR = 12.89, CI (4.69–35.44), $p \leq 0.00000001$), moderate (OR = 17.50, CI (3.21–95.37), $p = 0.0002$), and moderate-to-severe depression (OR = 94.67, CI (10.66–840.77), $p \leq 0.00000001$). The presence of severe depression was associated with satisfactory results of bariatric intervention in the long-term postoperative period (OR = 430.00, CI (22.40–8254.17), $p = 0.0000001$). **Conclusions.** The study confirmed the high clinical efficacy of sleeve gastrectomy in treating patients with obesity. It was found that the presence of depression, particularly moderate, moderate-to-severe, and severe, was associated with worse clinical outcomes of bariatric intervention in the long-term postoperative period. **Keywords:** obesity; bariatric surgery; depression; sleeve gastrectomy; predictors

Introduction

Depression is a common comorbid condition in bariatric patients [1, 2]. The prevalence of depression in patients who have undergone metabolic bariatric surgery, according to the literature, varies from 3.8 to 46.9 % [3, 4]. According to T. Witaszek et al., every fifth patient notes symptoms of depression after bariatric intervention [5].

Most researchers note a significant improvement in patients' mental health, particularly a decrease in depression symptoms, in the distant period after metabolic bariatric

surgery [6–8]. According to the results of an international multicenter study by A. Paczkowska et al., conducted in Poland and Germany, researchers established a 18.3% decrease in depression levels after metabolic bariatric surgery [6]. A more significant decrease in depressive disorders by 22.3 % 12 months after surgery was recorded in the By-Band-Sleeve Collaborating Group (2024) study [9]. In the work of L. Aylward et al., the authors noted a significant improvement in depression symptoms as early as 6 weeks and in the period of 3–6 months after surgery [10]. In addition, a significant

decrease in the severity of depressive disorder during the first 3 years after surgery was confirmed by the results of a systematic review by H.H. Loh et al. [11].

It is worth noting that the improvement in depression symptoms after the third year of observation becomes less pronounced, with some researchers noting a return of depression symptoms to the level established before surgery [12, 13]. The results of studying the long-term clinical effects of bariatric interventions and their relationship with the severity of depressive disorder are less unambiguous and require further research to understand the long-term effects of metabolic bariatric surgery on mental health [7]. However, the multifactorial impact of metabolic bariatric surgery on the mental component of health is obvious. Most researchers associate the improvement in patients' mental health after metabolic bariatric surgery with weight loss, increased self-esteem, and self-perception. Decreased depression symptoms are associated with better quality of life and higher motivation to maintain a healthy lifestyle [6].

In contrast, societal pressure to achieve an ideal body image can lead to psychological stress and depression formation, especially in patients after surgery [1]. It is known that the presence of depression affects patients' satisfaction level with surgical intervention results. Higher levels of depression determined both before surgery and in the postoperative periods are associated with less weight loss and less decrease in body mass index (BMI), recurrent weight gain episodes, and eating disorders [1, 4]. Depression is associated with lower quality of life, higher risk of suicidal thoughts, and suicide attempts [1, 4, 14].

These data emphasize the complexity of the relationship between mental health and weight loss results in patients after metabolic bariatric surgery. Thus, the problem of integrating mental health into the bariatric treatment process for patients with obesity is a key link in achieving successful and sustainable surgical intervention results. Studying the impact of metabolic bariatric surgery's clinical effects on the mental health of patients with obesity is a relevant task of modern medicine that requires further study.

Aim of the study was to characterize the prognostic value of depression severity indicators for determining clinical outcomes of sleeve gastrectomy in patients with obesity.

Materials and methods

We analyzed the long-term clinical results of sleeve gastrectomy performed on 93 patients with obesity who were hospitalized in the surgical department of modern and innovative technologies of the Kyiv City Clinical Hospital 1 for the period 2018–2022. The group included 69 (74.19 %) women and 24 (25.81 %) men. The average age of the examined was 42.20 ± 11.09 years.

The mean BMI determined at initial presentation was 46.23 ± 7.65 kg/m². Obesity staging was performed based on the BMI calculation.

The clinical outcome of sleeve gastrectomy was evaluated using the Swiss-Finnish BARIatric metabolic outcome score (SF-BARI Score), which allows assessment of categories such as weight loss, comorbidity, and surgical complications. An additional criterion of the SF-BARI QoL scale is the assessment of quality of life, which was performed using

the Moorehead-Ardelt QoL Questionnaire. The total result established by the SF-BARI QoL questionnaire can vary in the range from –130 to 230 points. Higher questionnaire values are associated with better clinical treatment outcomes.

For screening, diagnosis, and monitoring of depression symptoms, the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) was used, which includes 9 questions to characterize the main symptoms of depression. According to the methodology, the answer to each question was evaluated in the range from 0 to 3 points, where 0 points — absence of the symptom, and 3 points — daily manifestation of the symptom. The total result of the questionnaire ranged from 0 to 27 points. A total result of 0–4 points was evaluated as absence of depression or presence of minimal disease manifestations, 5–9 points — mild depression, 10–14 points — moderate, with indicators of 15–19 points, severe depression was diagnosed, 20–27 points — very severe.

The study was conducted in accordance with the norms and principles of the 7th revision of the Declaration of Helsinki on Human Rights (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, as well as the relevant laws of Ukraine.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the software package StatSoft Inc. Statistica 13, using methods of nonparametric statistical data analysis. For all quantitative indicators, the arithmetic mean values (M) and standard deviations (SD) were calculated. Data are presented in the format $M \pm SD$. The difference in values between quantitative indicators in the formed groups was evaluated using the Kruskal-Wallis criterion. To characterize the connection between the studied features, Kendall's rank correlation coefficient τ was used. The prognostic value of depression symptom severity indicators for the clinical outcome of sleeve gastrectomy was determined using the binary logistic regression model, calculating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

In the long-term period after sleeve gastrectomy, the average treatment result of the examined was 129.77 ± 28.07 points and corresponded to very good values. In the vast majority of patients — 38 (40.86 %), very good treatment results were established, in 29 (31.18 %) persons — excellent, good clinical indicators were recorded in 20 (21.51 %) patients, in 5 (5.38 %) — poor, in 1 (1.07 %) examined, the results were determined as suboptimal. Clinical data of patients with poor and suboptimal values, due to their low frequency, were combined into a group with satisfactory treatment results, which included indicators of 6 (6.45 %) examined. Thus, considering the established clinical result, 4 clinical groups were formed among the examined.

The mean BMI determined at initial presentation was 46.23 ± 7.65 kg/m², in the long-term period after sleeve gastrectomy — it was 28.90 ± 4.83 kg/m². The average weight loss in the examined was 37.09 ± 6.80 %.

The average total depression disorder severity indicator of the examined was 7.10 ± 7.57 points and corresponded to mild depression. The average values of the total PHQ-9 result in the groups of patients with excellent — 1.76 ± 2.40

Table 1. Characteristics of depressive disorder in the examined patients considering the clinical result of gastric resection

PHQ-9 score, points	Clinical results of bariatric intervention, n (%)				p
	excellent	very good	good	satisfactory	
Total, M ± SD	1.76 ± 2.40	3.76 ± 2.35	15.85 ± 3.18	24.83 ± 3.13	< 0.00001*
0	13 (44.83)	2 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	< 0.00001*
1–4	11 (37.93)	29 (76.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	< 0.00001*
5–9	4 (13.79)	5 (13.16)	1 (5.00)	0 (0.00)	0.56
10–14	1 (3.45)	2 (5.26)	6 (30.00)	0 (0.00)	0.0005*
15–19	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (60.00)	1 (16.67)	< 0.00001*
20–27	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.00)	5 (83.33)	< 0.00001*

Note: * — statistically significant difference of indicators proven at $p \leq 0.05$.

points and very good — 3.76 ± 2.35 points clinical indicators indicated the presence of minimal signs of depression, while the values of those examined with good — 15.85 ± 3.18 points and satisfactory treatment results — 24.83 ± 3.13 points, indicated moderate severity of depressive disorder and severe forms of the disease, respectively, the difference is statistically significant ($p < 0.00001$) (Table 1).

In addition, increased severity of depressive disorder signs in the examined patients is associated with significantly worse results of sleeve gastrectomy, which is confirmed by the presence of a strong inverse correlation between the studied indicators ($\tau = -0.74$, $p < 0.00001$) and is shown in Fig. 1.

Signs of depression are absent in 15 (16.13 %) examined in the group, in particular in the majority of patients with excellent results — 13 (44.83 %) and 2 (5.26 %) patients with very good clinical indicators, in the rest of the groups, questionnaire values of 0 points were not recorded, the difference in the obtained data is statistically significant ($p < 0.00001$). Significantly better clinical treatment results were established in patients without signs of depressive disorder ($\tau = +0.43$, $p = 0.000000009$).

In 40 (43.01 %) patients of the group, the presence of minimal depression symptoms was observed, which was determined in most patients with very good results — 29 (76.32 %) and 11 (37.93 %) patients with excellent treatment

indicators. In the groups of patients with good and satisfactory results of bariatric intervention, questionnaire values of 1–4 points were not recorded. When comparing the frequency of the studied feature in the formed groups, a statistically significant difference in the results was proven ($p < 0.00001$), the correlation between the indicators is significant, direct, of weak strength ($\tau = +0.21$, $p = 0.002$).

Mild degree of depressive disorder was diagnosed in 10 (10.75 %) patients of the group, in particular in 4 (13.79 %) patients with excellent results of bariatric intervention, 5 (13.16 %) patients with very good indicators, and 1 (5.00 %) examined with good values. When comparing the studied frequency characteristics considering the clinical result of treatment, a statistically significant difference in indicators was not proven ($p = 0.56$), a significant correlation between the features is absent ($\tau = +0.02$, $p = 0.77$).

In 9 (9.68 %) examined of the group, a moderate level of depression was determined, signs of which were recorded in the majority of patients with good results of bariatric intervention — 6 (30.00 %), as well as 1 (3.45 %) patient with excellent clinical indicators and 2 (5.26 %) persons with very good values, the difference in frequencies is statistically significant ($p = 0.0005$). In addition, the presence of questionnaire values of 10–14 points is associated with significantly worse clinical results of stomach resection in the distant postoperative period, which is confirmed by a weak inverse correlation between the indicators ($\tau = -0.18$, $p = 0.01$).

Moderate-to-severe depressive disorder was established in 13 (13.98 %) patients, in particular in the vast majority of patients with good treatment results — 12 (60.00 %) and 1 (16.67 %) examined with satisfactory values of bariatric intervention, the difference in frequency indicators is significant ($p < 0.00001$). In the presence of moderate-to-severe depression in the examined, significantly worse clinical results of stomach resection in the distant postoperative period were proven ($\tau = -0.39$, $p = 0.00000004$).

Severe forms of depression were recorded in 6 (6.45 %) patients of the group, in particular in the vast majority of patients with satisfactory treatment results — 5 (83.33 %) and 1 (5.00 %) patient with good indicators. Considering the clinical result of bariatric intervention, a statistically significant difference in the frequency of the studied indicator was proven ($p < 0.00001$). In addition, the presence of severe depression is associated with significantly worse clinical results of stomach resection in the distant postoperative period,

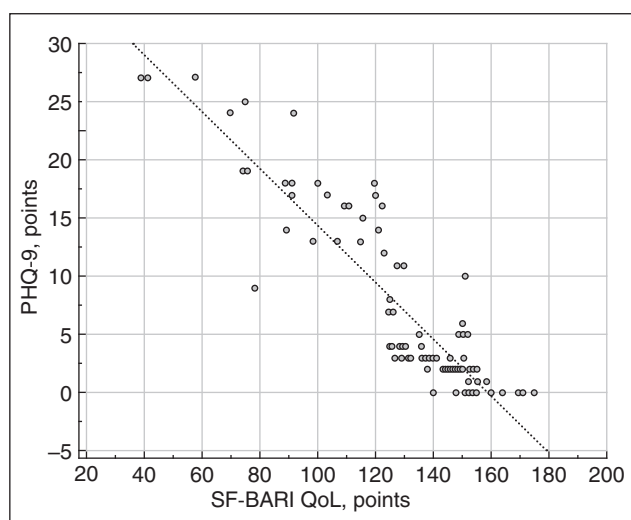


Figure 1. Scatter diagram of total PHQ-9 values considering the clinical result of gastric resection

which is confirmed by the presence of a moderate inverse correlation between the indicators ($\tau = -0.34$, $p = 0.000001$).

Analyzing the prognostic value of depression severity indicators regarding the distant clinical result of metabolic bariatric surgery, we proved that the absence of depression signs is associated with significantly higher chances of forming excellent results of stomach resection ($OR = 27.30$, $CI (5.44-137.02)$, $p = 0.0000004$) and lower risk of developing very good clinical indicators of bariatric intervention ($OR = 0.18$, $CI (0.04-0.87)$, $p = 0.01$) (Table 2). In patients with questionnaire values of 1–4 points and accordingly with the presence of a minimal level of depression, significantly higher chances of forming very good results of bariatric intervention were recorded ($OR = 12.89$, $CI (4.69-35.44)$, $p \leq 0.00000001$). Higher chances of developing very good clinical indicators of stomach resection were recorded in patients with the presence of moderate depression ($OR = 17.50$, $CI (3.21-95.37)$, $p = 0.0002$) and moderate-to-severe depression ($OR = 94.67$, $CI (10.66-840.77)$, $p \leq 0.00000001$). The presence of severe forms of depression is associated with the formation of satisfactory results of bariatric intervention in the distant postoperative period ($OR = 430.00$, $CI (22.40-8254.17)$, $p = 0.0000001$).

Discussion

Our results confirm the significant positive impact of sleeve gastrectomy on the overall condition of patients, particularly on weight loss indicators and mental health. After surgery, a significant decrease in patients' BMI was achieved, indicating the effectiveness of the intervention in treating obesity. In addition, the average weight loss indicator — $37.09 \pm 6.80\%$ indicates the high efficiency of surgical treatment in the long-term perspective.

Signs of clinically significant depression in the examined patients and accordingly PHQ values > 4 points were established in 38 (40.86 %) patients, in 15 (16.13 %) examined — signs of depression are absent, in 40 (43.01 %) patients of the group, the presence of minimal symptoms was observed. By the degree of depressive disorder severity, mild depression was established in 10.75 % of cases, moderate — in 9.68 %, moderate-to-severe degree was observed in 13.98 % of patients, in 6.45 % of observations, severe forms of the disease were recorded. Our obtained indicators are somewhat higher than the results of known studies, which is evidently related to the war and combat operations on the territory of Ukraine, and not a consequence of bariatric intervention. Thus, according to the systematic review by Alyahya & Alnujaidi (2022) and meta-analysis of data from 33 studies, which covered the clinical results of bariatric treatment of 101,223 patients, among individuals who suffered from depression, 1.9 % had a severe form of the disease, 5.1 % — moderate, and 64.9 % — minimal. Significantly higher indicators of depression prevalence among patients after metabolic bariatric surgery were established in the study by Alshammari et al. (2022), in particular, 29.4 % of patients were found to have signs of mild depression, 11.2 % — moderate, in 8.2 % of cases — depressive disorder of moderate-to-severe degree, in 4.4 % — severe forms.

According to our established data, better clinical results of sleeve gastrectomy are associated with a lower level of depression. Patients with excellent and very good treatment results had minimal or mild manifestations of depression, while patients with good and satisfactory indicators more often had signs of moderate-to-severe and severe depression. The proven strong inverse correlation ($\tau = -0.74$, $p < 0.00001$) between the level of depression and the effectiveness of surgical intervention indicates the importance of psychological support before and after surgery. Early diagnosis and treatment of depression are important for the successful recovery of patients after metabolic bariatric surgery. In particular, routine psychological assessment before and after surgery is recommended for preventing the development of potential complications and improving treatment results [1]. Lesser severity of depression symptoms is associated with higher motivation of patients to maintain a healthy lifestyle and accordingly better results of bariatric intervention [6]. In contrast, a higher level of depression after surgery, according to data from S.A. Alshammari et al., is associated with the formation of a suboptimal treatment result, worse quality of life indicators, and a lower weight loss indicator [4].

Table 2. Prognostic value of depression severity in determining the clinical result of stomach resection

PHQ-9 score, points	Clinical results of bariatric intervention			
	excellent	very good	good	satisfactory
0	OR = 27.30 CI (5.44–137.02) p = 0.0000004	OR = 0.18 CI (0.04–0.87) p = 0.01	p = 0.004	p = 0.14
1–4	p = 0.63	OR = 12.89 CI (4.69–35.44) p ≤ 0.00000001	p = 0.0000001	p = 0.008
5–9	p = 0.48	p = 0.54	p = 0.28	p = 0.23
10–14	p = 0.009	p = 0.22	OR = 17.50 CI (3.21–95.37) p = 0.0002	p = 0.26
15–19	p = 0.001	p = 0.0001	OR = 94.67 CI (10.66–840.77) p ≤ 0.00000001	p = 0.85
20–27	p = 0.03	p = 0.01	p = 0.71	OR = 430.00 CI (22.40–8254.17) p = 0.0000001

It is important to note that patients without depression had significantly higher chances of developing excellent treatment results (OR = 27.30, CI (5.44–137.02), $p = 0.0000004$). In contrast, in the presence of severe forms of depressive disorder, patients had higher risks of forming unsatisfactory results of bariatric intervention (OR = 430.00, CI (22.40–8254.17), $p = 0.0000001$). These data confirm the necessity of screening the mental state of patients before surgery and developing strategies for psychological support of patients after surgical intervention.

Research results confirm the important role of postoperative psychological support of patients in forming sustainable treatment results. According to data from A. Paczkowska et al., better weight loss results were established in patients who received regular psychological help. Researchers emphasize the importance of integrating mental health into the general plan of obesity treatment [6]. Long-term psychological support contributes to improving the clinical results of treatment and increasing the overall quality of life of patients after bariatric intervention, and also allows for timely detection and correction of possible complications or disease relapses [15–17].

Thus, the obtained results emphasize the importance of a comprehensive approach to treating obesity, which includes not only surgical intervention but also monitoring the mental health of patients. Psychological factors can significantly affect the long-term results of metabolic bariatric surgery, therefore individualized support programs are a necessary component of successful treatment.

Conclusions

We confirmed the high clinical effectiveness of the sleeve gastrectomy method in treating patients with obesity.

It has been proven that the increase in the severity of depressive disorder signs is associated with significantly worse results of sleeve gastrectomy, which is confirmed by the presence of a strong inverse correlation between the studied indicators ($\tau = -0.74$, $p < 0.00001$).

It was established that the absence of depression signs is associated with significantly higher chances of forming excellent results of stomach resection (OR = 27.30, CI (5.44–137.02), $p = 0.0000004$).

Factors that increase the chances of developing very good clinical indicators of sleeve gastrectomy are the presence of a minimal level of depression (OR = 12.89, CI (4.69–35.44), $p \leq 0.0000001$), moderate depression (OR = 17.50, CI (3.21–95.37), $p = 0.0002$), moderate-to-severe depression (OR = 94.67, CI (10.66–840.77), $p \leq 0.0000001$).

The presence of severe forms of depression is associated with the formation of satisfactory results of bariatric intervention in the distant postoperative period (OR = 430.00, CI (22.40–8254.17), $p = 0.0000001$).

References

1. Alqifari AN, Alsaigh S, Al Harbi G, Alnassar J, Alkhalifah W, et al. Prevalence of depression and anxiety among post-bariatric surgery patients: a cross-sectional study. *Cureus*. 2024;16(10):e72399. doi: 10.7759/cureus.72399.
2. Suliman O, Esailan MM, Alraddadi AM, Shaker AS, Alsharif LA, et al. The prevalence and consequence of depression after bariatric

surgery among adults in Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(5):e59945. doi: 10.7759/cureus.59945.

3. Monte SV, Russo KM, Mustafa E, Caruana JA. Impact of sleeve gastrectomy on psychiatric medication use and symptoms. *J Obes*. 2018;2018:8532602. doi: 10.1155/2018/8532602.
4. Alshammari SA, Alassiri MA, Allami HA, Almousa HM, Alobaid AS, Ismail DH, Bin Onayq AI. The prevalence of depression and anxiety in post-bariatric surgery patients at King Khalid University Hospital, Riyadh. *Cureus*. 2022;14(12):e32500. doi: 10.7759/cureus.32500.
5. Witaszek T, Kloda K, Mastalerz-Migas A, Babicki M. Association between symptoms of depression and generalised anxiety disorder evaluated through PHQ-9 and GAD-7 and anti-obesity treatment in Polish adult women. *Nutrients*. 2024;16(15):2438. doi: 10.3390/nu16152438.
6. Paczkowska A, Hoffmann K, Raakow J, Pross M, Berghaus R, et al. Impact of bariatric surgery on depression, anxiety and stress symptoms among patients with morbid obesity: international multicentre study in Poland and Germany. *BJPsych Open*. 2022;8(1):e32. doi: 10.1192/bjo.2021.1084.
7. Mittmann GL, Schuhbauer M, Schrank B, Steiner-Hofbauer V. Effect of bariatric surgery on anxiety symptoms in morbidly obese patients: a systematic narrative literature review. *J Bariat Surg*. 2023;2(2):53–59. doi: 10.4103/jbs.jbs_5_23.
8. Alyahya RA, Alnujaidi MA. Prevalence and outcomes of depression after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(6):e25651. doi: 10.7759/cureus.25651.
9. By-Band-Sleeve Collaborating Group. Prevalence and short-term change in symptoms of anxiety and depression following bariatric surgery: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2024;14(1):e071231. doi: 10.1136/bmjopen-2022-071231.
10. Aylward L, Lilly C, Konsor M, Cox S, Abunnaja S, Szoka N, Tabone L. How soon do depression and anxiety symptoms improve after bariatric surgery? *Healthcare (Basel)*. 2023;11(6):862. doi: 10.3390/healthcare11060862.
11. Loh HH, Francis B, Lim LL, Lim QH, Yee A, Loh HS. Improvement in mood symptoms after post-bariatric surgery among people with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(8):e3458. doi: 10.1002/dmrr.3458.
12. Spirou D, Raman J, Smith E. Psychological outcomes following surgical and endoscopic bariatric procedures: a systematic review. *Obes Rev*. 2021;21(6):e12998. doi: 10.1111/obr.12998.
13. Ribeiro GANA, Giapietro HB, Belarmino LB, Salgado-Junior W. Depression, anxiety, and binge eating before and after bariatric surgery: problems that remain. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(1):e1356. doi: 10.1590/0102-672020180001e1356.
14. Diep C, Lee S, Xue Y, Xiao M, Pivetta B, et al. Preoperative depression and outcomes after metabolic and bariatric surgery: a systematic narrative review. *Obes Rev*. 2024;25(7):e13743. doi: 10.1111/obr.13743.
15. Pankiv V, Yuzvenko T, Vasiuk V, Nykytiuk L, Yuzvenko V, Mikulets L. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(5):394–399. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.
16. Young P. Psychological factors and surgical outcomes. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2023;84(2):1–2. doi: 10.12968/hmed.2022.0522.
17. Levett DZH, Grimmett C. Psychological factors, prehabilitation and surgical outcomes: evidence and future directions. *Anaesthesia*. 2019;74(Suppl 1):36–42. doi: 10.1111/anae.14507.

Received 27.02.2025

Revised 07.05.2025

Accepted 13.05.2025 ■

Information about authors

Volodymyr Skyba, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: KCL1@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3496-9605>

Oleksandr Ivanko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kcrz@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0036-4675>

Iryna Pliuta, Assistant, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mdplyuta@gmail.com; phone: +380 (93) 939-12-48; <https://orcid.org/0000-0002-6471-6150>

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 study did not receive funding.

Authors' contribution. Skyba V., Ivanko O. — concept and design, final approval of the article, critical review; Pliuta I. — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article.

Скиба В.В., Іванько О.В., Пліута І.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Прогностична цінність показників вираженості депресії щодо визначення клінічного результату рукавної резекції шлунка в пацієнтів з ожирінням

Резюме. Актуальність. Рукавна резекція шлунка є ефективним методом лікування ожиріння, результати якого позитивно впливають на фізичний та ментальний компоненти здоров'я пацієнтів. Однак вплив баріатричного втручання на психічний стан пацієнтів є складним та недостатньо вивченим.

Мета: охарактеризувати прогностичну цінність показників вираженості депресивного розладу щодо визначення клінічних результатів рукавної резекції шлунка в осіб з ожирінням.

Матеріали та методи. Проаналізовано клінічні результати 93 пацієнтів з ожирінням, у яких застосовували методику рукавної резекції шлунка. До групи включено 69 (74,19 %) жінок та 24 (25,81 %) чоловіки. Середній вік обстежених — $42,20 \pm 11,09$ року. Середній індекс маси тіла, визначений при первинному зверненні, становив $46,23 \pm 7,65$ кг/м². Клінічний результат рукавної резекції шлунка визначали згідно з методикою SF-BARI QoL. Вираженість депресивного розладу оцінювали за опитувальником PHQ-9. **Результати.** Середній клінічний результат рукавної резекції шлунка у віддаленому періоді становив $129,77 \pm 28,07$ бала, що було дуже хорошим показником. У 29 (31,18 %) пацієнтів встановлено відмінні результати лікування, у 38 (40,86 %) — дуже хороші, у 20 (21,51 %) — хороші, у 6 (6,45 %) обстежених — задовільні. Середній сумарний показник вираженості депресії становив $7,10 \pm 7,57$ бала, що відповідало легкому ступеню. Ознаки депресії відсутні в 15 (16,13 %) випадках,

у 40 (43,01 %) осіб спостерігали мінімальні симптоми. Легкий рівень депресивного розладу встановлено в 10 (10,75 %) обстежених, у 9 (9,68 %) — помірний, у 13 (13,98 %) — середньотяжкий, у 6 (6,45 %) хворих зафіксовано тяжкі форми депресії. Зростання вираженості ознак депресивного розладу асоційовано з вірогідно гіршими результатами рукавної резекції шлунка ($\tau = -0,74$, $p < 0,00001$). Відсутність депресії пов'язана з вірогідно вищими шансами відмінних результатів цього втручання (відношення шансів (ВШ) = 27,30, довірчий інтервал (ДІ) (5,44–137,02), $p = 0,0000004$). Вищі шанси дуже хороших клінічних показників зафіксовано в пацієнтів із мінімальною (ВШ = 12,89, ДІ (4,69–35,44), $p \leq 0,00000001$), помірною (ВШ = 17,50, ДІ (3,21–95,37), $p = 0,0002$) та депресією середнього ступеня тяжкості (ВШ = 94,67, ДІ (10,66–840,77), $p \leq 0,00000001$). Наявність тяжких форм депресії асоційована із задовільними результатами баріатричного втручання у віддаленому післяопераційному періоді (ВШ = 430,00, ДІ (22,40–8254,17), $p = 0,0000001$). **Висновки.** Доведено високу клінічну ефективність рукавної резекції шлунка в лікуванні пацієнтів з ожирінням. Встановлено, що наявність депресії, зокрема помірної, середньої та тяжкої, асоційована з гіршими клінічними результатами баріатричного втручання у віддаленому післяопераційному періоді.

Ключові слова: ожиріння; баріатрична хірургія; депресія; рукавна резекція шлунка; предиктори

N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun,
I.I. Komisarenko, B.B. Guda, M.D. Tronko
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Transforming growth factor beta 1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma

Abstract. Background. One of the most important tasks facing endocrine surgery is the determination of reliable markers of metastasis in the treatment of papillary thyroid carcinoma (PTC). Markers that can be determined at the stage of preoperative research are of particular value. Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) can be one of these markers. The aim of the study was to compare the levels of TGF- $\beta 1$ in tissue samples of follicular adenoma, goiter, PTC, metastases, and conditionally normal tissue. **Materials and methods.** Postoperative samples of tissue and blood plasma obtained from the surgical department of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU clinic were used for research. The amount of TGF- $\beta 1$ was determined using enzyme immunoassay kits. **Results.** The level of TGF- $\beta 1$ in the tissue of follicular adenoma and nodular goiter exceeded the levels in conditionally normal tissue by approximately 2 times. There was significant difference from conditionally normal tissue in PTC tissues without metastases. The concentration of TGF- $\beta 1$ in the tumor tissue of PTC with metastases was higher than in the conditionally normal tissue by almost 5 times and by 3 times higher than in PTC tissues without metastases. It is important to note that the level of TGF- $\beta 1$ in metastases was higher than in the adenoma and goiter tissue but did not differ from tumor tissue of PTC without metastases. In blood plasma of patients with PTC without metastases, the concentration of TGF- $\beta 1$ significantly exceeded that in controls, but did not differ from patients with PTC and metastases. **Conclusions.** Our data indicate significant differences in the concentration of TGF- $\beta 1$ between tumor tissues of PTC with and without metastasis. In blood plasma of patients with PTC without metastases, TGF- $\beta 1$ level exceeded that in controls, but did not differ from patients with PTC and metastases.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; metastasis; transforming growth factor $\beta 1$

Introduction

Metastases are the leading cause of death from malignant tumors [1, 2]. The process of metastasis involves the exit of cancer cells from the primary tumor, their transition into the blood or other transport system and, finally, colonization and proliferation in a distant organ [3, 4].

Genome sequencing of tumors has confirmed that transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily members and their mutations are driving forces in cancer pathogenesis [5, 6]. These include inactivating mutations in the TGF- β II receptor, activin receptor 2A, and the downstream signaling target SMAD4. TGF- β and activin are involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, migration, and

apoptosis. TGF- β induces activin secretion by tumor stromal cells, which enhances cell migration [7].

The bioactivity of TGF- β is based on ligand-receptor interaction which requires the exposure of its receptor-binding site. Thus, the activation of TGF- β represents the release of mature cytokine from the latent complex. Numerous factors have been identified as TGF- β activators. Notably, integrin-dependent activation is so far the best described and likely the most important mechanism, while TGF- β activation mediated by acids, bases, reactive oxygen species (ROS), thrombospondin-1, proteases (MMPs), and other TGF- β activators is collectively known as integrin-independent activation [8, 9].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Пушкарєв Володимир Михайлович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, головний науковий співробітник, відділ фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; тел.: +380 (66) 345-36-99

For correspondence: Volodymyr M. Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +380 (66) 345-36-99

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

TGF- β signaling is associated with the activation of EMT and the generation of cancer stem cells (CSCs). TGF- β binds to the TGF- β receptor type 1 (TGF β R1) and TGF β R2 complexes, leading to the phosphorylation of SMAD2/3, which forms heteromeric complexes with SMAD4. Similarly, recruitment of BMPs (bone morphogenetic protein) results in the activation of SMAD1/5, which can also form a complex with SMAD4. These trimeric SMAD complexes migrate to the nucleus and activate the transcription of mesenchymal genes. TGF- β signaling induces the formation of myofibroblasts, which secrete higher levels of TGF- β , which support epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in neighboring carcinoma cells. In addition to signaling through cytokines and growth factors, cancer-associated fibroblasts can alter methylation patterns in genes that regulate EMT and induce mesenchymal and CSC-like properties in cells. It has been shown that increased levels of TGF- β 1 are observed in CSCs compared to more differentiated cells. Studies support the role of Src in inducing the switch of TGF- β signaling from tumor suppressive to oncogenic [10]. TG and NIS expression in DTC cells is inhibited by TGF- β 1. Inhibition of SMAD pathways leads to increased uptake of RI by cancer cells. SMAD2/3 binds to PAX8 and disrupts the transactivation of *Slc5a5*, which is reversed by SMAD7 expression [11].

TGF- β 1 and MMP are particularly associated with invasion and metastasis because they are able to degrade type IV collagen, a major component of the basement membrane [12–15].

One of the most important tasks facing endocrine surgery is the determination of reliable markers of metastasis in the treatment of papillary thyroid carcinoma (PTC). Of particular value are markers that can be determined at the stage of preoperative research. TGF- β 1 can be one of these markers.

The aim of the study: to determine level of TGF- β 1 in postoperative samples of follicular adenoma (FA), goiter, multinodular goiter, PTC, metastases, compared with conditionally normal tissue.

Materials and methods

The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute. All patients signed informed consent for further diagnostic and scientific research on their biomaterials.

Postoperative samples of follicular adenoma, 2 types of goiter, PTC, metastases, and conditionally normal (non-tumor or morphologically unchanged tissue) tissue, obtained from the surgical department of the Institute’s clinic, were used for research. Blood plasma were also analyzed. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. The concentration of protein in cell lysates was determined according to Bradford [16]. Blood

controls were taken from healthy individuals without thyroid and comorbid diseases.

Samples were stored at –80 °C until use. The amount of TGF- β 1 was determined using enzyme immunoassay kits (FineTest®, China). Measurements were performed at an optical wavelength of 450/630 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

Patients with PTC, PTC and metastases (Mts), follicular adenoma and goiters (89 samples in total) participated in the study. Group 1 included 8 samples with follicular adenoma, group 2 included 8 samples with nodular goiter, group 3 included 8 samples with multinodular goiter, groups 4 included 12 samples with PTC without metastases, group 5 included 24 samples with PTC and Mts. The concentration of TGF- β 1 in plasma of 9 patients with PTC without metastases and 10 patients with PTC and Mts was also determined. Plasma from 5 individuals without thyroid disease and other chronic diseases, representative for age, was used as a control.

Statistical analysis and data presentation were performed using Origin 7.0 software. The results of the study are presented as $M \pm SE$. Student’s *t*-test was used to compare data groups. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

Table 1 presents the results of the TGF- β 1 detection in the postoperative tissue of patients with PTC, FA and goiter. No significant differences were observed between the concentration of TGF- β 1 in tissue of multinodular goiter and in the corresponding conditionally normal tissue. The level of TGF- β 1 in the tissue of follicular adenoma and nodular goiter exceeded the levels in conditionally normal tissue by approximately 2 times. There was also significant difference between conditionally normal tissue and PTC tissues without metastases. At the same time, the concentration of TGF- β 1 in the tumor tissue of the PTC with metastases was higher than in the conditionally normal tissue by almost 5 times and by 3 times higher then in PTC tissues without metastases. It is important to note that the level of TGF- β 1 in metastases was higher then in the adenoma and goiter tissue but did not differ from tumor tissue of the PTC without metastases (Table 1). It is noteworthy that the level of TGF- β 1 in normal tissue of patients with PTC is significantly higher than in patients with goiter and adenoma. These data indicate that, in the process of tumor progression, the surrounding tissue also undergoes significant changes. It is important that such changes occur both in the tumor itself and in the surrounding, conditionally normal tissue, which is confirmed by numerous data indicating the close interaction of the tumor with the extracellular matrix, cells of the immune system, and normal tissues [17–19].

Table 1. TGF- β 1 quantity in the thyroid tissue of patients with PTC, FA and goiter (pg/mcg of total protein)

Tissue	FA (n = 8)	Nodular goiter (n = 8)	Multinodular goiter (n = 8)	PTC without Mts (n = 12)	PTC with Mts (n = 24)
N	14.70 $\pm$ 1.31	15.55 $\pm$ 2.95	16.68 $\pm$ 4.67	27.91 $\pm$ 2.36	30.43 $\pm$ 4.38
T	27.51 $\pm$ 1.30*	34.32 $\pm$ 7.67*	17.44 $\pm$ 2.56	45.38 $\pm$ 9.81*	142.85 $\pm$ 69.81*
Mts		–	–	–	52.22 $\pm$ 8.60**

Notes: N — conditionally normal (histologically unchanged) tissue; T — tumor tissue; * — significantly different from conditionally normal tissue, $P < 0.05$; + — significantly different from all other samples, $P < 0.05$.

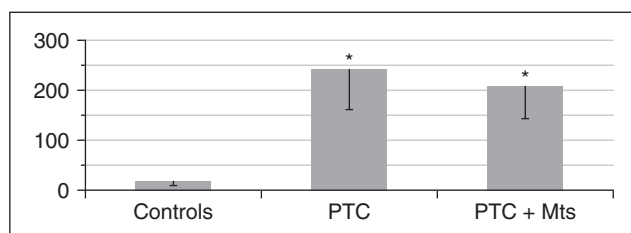


Figure 1. TGF-β1 quantity in the blood plasma of patients with PTC, pg/ml

Note: * — significantly different from control samples, $P < 0.05$.

In blood plasma of patients with PTC without metastases, the concentration of the TGF-β1 significantly (~ 1.26 times) exceeded its level in control plasma (Fig. 1), but did not differ from of the concentration of TGF-β1 in the blood of patients with PTC and metastases.

Discussion

An epithelial-mesenchymal transition is a complex developmental process that allows polarized epithelial cells to suppress their epithelial features and change to mesenchymal, ensuring enhanced migratory capacity, invasiveness, and higher resistance against apoptosis and anti-cancer drugs [20, 21]. TGF-β-mediated EMT and cancer metastasis [5, 9]. It is generally accepted that TGF-β acts as a tumor suppressor during the early stages of tumorigenesis but turns into a tumor promotor at later stages of tumor development. Contrary to its role as a suppressor of tumor growth, TGF-β generally acts as a promoter of tumor invasion and metastasis especially in advanced tumors. Upregulation of TGF-β as well as its receptors is associated with disease progression and poor prognosis in some patients with tumors. TGF-β-overexpressing tumor cells are more likely to undergo the transition from epithelial cell phenotype into spindle cell phenotype which is the most malignant and invasive cell type [8].

Several reports have noted that TGF-β plays a critical role in the growth and differentiation of normal thyroid cells [22]. It was noted that high TGF-β expression is closely associated with extrathyroidal extension, nodal metastasis [23].

An urgent task facing surgeons in the treatment of PTC is the search for specific markers of Mts. The number of such markers is already several dozen, but it is still difficult to determine whether Mts will form in thyroid carcinomas, as well as to predict the development of radioiodine resistance of Mts. According to our data, proliferating cell nuclear antigen [24] and the expression of a rare isoform of ribosomal kinase S6K — p60S6K [19] are markers that can indicate the aggressiveness and metastatic potential of thyroid tumors. We showed that level of TGF-β1 in the PTC tissue significantly exceeded the level in conditionally normal tissue. Other authors also have shown that TGF-β1 expression are closely related to PTC progression and invasion [11].

Conclusions

The level of TGF-β1 in the tissue of follicular adenoma nodular goiter and PTC exceeded the levels in conditionally normal tissue.

The concentration of TGF-β1 in the tumor tissue of the PTC with metastases was higher than in the conditionally normal tissue by almost 5 times and by 3 times higher than in PTC tissues without metastases.

The concentration of TGF-β1 in conditionally normal tissue of the PTC is higher than in normal tissue of goiter and adenoma.

The level of TGF-β1 in the blood plasma was significantly higher in patients with PTC than in healthy people.

References

1. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166(1):21–45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
2. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Res*. 2019;79(12):3011–27.
3. Зінч П.П., Пушкар'єв В.М., Болгов М.Ю., Гуда Б.Б., Пушкар'єв В.В. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія*. 2020;25(3):249–264.
4. Varun BR, Ramani P, Arya I, Palani J, Joseph AP. Epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells: Therapeutic implications. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2023;27:359–63. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_308_22.
5. Кобринська Н.Я., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І., Тронько М.Д. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1). *Ендокринологія*. 2024;29(3):283–293. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.
6. Кобринська Н.Я., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І., Тронько М.Д. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2). *Ендокринологія*. 2024;29(4):372–379. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.
7. Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis — a mini review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:279–287. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
8. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
9. Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF-β-mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2767. doi: 10.3390/ijms20112767.
10. Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
11. López-Márquez A, Carrasco-López C, Martínez-Cano A, Lemoine P, Pierreux CE, Santisteban P. Sox9 is involved in the thyroid differentiation program and is regulated by crosstalk between TSH, TGFβ and thyroid transcription factors. *Sci Rep*. 2022;12(1):2144. doi: 10.1038/s41598-022-06004-1.
12. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(suppl 1):177–183. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
13. Wang W, Chang J, Jia B, Liu J. The blood biomarkers of thyroid cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5431–5438. doi: 10.2147/cmar.s261170.
14. Mustafa S, Koran S, AlOmair L. Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its various therapeutic aspects: a review. *Front Mol Biosci*. 2022;9:896099. doi: 10.3389/fmolb.2022.896099.
15. Reddy RA, Varshini MS, Kumar RS. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2): as an essential factor in cancer progression. *Recent*

Pat Anticancer Drug Discov. 2025;20(1):26–44. doi: 10.2174/0115748928251754230922095544.

16. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1):248–254.

17. Ungefroren H, Sebels S, Seidl D, Lehnert H, Hass R. Interaction of tumor cells with the microenvironment. *Cell Commun Signal.* 2011;9:18. doi: 10.1186/1478-811x-9-18.

18. Pernot S, Evrard S, Khatib AM. The give-and-take interaction between the tumor microenvironment and immune cells regulating tumor progression and repression. *Front Immunol.* 2022;13:850856. doi: 10.3389/fimmu.2022.850856.

19. Zynych P, Pushkarev V, Levchuk N, Tronko M. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2024;20(7):517–528. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.

20. Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklashevics E, Gardovskis J. Can we predict differentiated thyroid cancer behavior? Role of genetic and molecular markers. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.

21. Wang X, Eichhorn PJA, Thiery JP. TGF- β , EMT, and resistance to anti-cancer treatment. *Semin Cancer Biol.* 2023;97:1–11. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.10.004.

22. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics.* 2021;11(13):6251–6277. doi: 10.7150/thno.57689.

23. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, Santisteban P. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res.* 2009;69(21):8317–25. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-1248.

24. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AY, Taraschenko YM, Kovzun OI, Tronko MD. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab.* 2015;1(1):1002.

Received 19.02.2025

Revised 29.04.2025

Accepted 14.05.2025 ■

Information about authors

Natalia Ya. Kobrynska, PhD in Medicine, Surgeon Endocrinologist, Head of the Polyclinic, Head of the Consulting Polyclinic Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kobnatttaa@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8698-9793

Volodymyr M. Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +380 (66) 345-36-99; https://orcid.org/0000-0003-0347-7771

Natalia I. Levchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Scientist, Leading Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: levnaty@meta.ua; https://orcid.org/0000-0003-0482-5176

Olena I. Kovzun, Doctor of Biological Sciences, Professor, Corresponding Member of NAMSU, Deputy Director for Science, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kovzun.oi@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6906-6636

Ihor I. Komisarenko, Researcher, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: igor.komisarenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1808-667X

Bohdan B. Guda, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: bguda@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-9181-0679

Mykola D. Tronko, Academician of NAMSU, Corresponding Member of NASU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, 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.

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

Authors' contribution. Kobrynska N.Ya. — collection of tumor tissues, conducting experiments, data analysis, writing the text; Pushkarev V.M., Levchuk N.I. — conducting experiments, data analysis, writing the text; Kovzun O.I. — analysis of literary sources, editing the text; Komisarenko I.I., Guda B.B. — collection of tumor tissues; Tronko M.D. — consultation during the editing of the article.

Кобринська Н.Я., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б., Тронько М.Д.

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

Рівень трансформуючого фактора росту бета 1 у диференційованих пухлинах щитоподібної залози, метастазах та плазмі крові

Резюме. Актуальність. Одним із найважливіших завдань, що стоять перед ендокринною хірургією, є визначення надійних маркерів метастазування при лікуванні папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ). Особливу цінність мають маркери, які можна визначити на етапі передопераційного дослідження. Одним із них може бути трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). **Метою дослідження** було порівняння вмісту TGF- $\beta 1$ у зразках тканин фолікулярної аденоми, зоба, ПКЩЗ, метастазів і умовно нормальної тканини. **Матеріали та методи.** Для дослідження використовували післяопераційні зразки тканин і плазми крові, отримані в хірургічному відділенні клініки Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. Уміст TGF- $\beta 1$ визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. **Результати.** У тканині фолікулярної аденоми та вузлового зоба рівень TGF- $\beta 1$ був приблизно у 2 рази вище, ніж в умовно нормальної тканині. Спостерігалася вірогідна різниця між умовно нормальною тканиною та пухлинною тканиною ПКЩЗ без

метастазів. Концентрація TGF- $\beta 1$ у пухлинній тканині ПКЩЗ із метастазами була майже в 5 разів вищою, ніж в умовно нормальної тканині, та втричі вищою, ніж у пухлинній тканині ПКЩЗ без метастазів. Важливо зазначити, що рівень TGF- $\beta 1$ у метастазах був вищим, ніж в аденомі й тканині зоба, але не відрізнявся від такого в пухлинній тканині ПКЩЗ без метастазів. У плазмі крові пацієнтів із ПКЩЗ без метастазів концентрація TGF- $\beta 1$ була вірогідно вищою за групу контролю, але не відрізнялася від рівня цитокіну в пацієнтів із ПКЩЗ та метастазами. **Висновки.** Отримані дані вказують на значні відмінності щодо концентрації TGF- $\beta 1$ між пухлинними тканинами папілярного раку щитоподібної залози з метастазами та без них. У плазмі крові пацієнтів із ПКЩЗ без метастазів концентрація TGF- $\beta 1$ була вищою, ніж у контролі, але не відрізнялася від рівня цитокіну в пацієнтів із папілярним раком щитоподібної залози та метастазами.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози; метастази; трансформуючий фактор росту $\beta 1$

Fidel Krasniqi^{1,2}, Afrim Zeqiraj^{1,2}, Dafina Zeqiraj²⁻⁴
¹ UBT Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo

² Policlinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

³ Regional Hospital, Peja, Kosovo

⁴ University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia

Nutritional treatment in patients with cardiovascular diseases, hepatic steatosis and metabolic disorders

Abstract. Background. Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in both men and women in industrialized countries. They encompass a variety of conditions, including cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, atherosclerosis, and deep vein thrombosis. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), also referred to as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, is characterized by the presence of macro-vesicular steatosis without significant inflammation or alcohol consumption. The purpose of this study was to evaluate the health outcomes associated with the administration of supplements and dietary protocols, developed by the researcher, in patients with various metabolic disorders, including cardiovascular diseases, NAFLD, hypertension, obesity, and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** This study was conducted across the territory of Kosovo, targeting patients who sought treatment for specific health issues. The study period spanned from March 2023 to June 2024, involving participants aged over 18 years, with the main group aged 23–62 years and the control group aged 25–60 years. A total of 73 patients were included, with 33 in the study group and 40 in the control group. The average age of participants was 42.59 ± 12.05 years. **Results.** Statistically significant differences ($p < 0.05$) were observed between the study and control groups for several key parameters, including triglycerides (TGL), high-density lipoprotein (HDL), body mass index (BMI), and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Additionally, significant improvements ($p < 0.05$) were noted within the study group after 3–6 months of nutritional treatment, particularly in the following diagnostic parameters: TGL, HDL, alanine aminotransferase, BMI, HOMA-IR, and vitamin D. **Conclusions.** Our study demonstrates that the diet and nutritional supplements recommended by the researchers led to significant improvements in the study group compared to the control one ($p < 0.05$).

Keywords: cardiovascular diseases; hepatic steatosis; type 2 diabetes mellitus; nutritional supplements; vitamin D; HOMA-IR

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death in both men and women in industrialized countries, despite significant advancements in reducing their associated mortality rates. These diseases continue to represent a major healthcare challenge globally [1]. The umbrella of heart diseases encompasses a range of conditions such as cerebrovascular diseases, peripheral arterial diseases, atherosclerosis, and deep vein thrombosis. Coronary heart disease (CHD), a form of CVD, involves the blood vessels supplying the heart muscle and is commonly referred to as ischemic heart disease (IHD). Acute myocardial infarction is a critical manifestation within this category. Cerebrovascular diseases

are classified into ischemic and hemorrhagic categories, with stroke being a prominent example of ischemic cerebrovascular events, accounting for approximately 85 % of strokes. Hemorrhagic strokes include intracerebral hemorrhages and subarachnoid hemorrhages [2].

Psychosocial factors, including acute stress, lack of social support, limited economic resources, and psychological depression, have been identified as significant risk factors for coronary disease. Research into psychosocial risk factors has led to the development of various behavioral and psychosocial interventions aimed at the prevention and management of coronary disease, particularly in high-risk populations [3].

Among modifiable risk factors, diet plays a pivotal role in the prevention of CHD, with evidence suggesting that dietary fat intake directly influences CHD risk. Over time, research has shifted towards studying overall dietary patterns, considering the collective impact of all consumed foods and beverages. Epidemiological studies and randomized controlled trials have consistently demonstrated that adherence to “healthy” dietary patterns is associated with a reduced risk of CHD [4].

The World Health Organization (WHO) estimated that approximately 20 million deaths were attributed to CVDs in 2015, underscoring the disease’s prominence as a leading cause of global mortality [5]. One pathophysiological factor contributing to cardiovascular diseases is oxidative stress, which results from an imbalance between reactive oxygen species (ROS) production and the body’s ability to neutralize oxidative damage. This imbalance is thought to play a critical role in the progression of CVDs [6].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), also referred to as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), is characterized by the accumulation of fat in liver cells in the absence of significant alcohol consumption [7]. NAFLD is further classified into two subgroups: non-alcoholic fatty liver (NAFL), which is the presence of hepatic steatosis without hepatocellular injury, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which involves hepatic steatosis along with inflammation and hepatocyte injury [8]. NASH can progress to more severe conditions such as advanced fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [9, 10].

Silymarin, a flavonoid extracted from milk thistle seeds, has been used for centuries in treating liver diseases. Pre-clinical studies have indicated that silymarin may mitigate oxidative stress and protect liver cells from cytotoxic damage, particularly in cases of liver injury [11]. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is another crucial factor in cardiovascular health. Epidemiological studies have shown an inverse relationship between HDL-C levels and cardiovascular risk. Pharmaceutical interventions, particularly with niacin, have been shown to increase HDL-C levels, thereby reducing cardiovascular risk [12].

Resveratrol, a polyphenol found in certain plant products, has gained attention for its potential to manage heart failure and prevent cardiovascular disease, largely due to its antioxidant and anti-inflammatory properties [13].

Matrix GLA protein (MGP), a protein present in the heart, kidneys, and lungs, plays a vital role in vascular calcium metabolism. It is stimulated by vitamin D₃ but requires vitamin K₂ for activation. Once activated, MGP can sequester calcium, preventing its deposition in arterial tissues [14].

Nutritional deficiencies in patients with NAFLD often include excessive intake of carbohydrates and fats, alongside deficiencies in unsaturated fatty acids, vitamins, and minerals. Despite the necessity of dietary interventions for NAFLD, maintaining long-term adherence to such therapies is often challenging due to patients’ lifestyle choices and fluctuating motivations for treatment [15].

Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) has demonstrated potential therapeutic benefits in alleviating liver damage associated with cholestatic liver diseases. Studies show that TUDCA treatment can reduce bile acid retention and

alleviate liver injury by modulating several key pathways, including the activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) [16, 17].

Furthermore, the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) is an effective biomarker for identifying non-alcoholic fatty liver disease, particularly in non-diabetic individuals [18]. Resveratrol’s antioxidant and anti-inflammatory properties, coupled with its ability to modulate metabolic and cellular longevity pathways, offer significant therapeutic potential for cardiovascular disease [19].

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺), a key co-enzyme involved in numerous cellular processes, has shown promise in modulating CVD-related pathways, improving metabolic health, and supporting vascular function. Emerging data suggest that NAD⁺ supplementation may slow aging and mitigate cardiovascular diseases through sirtuin-dependent and independent mechanisms [20].

Early detection of insulin resistance (IR) using the HOMA-IR index, combined with dietary and lifestyle interventions, has been shown to reduce the progression of CVD, liver damage, and other metabolic complications.

The primary objective of this study was to evaluate the health outcomes associated with the administration of supplements and dietary protocols, developed by the researcher, in patients with various health conditions, including cardiovascular diseases, liver disorders, hypertension, elevated body mass index (BMI), and type 2 diabetes mellitus. The study involved the monitoring of participants through laboratory analyses conducted monthly (every 30 days) over a period ranging from 3 to 6 months. Changes in vital parameters were assessed through both laboratory measurements and clinical examinations conducted at three-month intervals.

Statistical analysis was performed using SPSS software, version 22, with a significance level set at $p < 0.05$. The researcher had full access to all clinical, biochemical, and anthropometric data of the participants, and had the opportunity to provide individualized treatment during the study period.

Ethical considerations. To ensure the integrity and validity of the research, the authors maintained full ownership of all relevant data. Furthermore, the authors were granted permission to access specific data from the laboratory, ensuring the accuracy and transparency of the findings. All procedures adhered to ethical guidelines to protect participant confidentiality and ensure compliance with research standards.

Materials and methods

This study was conducted across Kosovo from March 2023 to June 2024, involving patients who sought treatment for various health conditions, including hypertension, cardiovascular diseases, obesity, hepatic steatosis, chronic kidney diseases, chronic fatigue, type 2 diabetes mellitus, and other related disorders. The study participants were required to be over the age of 18, with the working group ranging from 23 to 62 years, and the control group from 25 to 60 years. A total of 73 patients were included in the study, with 33 individuals in the study group and 40 in the control group. The average age of participants in the study group was 42.59 ± 12.05 years (Table 1).

Patients were enrolled based on the presence of one or more of the aforementioned health conditions. Exclusion criteria included contraindications to dietary modifications or fasting, as well as the presence of severe comorbidities or acute complications. Written informed consent to participate was obtained from all participants.

Both the study and control groups underwent comprehensive laboratory evaluations. The biochemical markers analyzed included the following: cardiovascular disease parameters: total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), total bilirubin, direct bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), body mass index (BMI), glycated hemoglobin (HbA1c), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), and vitamin D levels; hepatic steatosis parameters: ALP, ALT, GGT, lactate dehydrogenase (LDH), total and direct bilirubin.

All laboratory analyses were performed at Alpha Laboratory in Peja using Roche equipment, including the Roche-Integra 400 Plus and Roche-Cobas e411 systems.

A detailed clinical examination was conducted to assess symptoms indicative of cardiovascular and hepatic conditions. Cardiovascular disease symptoms evaluated included rapid heartbeat, excessive sweating, mental confusion, difficulty breathing, dizziness or sudden unexplained loss of consciousness, chest pain or discomfort (in the upper body, arm, jaw, back, or neck), pressure or heaviness in the chest, heartburn, indigestion, nausea, vomiting, peripheral edema (swelling in the lower body and legs), fatigue, sleep disturbances, intolerance to physical activity, and fever. Causes of cardiovascular disease considered included coronary artery disease, genetic predisposition, kidney dysfunction, infections, thyroid disorders, rheumatic diseases, aging, myocardial infarction, autoimmune diseases, pregnancy, certain medications (e.g., chemotherapy), substance use (alcohol, cocaine, methamphetamine), hypertension, and arrhythmias. Hepatic steatosis symptoms: as fatty liver disease is often asymptomatic,

symptoms that were considered in the study included fatigue, generalized discomfort, right upper abdominal pain, pruritus (itchy skin), abdominal swelling, dyspnea, peripheral edema, spider angiomas, splenomegaly, palmar erythema, and jaundice (yellowing of the skin and sclera).

Statistical analyses were performed using appropriate methods to compare the clinical and biochemical parameters between the study and control groups. A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

In this study, changes in laboratory parameters of patients in the study group were evaluated before and after a 6-month treatment period, including dietary interventions and vitamin supplementation (Table 2). The results show significant improvements in several key parameters of metabolic and cardiovascular health (Table 3).

Pre-treatment results showed high triglyceride levels (3.11 ± 1.19 mmol/L), whereas after treatment, the level decreased to 1.31 ± 0.31 mmol/L, with a statistically significant change ($p = 0.045$). This improvement indicates a positive impact of the treatment on lipid metabolism and may contribute to reducing the risk of cardiovascular diseases.

A noticeable increase in HDL (good cholesterol) from 0.99 ± 0.20 mmol/L to 1.41 ± 0.40 mmol/L ($p < 0.0002$) suggests a significant improvement in the lipid profile of the patients after treatment. The increase in HDL is important as this type of cholesterol has a protective effect against cardiovascular diseases.

A statistically and clinically significant reduction in ALT (from 38.77 ± 24.50 U/L to 20.91 ± 3.10 U/L, $p = 0.0012$) indicates an improvement in liver function, which is an important indicator of liver health. This improvement may be a direct consequence of dietary interventions and supplementation.

A dramatic decrease in BMI from 29.43 ± 2.98 to 22.77 ± 1.75 ($p < 0.00001$) suggests that the treatment had a powerful effect on weight reduction, a key factor in managing metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

Table 1. Tabular presentation of patients

Parameters	Study group		Control group	
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage
Gender				
Male	29	87.88	35	87.5
Female	4	12.12	5	12.5
Disease				
Hypertension	8	24.24	xx	xx
Cardiovascular disease	18	54.55	xx	xx
Chronic kidney disease	4	12.12	xx	xx
Type 2 diabetes	3	9.09	xx	xx
Family history				
Yes	28	84.85		
No	5	15.15		
Age, mean $\pm$ SD (range), years				
Study group	41.26 $\pm$ 12.35 (23–62)			
Control group	37.52 $\pm$ 8.65 (25–60)			

Table 2. Laboratory parameters in study and control groups

Parameter	Study group (n = 33) Mean ± SD	Control group (n = 40) Mean ± SD	T-value	P-value
Total cholesterol (< 5.7 mmol/L)	6.12 ± 3.17	5.01 ± 3.10	0.012	0.062
TGL (< 2.3 mmol/L)	3.11 ± 1.19	1.21 ± 0.24	1.75	0.043
HDL (> 1.4 mmol/L)	0.99 ± 0.20	1.34 ± 0.27	−5.40	< 0.00001
LDL (< 4.2 mmol/L)	4.00 ± 1.16	3.185 ± 1.330	−0.027	0.201
VLDL (0.2–1.8 mmol/L)	1.49 ± 1.92	1.28 ± 1.47	0.023	0.311
Total bilirubin (5.1–21.0 μmol/L)	15.23 ± 7.32	13.88 ± 5.32	−0.127	0.189
Direct bilirubin (< 7.0 μmol/L)	5.12 ± 3.08	4.15 ± 2.05	0.161	0.143
AST (< 42 U/L)	32.54 ± 13.04	28.10 ± 9.15	0.293	0.458
ALT (< 42 U/L)	38.77 ± 20.07	30.82 ± 18.56	0.193	0.095
ALP (< 120 U/L)	70.14 ± 18.65	65.08 ± 25.06	0.094	0.112
GGT (< 55 U/L)	38.26 ± 46.83	33.82 ± 19.36	0.301	0.085
BMI, kg/m ²	29.43 ± 2.98	24.65 ± 4.08	−6.24	< 0.00001
HbA1C	5.88 ± 2.14	5.01 ± 2.02	0.401	0.134
HOMA-IR (< 1.9)	5.52 ± 3.47	1.78 ± 1.98	−4.34	< 0.00001
Vitamin D (> 30 ng/mL)	24.89 ± 18.60	25.55 ± 20.15	0.911	0.465

Table 3. Laboratory parameters in study group before and after treatment

Parameter	Study group (n = 23) Mean ± SD	After 6-month treatment (n = 23) Mean ± SD	T-value	P-value
Total cholesterol (< 5.7 mmol/L)	6.12 ± 3.17	5.41 ± 2.10	0.210	0.192
TGL (< 2.3 mmol/L)	3.11 ± 1.19	1.31 ± 0.31	1.44	0.045
HDL (> 1.4 mmol/L)	0.99 ± 0.20	1.41 ± 0.40	−3.74	< 0.0002
LDL (< 4.2 mmol/L)	4.00 ± 1.16	3.27 ± 2.33	−0.057	0.271
VLDL (0.2–1.8 mmol/L)	1.49 ± 1.92	1.32 ± 1.47	0.053	0.201
Total bilirubin (5.1–21.0 μmol/L)	15.23 ± 7.32	14.88 ± 5.32	−0.159	0.289
Direct bilirubin (< 7.0 μmol/L)	5.12 ± 3.08	3.25 ± 2.15	0.261	0.173
AST (< 42 U/L)	32.54 ± 13.04	26.10 ± 9.15	0.193	0.258
ALT (< 42 U/L)	38.77 ± 24.5	20.91 ± 3.10	3.22	0.0012
ALP (< 120 U/L)	70.14 ± 18.65	59.08 ± 27.06	0.074	0.212
GGT (< 55 U/L)	38.26 ± 46.83	31.82 ± 15.36	0.111	0.475
BMI, kg/m ²	29.43 ± 2.98	22.77 ± 1.75	−6.24	< 0.00001
HbA1C (< 6 %)	5.88 ± 2.14	4.99 ± 2.02	0.555	0.234
HOMA-IR (< 1.9)	5.52 ± 3.47	1.78 ± 1.98	−5.14	< 0.00004
Vitamin D (> 30 ng/mL)	24.89 ± 18.60	78.86 ± 19.32	−9.67	< 0.00001

A noticeable decrease in HOMA-IR from 5.52 ± 3.47 to 1.78 ± 1.98 ($p < 0.00004$) indicates improved insulin sensitivity, a critical aspect in the prevention and management of type 2 diabetes and metabolic syndrome.

Vitamin D supplementation resulted in a significant increase in vitamin D levels, from 24.89 ± 18.60 ng/mL to 78.86 ± 19.32 ng/mL ($p < 0.00001$), demonstrating a strong effect of the treatment in normalizing this parameter, which plays a crucial role in metabolic and immune health.

Other parameters such as total cholesterol, LDL, VLDL, bilirubin, AST, ALP, GGT, and HbA1C did not show statistically significant changes, although clinically beneficial improvements may have occurred in these parameters, which require further evaluation to identify long-term effects.

Discussion

This paper provides a comprehensive overview of the impacts of various foods, superfoods, and supplements that have been studied individually in relation to the regulation of cardiovascular and liver conditions. Previous research has predominantly investigated these nutritional or dietary interventions as adjuncts to conventional medication therapies. However, this study marks a significant milestone in our country and represents a recent global innovation, demonstrating that the management and even healing of cardiovascular diseases can be effectively achieved through a combination of diet, fasting, and supplementation, without the need for pharmaceutical treatments or surgical interventions.

Our program utilized a strict, monthly-monitored nutritional plan, coupled with clinical and biochemical evaluations to assess the impact of these interventions. In this paper, we have examined each functional food and supplement based on prior research, focusing on their specific effects on the cardiovascular and liver conditions under study.

For example, research by H. Wang et al. demonstrated the effectiveness of tauroursodeoxycholic acid, a synthetic bile salt, in managing hepatobiliary disorders [16]. TUDCA exerts its effects by inhibiting the expression of farnesoid X receptor (FXR) and fatty acid transport protein 5 (FATP5), thereby reducing the absorption of fatty acids and mitigating the accumulation of hepatic lipids.

Similarly, a study by E. Calderon Martinez et al. provided an extensive review of silymarin (*Silybum marianum*), derived from the milk thistle plant [21]. Silymarin has been shown to possess strong anti-inflammatory and antifibrotic properties, particularly in liver-related conditions. Additionally, the effects of silymarin on liver enzymes, such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP), were also explored, with promising results in improving liver function.

Further, the study by S. Schandelmaier et al. highlighted the benefits of nicotinic acid (niacin), which has been shown to reduce LDL cholesterol and triglyceride levels, while increasing HDL cholesterol. This research underscored the effectiveness of niacin as both a monotherapy and an adjunct to statin therapy [22].

This paper also compiles findings from various other studies on foods and supplements that have had a partial impact on the parameters we investigated. By incorporating these foods and supplements into a comprehensive, strict dietary plan — without relying on pharmaceutical interventions — we achieved significant clinical results, which are presented and documented in this study.

Conclusions

The results of our study show that the recommended diet and dietary supplements have produced statistically significant changes between the study group and the control group ($p < 0.05$), as well as between the study group and the same group after the 6-month treatment period ($p < 0.05$). However, the normalization of laboratory parameters did not occur uniformly across all patients. Patients with one or more comorbidities exhibited a slower rate of parameter regulation, suggesting the need for personalized interventions based on the overall health status of the patients.

This study has limitations related to the inclusion of other parameters associated with additional comorbid diseases, which may affect treatment outcomes and require further evaluation. The results suggest that a nutritional approach and the use of supplements could be important preventive measures in protecting the population from cardiovascular and hepatic diseases. This could be achieved through the implementation of educational and awareness programs that, with minimal costs, could help prevent the onset of these serious diseases.

At the same time, for future studies, it would be beneficial to consider additional important parameters related to cardiovascular diseases, such as LDL and coronary calcifica-

tion, which can be assessed through scanning and other advanced methods. Monitoring these parameters would allow for a more detailed assessment of the treatment's impact on cardiovascular health. Furthermore, it is important to explore the possibility of expanding this study to other specific population groups to draw more accurate and generalizable results.

Acknowledgement. We acknowledge the support provided by Policlinic and Laboratory Alpha.

References

1. Rethemiotaki I. Global prevalence of cardiovascular diseases by gender and age during 2010–2019. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023;8:e196–e205. doi: 10.5114/amsad/176654.
2. Caturano A. Cardiovascular and Metabolic Disease: New Treatments and Future Directions 2.0. *Biomedicines.* 2024;12(6):1356. doi: 10.3390/biomedicines12061356.
3. Konkoly Thege B, Emmanuel T, Hill S, Wells L. Effectiveness of a complex psychosocial intervention to reduce metabolic syndrome in psychiatric outpatients with severe/persistent mental illness. *Curr Psychol.* 2023;42(12):9915–9924. doi: 10.1007/s12144-021-02269-3.
4. Kobylak N, Abenavoli L, Pavlenko G, Komisarenko Y. Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2020;16(8):654–661. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222886.
5. Jankovic N, Geelen A, Streppel MT, de Groot LC, Kieft-de Jong JC, Orfanos P, et al. WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):745–756. doi: 10.3945/ajcn.114.095117.
6. Reddy VP. Oxidative stress in health and disease. *Biomedicines.* 2023;11(11):2925. doi: 10.3390/biomedicines11112925.
7. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
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. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2024;20(1):18–24. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
10. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA.* 2020;323(12):1175–1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
11. Dhande D, Dhok A, Anjankar A, Nagpure S. Silymarin as an antioxidant therapy in chronic liver diseases: a comprehensive review. *Cureus.* 2024;16(8):e67083. doi: 10.7759/cureus.67083.
12. Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1279–1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
13. Izzo C, Annunziata M, Melara G, Sciorio R, Dallio M, Masarone M, et al. The role of resveratrol in liver disease: a comprehensive review from in vitro to clinical trials. *Nutrients.* 2021;13(3):933. doi: 10.3390/nu13030933.
14. Vik H. Highlighting the substantial body of evidence confirming the importance of vitamin K₂ as a cardio-support nutrient,

and how the right K_2 makes all the difference. *Integr Med (Encinitas)*. 2019;18(6):24-28.

15. Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K, Nakashima M, Nakamura M, Enjoji M. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1756-1767. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1756.

16. Wang H, Guo Y, Han W, Liang M, Xiao X, Jiang X, Yu W. Tauroursodeoxycholic acid improves nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota and bile acid metabolism. *J Agric Food Chem*. 2024;72(36):20194-20210. doi: 10.1021/acs.jafc.4c04630.

17. Song G, Weng F, Zou B, Zhao J, Jin J, Yan D, et al. Potential therapeutic action of tauroursodeoxycholic acid against cholestatic liver injury via hepatic FXR/Nrf2 and CHOP-DR5-caspase-8 pathway. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(7):561-577. doi: 10.1042/CS20220674.

18. Zeng P, Cai X, Yu X, Huang L, Chen X. HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population. *J Int Med Res*. 2023;51(10):3000605231204462. doi: 10.1177/03000605231204462.

19. Gal R, Deres L, Toth K, Halmosi R, Habon T. The effect of resveratrol on the cardiovascular system from molecular mechanisms to clinical results. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10152. doi: 10.3390/ijms221810152.

20. Zhang X, Zhang Y, Sun A, Ge J. The effects of nicotinamide adenine dinucleotide in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, roles and therapeutic potential. *Genes Dis*. 2021;9(4):959-972. doi: 10.1016/j.gendis.2021.04.001.

21. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, Hameed Z, Jangda AA, Khan TJ, et al. Impact of silymarin supplements on liver enzyme levels: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(10):e47608. doi: 10.7759/cureus.47608.

22. Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, Olu KK, Arpaus A, Hemkens LG, Nordmann AJ. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD009744. doi: 10.1002/14651858.CD009744.pub2.

Received 20.02.2025

Revised 30.04.2025

Accepted 24.05.2025 ■

Information about authors

Fidel Krasniqi, University for Business and Technology Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Policlinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo
Afrim Zeqiraj, Doctor of Medicine, Professor at University for Business and Technology Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo; e-mail: afrim.zeqiraj@ubt-uni.net; <https://orcid.org/0000-0001-8145-4503>
Dafina Zeqiraj, Policlinic and Laboratory Alpha, Regional Hospital, Peja, Kosovo; University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia

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. F. Krasniqi — concept and design, collection and compilation of data, data analysis and interpretation, drafting of the article, critical review of the article for important intellectual content; A. Zeqiraj — concept and design, collection and compilation of data, data analysis and interpretation, drafting of the article, final approval and guarantor of the article; D. Zeqiraj — data analysis and interpretation.

Fidel Krasniqi^{1,2}, Afrim Zeqiraj^{1,2}, Dafina Zeqiraj²⁻⁴

¹ UBT Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo

² Policlinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

³ Regional Hospital, Peja, Kosovo

⁴ University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia

Нутритивна терапія пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, стеатозом печінки та метаболічними розладами

Резюме. Актуальність. Серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смерті як чоловіків, так і жінок у промислово розвинених країнах. Вони охоплюють різноманітні стани, включаючи цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних артерій, атеросклероз і тромбоз глибоких вен. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яку також називають стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією, характеризується наявністю макровезикулярного стеатозу без вираженого запалення. **Мета:** оцінити ефективність розроблених авторами харчових рекомендацій у пацієнтів із різними метаболічними розладами, включаючи серцево-судинні захворювання, НАЖХП, артеріальну гіпертензію, ожиріння й цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Це дослідження проводилося на території Косово серед пацієнтів, які зверталися за лікуванням з приводу певних метаболічних розладів, і тривало з березня 2023 року по червень 2024 року. У ньому брали участь особи віком понад 18 років, пацієнтам основної групи було

23–62 роки, а контрольної — 25–60. Загалом було включено 73 пацієнти, з яких 33 увійшли до основної групи та 40 — до контрольної. Середній вік учасників становив $42,59 \pm 12,05$ року. **Результати.** Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) спостерігалися між основною та контрольною групами за кількома ключовими параметрами, як-от тригліцериди (ТГ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), індекс маси тіла (ІМТ) та гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Крім того, вірогідні поліпшення ($p < 0,05$) були відзначені в основній групі після 3–6 місяців нутритивного лікування, зокрема за такими діагностичними параметрами: ТГ, ЛПВЩ, аланінамінотрансфераза, ІМТ, НОМА-ІР та вітамін D. **Висновки.** Наше дослідження демонструє, що рекомендоване нутритивне лікування привело до вірогідної позитивної динаміки в основній групі порівняно з контрольною.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання; стеатоз печінки; цукровий діабет 2-го типу; харчові добавки; вітамін D; НОМА-ІР

L.V. Radetska, A.I. Khomitska, T.I. Krytskyy, O.O. Chukur,
A.O. Bob, N.V. Pasiechko, N.I. Yarema, L.V. Naumova
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Innovative approaches to the management of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, obesity and hypertension

Abstract. Background. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway collapse during sleep that is highlighted by a reduction or complete cessation of airflow despite documented ongoing inspiratory efforts. There are some pharmacological treatments for daytime sleepiness caused by OSASH. Identifying and treating obstructive sleep apnea early is important to reduce the risks of future complications. The purpose of the study was to determine the functional state of the cardiovascular system and the oxygen state of body tissues in patients with OSAHS of varying severity. **Materials and methods.** The study included 109 participants (85 men and 24 women) aged 27 to 55 (mean of 46.4 ± 9.1) years. All patients were comparable in sex, age, anthropometric parameters, as well as in the history of hypertension and the level of office blood pressure and underwent a study of the oxygen state by pulse oximetry and oximetry. **Results.** Hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome is more resistant to therapy. The degree of resistance depends on the severity of OSAHS. The analysis of daily blood pressure monitoring data in OSAHS revealed differences in the growth of mean blood pressure, hypertension time index and daily blood pressure profile. The degree of night blood pressure reduction in patients with severe OSAHS was lower, among them, individuals with non-dipper and night-peaker profiles predominated. **Conclusions.** In OSAHS, significant disorders of arterial and venous blood oxygenation were detected, which is confirmed by a reliable decrease in venous blood saturation ($p < 0.01$) and oxygen content in arterial blood ($p < 0.01$). The volume of oxygen consumed by peripheral tissues was significantly lower ($p < 0.05$) in patients with severe OSAHS.

Keywords: arterial blood oxygenation; obesity; venous blood oxygenation; volume of oxygen consumed by body tissues

Introduction

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway collapse during sleep that is highlighted by a reduction in, or complete cessation of, airflow despite documented ongoing inspiratory efforts [1]. Due to the lack of adequate alveolar ventilation that results from the upper airway narrowing, oxygen saturation may drop and partial pressure of CO_2 may occasionally increase. The events are mostly terminated by arousals. Clinical consequences are excessive daytime sleepiness related to the sleep disruption [2].

Minimal diagnostic criteria have been defined for OSAHS. Patients should have excessive daytime sleepiness that can not be better explained by other factors, or experience two or more of the following symptoms, again that are not better explained by other factors: choking or gasping during sleep; recurrent awakenings from sleep; un-refreshing sleep; daytime fatigue; and impaired concentration [3]. All patients should have more than five obstructed breathing events per hour during sleep.

An obstructive apnea or hypopnea can be defined as an event that lasts for ≥ 10 s and is characterized by an absence or a decrease from baseline in the amplitude of a valid mea-

sure of breathing during sleep that either reaches > 50 % with an oxygen desaturation of 3 % or an arousal (alternatively a 30% reduction with 4% desaturation) [4, 5].

The American Academy of Sleep Medicine (AASM) recommends these definitions [6, 7]. The Task Force of the AASM also states that there are common pathogenic mechanisms for obstructive apnea syndrome, central apnea syndrome, sleep hypoventilation syndrome and Cheyne-Stokes breathing. It was more preferable to discuss each of these separately; although, they could be placed under the common denominator of sleep-disordered breathing syndrome. The definition of OSAHS using two components, daytime symptoms and breathing pattern disturbances during sleep, may suggest that there is a tight correlation between the two. However, unfortunately this is not the case. The breathing pattern abnormalities, mostly described by an apnea-hypopnea index (AHI), only weakly correlate with quantified measures of sleepiness, such as the Epworth Sleepiness Scale (ESS).

This probably means that interindividual sensitivity, with some individuals coping better with sleep fragmentation than others, does compromise the relationship between the AHI and daytime sleepiness scores. In addition, epidemiological studies show a broad range of sleepiness in the general population. Obviously, epidemiological studies investigating the prevalence of OSAHS are all biased by the lack of a uniform definition. The prevalence of an AHI of > 5 events · h⁻¹ in a general population (without taking into account symptoms of sleepiness) has previously been estimated to be 24 % in a male population. When symptoms of sleepiness were also taken into account, the prevalence decreased to 4 % in males and 2 % in females [8, 9].

Nearly a billion adults around the world are affected by a disease that is characterized by upper airway collapse while sleeping called OSAHS. The progression and lasting effects of untreated OSAHS include an increased risk of diabetes mellitus, hypertension, stroke, and heart failure. There is often a decrease in quality-of-life scores and an increased rate of mortality in these patients. The most common and effective treatments for OSAHS include continuous positive airway pressure (CPAP), surgical treatment, behavior modification, changes in lifestyle, and mandibular advancement devices. There are currently no pharmacological options approved for the standard treatment of OSAHS. There are, however, some pharmacological treatments for daytime sleepiness caused by OSAHS. Identifying and treating obstructive sleep apnea early is important to reduce the risks of future complications [10].

The purpose of the study was to determine the functional state of the cardiovascular system and the oxygen state of body tissues in patients with OSAHS, obesity and hypertension.

Materials and methods

Screening for dynamic upper airway obstruction during sleep was performed among individuals who had OSAHS risk factors (sleep disorders, daytime sleepiness, obesity, hypertension) using the Berlin Questionnaire (BQ) and monitoring computer pulse oximetry (MCPO).

During the survey (BQ), patients were offered three categories of questions: about the quality of sleep, the presence of snoring and high blood pressure. With a positive value of

at least two categories was concluded that there was a high probability of OSAHS in the patient.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (A.S. Zigmond, 1983) was used to differentially diagnose the cause of sleep disorders, and patients with a score of ≥ 11 were excluded from further study.

All patients underwent anthropometric studies: height, weight, calculation of body mass index (body weight (kg)/height (m²)), neck, chest and abdomen circumferences. The condition of the upper respiratory tract was visually assessed.

Patients self-installed them at bedtime. In the morning, the data were deciphered (desaturation index calculation (number of episodes per hour)).

Daily monitoring of blood pressure was performed using a monitor Schiller BR-102 plus (Sweden).

The mean indices of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), blood pressure (BP) indices, variability of SBP and DBP, types of daily BP profile were evaluated.

The study included 109 patients (85 men and 24 women) aged 27 to 55 years (mean age of patients was 46.4 ± 9.1 years). All patients were comparable in sex, age, anthropometric parameters, as well as in the history of hypertension and the level of office blood pressure.

All patients underwent a study of the oxygen state by pulse oximetry and oximetry using the device Oximeter Unistat (USA). The following indicators were evaluated: saturation of arterial (SaO₂) and venous blood (SvO₂), oxygen content in arterial (CaO₂) and venous blood (CvO₂), as well as the volume of oxygen consumed (DaO₂ – DvO₂).

SaO₂ was determined using a pulse oximeter according to conventional methods. Determination of CvO₂ was performed *in vitro* using an apparatus Oximeter Unistat. Evaluation of CaO₂ was performed according to the following formula:

$$CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1.34.$$

According to this formula, CvO₂ was determined:

$$CvO_2 = SvO_2 \times Hb \times 1.34.$$

The difference between the volumes of oxygen contained in 1 liter of arterial and mixed venous blood was determined by the amount of oxygen consumed by the tissues to meet the metabolic needs of the body (DaO₂ – DvO₂).

All patients were divided into two groups: 1 — experimental (81 people) and 2 — control (28 people). Group 1 included 81 patients with verified OSAHS and arterial hypertension, group 2 included patients with hypertension without OSAHS. All patients received drug therapy in accordance with current guidelines for the treatment of hypertension (double and triple antihypertensive therapy).

In the process of research patients of group 1 were divided into 3 subgroups: subgroup 1 — patients with a mild form of OSAHS (15 < IAH ≤ 30, n = 21 (25.92 %)); subgroup 2 — patients with OSAHS of moderate severity (30 < IAH ≤ 45, n = 26 (32.09 %)); subgroup 3 — patients with severe OSAHS (IAH ≥ 45, n = 34 (41.97 %)).

Statistical analysis was performed according to the requirements for medical and biological research [9]. For this purpose, a data matrix was created using the application package Statistica 5.5 for Windows.

Student's parametric t-test was used to assess the significance of differences between unrelated samples at each study point and in order to assess the dynamics of the indicator within each study group — a pair of Student's criterion. The difference was considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results

In the course of the study, all patients in the study groups were monitored for blood pressure and its dependence on the severity of OSAHS.

A comparative analysis of the results obtained between the subgroups of OSAHS, as shown in Fig. 1, found that, in general, in the experimental and control groups there were no differences between the average values of SBP and DBP. However, the division of the OSAHS group by severity showed a clear relationship between mean blood pressure and the severity of obstructive sleep apnea syndrome, and the highest, statistically significant increase in both SBP and DBP ($p < 0.05$) was observed in a subgroup of patients with severe OSAHS compared with the results obtained in the subgroup of patients with mild OSAHS and the control group.

In order to study the BP parameters in more detail, all patients underwent Holter BP monitoring.

Assessing the daily BP profile (Fig. 2), the tendency to increase the values of SBP and DBP in accordance with the increase in the severity of OSAHS. There were no statistically significant differences in the daily values of SBP and DBP ($p < 0.01$). However, such differences were observed in the results of night SBP in the subgroups with moderate and severe OSAHS compared with the control group, and for night DBP in the subgroup of night DBP in the subgroup with severe OSAHS compared with control groups and light OSAHS ($p < 0.05$).

Important data in the daily monitoring of BP are the indicators of the time index of BP (indicator that characterizes the percentage of time during which blood pressure exceeds the allowable level) and BP variability at different times of the day.

It was investigated that the BP index increased in accordance with the increasing severity of OSAHS. At the same time, there was a tendency to decrease the daily time index of DBP in the subgroup with mild OSAHS compared with those observed in other patients. Statistically significant changes in the time index of BP were observed in the subgroups of moderate and severe OSAHS for control groups and mild OSAHS ($p < 0.05$), as well as night CAT time index between control subgroups and mild OSAHS ($p < 0.05$). The night time index of BP correlated with increasing severity of OSAHS, the correlation coefficient was 0.46 (between SBP and the severity of OSAHS, $p < 0.001$) and 0.42 (between DBP and severity of OSAHS, $p < 0.001$).

Such results of the study as increase in average values of daily BP monitoring and nocturnal time index in patients with OSAHS compared with the control group (without OSAHS) can be explained by the development of night hypoxemia, which contributes to pathological activation of the sympathetic autonomic nervous system.

The analysis of CAT variability parameters during the day revealed a statistically significant difference between subgroups with mild and moderate OSAHS ($p < 0.05$). There was no statistical difference between the indicators of variability of DBP during the day in different subgroups. However, the data of variability of BP at night were interesting, which significantly differed in patients with moderate and severe OSAHS compared with the control group ($p < 0.05$). At the same time, in the group with mild OSAHS, there was a statistically significant difference of this parameter compared with the control group ($p < 0.05$).

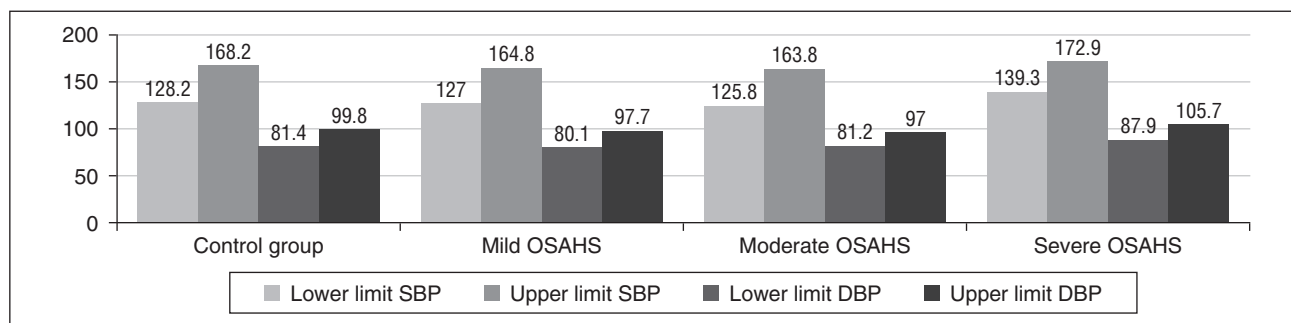


Figure 1. Indicators of office BP in the studied patients with varying severity of OSAHS, mmHg

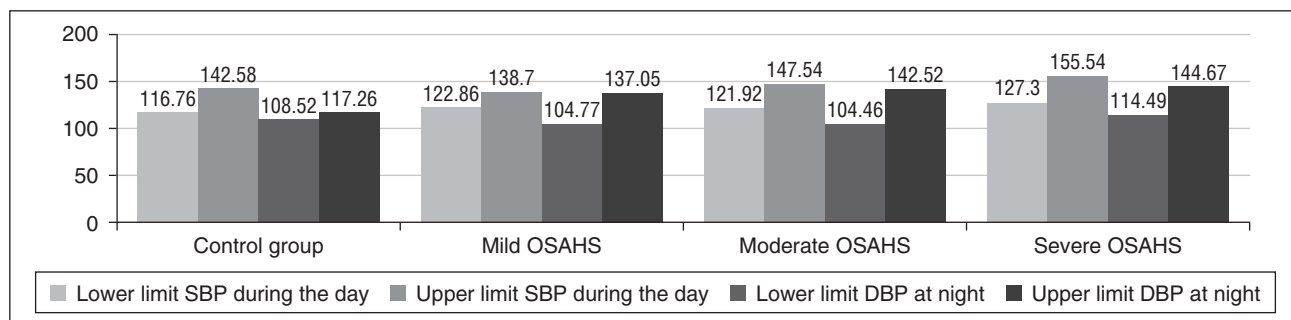


Figure 2. Indicators of Holter blood pressure monitoring among patients with OSAHS, mmHg

Table 1. Parameters of the time index of BP in subjects with OSAHS, %

Time index, %	Control group, n = 28	OSAHS		
		Mild degree, n = 21	Moderate degree, n = 26	Severe degree, n = 34
Daily time index of SBP	24.4 ± 17.6	26.0 ± 23.8	41.3 ± 35.3	49.1 ± 36.9
Daily time index of DBP	32.4 ± 24.2	1.0 ± 11.5	42.8 ± 31.0	51.1 ± 32.2
Night time index SBP	12.7 ± 15.1	27.9 ± 20.3	41.0 ± 35.3	56.7 ± 36.8
Night time index DBP	29.0 ± 20.7	31.0 ± 22.9	54.1 ± 24.1	67.4 ± 32.1

Table 2. The variability of BP depending on the severity of OSAHS, mmHg

BP variability	Control group, n = 28	OSAHS		
		Mild degree, n = 21	Moderate degree, n = 26	Severe degree, n = 34
Daily variability SBP	10.9 ± 2.1	11.6 ± 1.3	12.9 ± 2.4	13.0 ± 1.0
Daily variability DBP	9.4 ± 1.8	9.9 ± 2.3	11.0 ± 1.9	10.3 ± 2.1
Night variability SBP	9.1 ± 2.2	9.4 ± 1.7	11.9 ± 4.2	11.1 ± 2.6
Night variability DBP	7.8 ± 2.1	9.8 ± 1.6	10.2 ± 3.3	8.4 ± 2.2

Table 3. Distribution of types of daily blood pressure profile depending on the severity of OSAHS, n (%)

BP profile	Control group, n = 28	OSAHS		
		Mild degree, n = 21	Moderate degree, n = 26	Severe degree, n = 34
Dipper	19 (67.85)	11 (52.38)	3 (11.53)	2 (5.88)
Non-dipper	3 (10.71)	4 (19.04)	18 (69.23)	25 (73.52)
Night-peaker	–	3 (14.28)	3 (11.53)	8 (23.52)
Over-dipper	6 (21.42)	3 (14.28)	2 (7.69)	–

Thus, the tendency to increase the variability of BP with increasing severity of OSAHS was not detected, but at night time there was a statistically significant difference between subgroups of patients with OSAHS compared with the control group (patients without OSAHS): SBP — subgroups with moderate and severe OSAHS, DBP — all subgroups of patients with OSAHS. This dynamics of BP variability at night in people with varying degrees of OSAHS can be explained by significant fragmentation of sleep in them and activation of the sympathetic part of the autonomic nervous system, which are the cause of respiratory arrest during sleep on the background of upper airway obstruction.

We also analyzed the daily blood pressure profile, in the process of which all subjects were divided into groups: dipper — individuals with a normal daily blood pressure index (10–20 %), non-dipper — patients without lowering blood pressure at night (daily index < 10 %), night-peaker (characterized by night blood pressure increase) and over-dipper (significant decrease in night blood pressure, daily index > 20 %).

Evaluating the results of the study, it was found that patients with a daily profile of dipper in the control group occurred in 67.85 % of cases, in the subgroup with mild OSAHS — in 52.38 % of cases, in people with moderate OSAHS — in 11.53 % cases and in the subgroup with a severe degree of OSAHS — in 5.88 % of cases.

There was a statistically significant difference in the frequency of detection of this profile among patients in sub-

groups with moderate and severe degrees of OSAHS compared with the control group ($p < 0.001$) and the group of mild OSAHS ($p < 0.01$).

Individuals with a non-dipper profile were found in the control group in 10.71 % of cases; in subgroups with mild OSAHS — in 19.04 %, moderate — in 69.23 % and severe — in 73.52 % of cases.

A statistically significant advantage in the number of patients with a daily non-dipper profile was observed in the groups with moderate and severe OSAHS compared with the subgroup with mild OSAHS and the control group ($p < 0.001$).

Analyzing the group of patients with a significant increase in night blood pressure (profile night-peakers), such were not found in the control group; in the subgroup with mild OSAHS they occurred in 14.28 % of cases; of moderate severity — 11.53 %; with severe — in 23.52 % of cases.

The daily profile of over-dipper was observed among patients without OSAHS — in 21.42 % of cases, with mild — in 14.28 %, moderate — in 7.69 % of cases. The statistical difference between the control group and individuals with moderate OSAHS was significant ($p < 0.05$). No patients with an over-dipper profile were observed in the group with severe OSAHS.

Of practical significance are the data obtained that among patients with clinically more severe forms of OSAHS prevail those in whom the level of nocturnal blood pressure is insufficiently reduced, or even paradoxically increases.

Thus, patients with a non-dipper profile were observed in the subgroup with moderate disorders 6 times, and in the subgroup with severe form — 8 times more often compared with the control group.

Based on the identified changes, we additionally assessed the oxygen status of body tissues in patients with OSAHS with varying degrees of severity. Comparing the parameters of arterial and venous blood oxygenation in this category of patients (Table 4), it was noted that patients with severe OSAHS showed a more significant decrease in these indicators compared with patients with OSAHS of both mild and moderate severity.

SaO₂ arterial blood saturation was lower by 5.4 % ($p < 0.05$) in patients with mild OSAHS compared to healthy individuals. The lowest value of SaO₂ was in the group of patients with severe OSAHS and was lower by 5.1 % ($p < 0.05$) compared with the group of examined patients with mild severity and by 7.5 % ($p < 0.05$) compared with a group of patients of moderate severity.

The value of SvO₂ in mild OSAHS was lower by 14.4 % ($p < 0.05$) compared with the control group of patients. In the group of patients with OSAHS of moderate severity, this figure was also significantly lower — by 12.8 % ($p < 0.05$), compared with patients with mild. The lowest indicator was in the subjects with severe OSAHS and was 50.21 ± 0.24 %.

Discussion

The few studies that have examined elderly individuals with OSAHS have found that daytime sleepiness, snoring, and cardiovascular complications are less prevalent in this population than in middle-aged individuals with this condition [11]. The different clinical manifestations combined with the weaker association with obesity have led researchers to consider whether OSAHS in elderly individuals is distinct from that in middle-aged people [12]. In this context, clinicians should be aware of the features that characterize OSAHS in elderly individuals, such as neurocognitive impairments [13], nocturia [14], or falls, which are not routinely attributed to OSAHS, and also consider that therapeutic weight loss may have less effect in this population [15]. On the other hand, with regard to the rapid increase in the prevalence of obesity during the past decades and the long-term risk for OSAHS [16] the older patients in our study may have

been less obese during middle age and during the early stage of OSAS development.

Based on our results, we suggest that these changes are likely to occur as a result of a violation of the normal architecture of sleep with constant periods of awakening, which are sometimes observed in a patient about 100 times in one hour. In turn, the normal phase of sleep is disturbed, its rapid phase predominates, the sympathetic part of the autonomic nervous system is activated, hypoxemia develops, which has a chronic intermittent nature [16, 17].

The values of oxygen content in arterial CaO₂ and venous CvO₂ blood were significantly lower in the group of patients with severe OSAHS in comparison with both the group of patients of mild and moderate severity which is probably evidence of insufficient oxygen saturation of body tissues as a result of difficulty in transvenous blood flow, which leads to the inclusion in the bloodstream of shunt vessels, which blood is “discharged” into venous collectors.

The volume of oxygen consumed by body tissues DaO₂ — DvO₂ in patients with severe OSAHS was lower by 12.7 % ($p < 0.05$), compared with patients with mild, and by 18.6 % ($p < 0.05$) — compared with patients with moderate OSAHS. With the progression of these disorders, there is probably a decrease in the volume of oxygen that is transported to body tissues, which causes an increase in the phenomenon of oxygen debt. Against the background of clinical signs of OSAHS, a decrease in oxygen content and venous blood saturation may serve as criteria for the progression of OSAHS.

Although it is unquestionable that a good adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) and antihypertensive drugs is crucial to improvements in sleep-related symptoms, blood pressure levels (even the modest reductions of 2–2.5 mmHg achieved by CPAP treatment) and future cardiovascular risk, this adherence decreases over time, despite efforts made toward behavioral intervention and monitoring [18, 19]. Although taking a drug would seem to be easier than the use of CPAP treatment, based on current information, it seems that the compliance with drug treatment in hypertensive subjects is not better than that achieved with CPAP treatment in OSAHS patients with hypertension [20].

However, some studies have shown some phenotypes of hypertensive and OSHS patients with good adherence and better hypertensive effect, such as those with uncontrolled

Table 4. Indicators of arterial and venous blood oxygenation in patients with OSAHS (M ± m)

Indicator	Control group, n = 28	OSAHS			p
		Mild degree, n = 21	Moderate degree, n = 26	Severe degree, n = 34	
SaO ₂ , %	98.32 ± 0.41	94.02 ± 0.64	93.33 ± 0.51*	90.08 ± 0.36*	p ₁₋₂₋₃ < 0.05
SvO ₂ , %	70.26 ± 0.31	60.18 ± 0.43*	52.48 ± 0.38*	50.21 ± 0.24*	p ₁₋₂₋₃ < 0.01
CaO ₂ , ml × l ⁻¹	149.04 ± 0.52	140.09 ± 1.43*	120.46 ± 2.03*	116.02 ± 0.98*	p ₁₋₂ < 0.01 p ₁₋₃ < 0.01 p ₂₋₃ < 0.05
CvO ₂ , ml × l ⁻¹	98.74 ± 0.61	92.02 ± 1.38*	76.15 ± 2.04*	74.04 ± 1.02*	p ₁₋₂ < 0.01 p ₁₋₃ < 0.01 p ₂₋₃ < 0.05
DaO ₂ – DvO ₂ , ml × l ⁻¹	50.30 ± 0.66	48.07 ± 0.52	44.31 ± 0.84*	41.98 ± 0.36*	p ₁₋₂₋₃ < 0.05

Notes: * — reliability of the difference of indicators in comparison with control; p₁₋₂₋₃ — the reliability of the difference between respective groups of patients.

blood pressure (resistant and refractory hypertension), severe forms of sleep apnea, and more sleep-related symptoms, especially a higher degree of diurnal hypersomnia [21]. The positive effect of antihypertensive drugs and CPAP treatment on blood pressure levels depends on the degree of treatment adherence, especially in forms of uncontrolled hypertension, but this adherence decreases over time. Educational programs and new devices are needed to improve adherence to treatment in these patients, along with fuller understanding of the different patterns and phenotypes of non-adherence [22].

Conclusions

Arterial hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome is more resistant to antihypertensive therapy in this category of patients. The degree of resistance depends on the severity of OSAHS.

The analysis of daily blood pressure monitoring data in patients with OSAHS revealed differences in the growth of mean blood pressure, time index of hypertension and daily blood pressure profile. The degree of night BP reduction in patients with severe OSAHS was lower, among them patients with non-dipper and night-peaker profiles predominated.

In patients with OSAHS significant disorders of arterial and venous blood oxygenation were detected, which is confirmed by a significant decrease in venous blood saturation SvO_2 ($p < 0.01$) and oxygen content in arterial blood CaO_2 ($p < 0.01$). The volume of oxygen consumed by peripheral tissues $DaO_2 - DvO_2$ was significantly lower ($p < 0.05$) in patients with severe OSAHS.

References

1. De Backer W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Panminerva Med.* 2013;55(2):191-195.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172.
3. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(9 Suppl 1):2-9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02.
4. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15015. doi: 10.1038/nrdp.2015.15.
5. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
6. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(11):1549-1561. doi: 10.5664/jcsm.6288.
7. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307-349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
8. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA.* 2020;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
9. McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea: focus on pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1384:31-42. doi: 10.1007/978-3-031-06413-5_3.
10. Panahi L, Udeani G, Ho S, Knox B, Maille J. Review of the management of obstructive sleep apnea and pharmacological symptom management. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11):1173. doi: 10.3390/medicina57111173.
11. Lee YG, Lee YJ, Jeong DU. Differential effects of obesity on obstructive sleep apnea syndrome according to age. *Psychiatry Investig.* 2017;14(5):656-661. doi: 10.4306/pi.2017.14.5.656.
12. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
13. Kawai M, Hosseini SMH, Buck C, et al. The impact of brain-systemic oxygenation coupling in sleep-disordered breathing on cognitive function in elderly. *Sci Rep.* 2025;15:1523. doi: 10.1038/s41598-024-84305-3.
14. Aurora RN, Collop NA, Jacobowitz O, Thomas SM, Quan SF, Aronsky AJ. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(3):357-383. doi: 10.5664/jcsm.4556.
15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. doi: 10.1093/aje/kws342.
16. Adeoye OO, Silpanisong J, Williams JM, Pearce WJ. Role of the sympathetic autonomic nervous system in hypoxic remodeling of the fetal cerebral vasculature. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(4):308-316. doi: 10.1097/FJC.0000000000000192.
17. Wang T, Yang J, Song Y, Pang F, Guo X, Luo Y. Interactions of central and autonomic nervous systems in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome during sleep. *Sleep Breath.* 2022;26(2):621-631. doi: 10.1007/s11325-021-02429-6.
18. Posadas T, Campos-Rodríguez F, Sapiña-Beltrán E, Osculillo G, Torres G, Martínez-García MA. Obstructive sleep apnea and arterial hypertension: implications of treatment adherence. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(2):12. doi: 10.1007/s11906-020-1015-y.
19. Ou YH, Tan A, Lee CH. Management of hypertension in obstructive sleep apnea. *Am J Prev Cardiol.* 2023;13:100475. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100475.
20. Bangash A, Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Rutkofsky IH. Obstructive sleep apnea and hypertension: a review of the relationship and pathogenic association. *Cureus.* 2020;12(5):e8241. doi: 10.7759/cureus.8241.
21. Saeed S, Romarheim A, Mancia G, Saxvig IW, Gulati S, Lehmann S, Bjorvatn B. Characteristics of hypertension and arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a Scandinavian experience from a prospective study of 6408 normotensive and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(4):385-394. doi: 10.1111/jch.14425.
22. Grassi G, Quarti-Trevano F, Mancia G. Obstructive sleep apnea, CPAP and arterial hypertension: a cardiologist's view point. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(6):461-462. doi: 10.1016/j.arbres.2021.09.019 (in English, Spanish).

Received 19.02.2025

Revised 07.05.2025

Accepted 15.05.2025 ■

Information about authors

Liudmyla Radetska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: radetska@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2916-1831>

Alla Khomitska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: balabanai@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0007-4654-3608>

Taras Krytskyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: krytskyi_ti@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

Oksana Chukur, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: chukur@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9371-2220>

Anzhela Bob, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: bob@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1435-8233>

Nadiia Pasiechko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechko@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Nadiia Yarema, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: yaremani@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4913-286X>

Liudmyla Naumova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: naumova@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

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.

Радецька Л.В., Хоміцька А.І., Крицький Т.І., Чукур О.О., Боб А.О., Пасечко Н.В., Ярема Н.І., Наумова Л.В.
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Інноваційні підходи до менеджменту пацієнтів із синдромом обструктивного апное-гіпноє сну, ожирінням та артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Синдром обструктивного апное-гіпноє сну (СОАГС) — розлад, спричинений рецидивуючими епізодами обтурації верхніх дихальних шляхів (апное) або їхнім звуженням (поверхневе дихання), що виникає на рівні глотки, при збереженій функції дихальних м'язів. Наслідками апное та поверхневого дихання є погіршення оксигенації крові й епізоди пробудження (більшість залишається неусвідомленими), що обумовлює фрагментацію сну. Раннє виявлення та лікування СОАГС важливі для зниження ризику подальших ускладнень. **Мета:** визначити функціональний стан серцево-судинної системи та насичення крові киснем в осіб із СОАГС різного ступеня тяжкості. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 109 пацієнтів (85 чоловіків та 24 жінки) віком від 27 до 55 років (у середньому $46,4 \pm 9,1$ року), порівнянних за статтю, віком, антропометричними параметрами, а також наявністю артеріальної гіпертензії в анамнезі й рівнем офісного артеріального тиску. Усім учасникам було проведено дослідження насичення крові киснем за допомогою пульс-

оксиметрії та оксиметрії. **Результати.** Артеріальна гіпертензія в пацієнтів із синдромом обструктивного апное-гіпноє сну є більш стійкою до терапії. Ступінь резистентності залежить від тяжкості СОАГС. Аналіз даних добового моніторингу артеріального тиску при СОАГС виявив відмінності у зростанні середнього артеріального тиску, часового індексу гіпертензії та добового профілю артеріального тиску. Ступінь зниження нічного артеріального тиску в пацієнтів із тяжким СОАГС був нижчим, серед них переважали особи з профілями “pop-dipper” і “night-peaker”. **Висновки.** У хворих із СОАГС виявлено значні порушення оксигенації артеріальної та венозної крові, що підтверджується суттєвим зниженням сатурації венозної крові ($p < 0,01$) і вмісту кисню в артеріальній крові ($p < 0,01$). Об'єм кисню, споживаного периферичними тканинами, був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) у пацієнтів із тяжким СОАГС.

Ключові слова: оксигенація артеріальної крові; ожиріння; оксигенація венозної крові; об'єм кисню, споживаного тканинами організму

Діабетичний дистрес, хронічне запалення низької інтенсивності і кардіальна автономна нейропатія у внутрішньо переміщених осіб (огляд літератури і власні спостереження)

Резюме. Актуальність. Внутрішньо переміщені особи (ВПО) демонструють підвищену сприйнятливості до виникнення серцево-судинних захворювань і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Негативний психотравматичний досвід може спричинити розвиток емоційних розладів, які додатково сприяють виникненню діабетичного дистресу (ДДС). Психосоціальні фактори ризику ДДС значною мірою пов'язані із загрозою розвитку кардіальної автономної нейропатії (КАН), а отже, ризиком несприятливих серцево-судинних подій. Система оцінки дистресу при ЦД 2-го типу (The Type 2 Diabetes Distress Assessment System, T2-DDAS) — єдиний спеціалізований інструмент оцінки ДДС. **Мета дослідження:** за допомогою використання валідованої нами україномовної версії T2-DDAS встановити рівень ДДС серед ВПО. **Матеріали та методи.** Опрацювання і застосування нами валідованої україномовної версії опитувальника «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (Composite Autonomic Symptom Score, COMPASS 31) продемонструвало, що COMPASS 31 є прийнятним інструментом для виокремлення пацієнтів із субклінічною КАН. **Результати.** Проведений нами аналіз результатів короткочасної варіабельності серцевого ритму (ВСР) свідчить про те, що у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу, спостерігається більш значне пригнічення активності парасимпатичної (ПНС) і посилення симпатичної нервової системи (СНС). Це може свідчити про адаптаційні реакції, що виникли на фоні стресових ситуацій. Крім того, зафіксовано зміни ВСР, типові для станів інтенсивного нервово-емоційного напруження, що може свідчити про тривалу активацію СНС. Виявлені зміни вказують на раннє порушення стану ПНС, що є однією з перших ознак розвитку КАН при ЦД 2-го типу. Психологічний стрес має здатність активувати СНС, що своєю чергою сприяє розвитку хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ). У ВПО, хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, виявлено найбільш виражену ІР. Крім того, спостерігалось значне підвищення рівня високочутливого С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) і також співвідношення ФНП- α /інтерлейкін-10 у крові. **Висновки.** Вимірювання короткочасної ВСР у поєднанні із визначенням рівнів прозапальних маркерів надає можливість більш точно оцінити ризик розвитку КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. **Ключові слова:** внутрішньо переміщені особи; цукровий діабет 2-го типу; діабетичний дистрес; кардіальна автономна нейропатія; короткочасна варіабельність серцевого ритму; хронічне запалення низької інтенсивності; огляд

Вступ

Військові конфлікти мають руйнівний вплив на психічне здоров'я людей, розриваючи зв'язки в громадах і сім'ях, а також перешкоджаючи розвитку в соціальній, освітній і економічній сферах [1]. Наслідки війни охоплюють як психологічне, так і фізичне ушкодження

для населення і призводять до зниження людського та матеріального капіталу [2]. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я свідчать про те, що кожен п'ятий мешканець територій, де відбулися бойові дії, стикається з проблемами психічного здоров'я, а поширеність таких розладів становить 22,1 % [3].

Масштабні переміщення населення часто виникають внаслідок військових конфліктів і стихійних лих через погіршення стану довкілля або економічні труднощі [4]. Внутрішньо переміщені особи (ВПО) — це люди, які змушені були залишити свої оселі, перемістившись на іншу територію, не перетинаючи при цьому міжнародних кордонів [5, 6]. Наслідки насильницьких конфліктів, воєн і подій, пов'язаних з переміщенням населення, добре задокументовані і призводять до складних гуманітарних криз, що мають глибокий вплив на добробут постраждалого населення [7].

Внутрішнє переміщення людей, спричинене конфліктом, підвищує ризик розладів психічного здоров'я, включаючи депресію та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), серед постраждалого населення [8]. Психологічний дистрес, спричинений конфліктами, може також сприяти поширенню нездорової поведінки, такої як зловживання алкоголем і паління, що призводить до збільшення тягаря неінфекційних захворювань [9]. Понад 20 % вимушено переміщених українців страждають на серцево-судинні захворювання (ССЗ), а кожен двадцятий — на цукровий діабет (ЦД) [10]. Крім того, разом із додатковим стресовим фактором, викликаним пандемією COVID-19, російське вторгнення в Україну призвело до сплеску розладів психічного здоров'я, включно з порушеннями сну, тривогою, депресією та ПТСР [11, 12].

Результати дослідження з вивчення досвіду пацієнтів з ЦД, які були переміщені під час конфлікту між Ізраїлем і ХАМАС у 2024 році, виявили три основні теми, що турбували ВПО: 1) «Я поїхав без одягу та ліків» (учасники описували хаотичний процес евакуації та труднощі у підтримці лікування діабету без своїх запасів ліків); 2) «Подвійне подолання» (пацієнти намагалися контролювати діабет, адаптуючись до нових, тимчасових умов життя, які порушили їхній звичний режим лікування); 3) пошук внутрішньої стійкості, черпання сил із зовнішньої підтримки [13]. Згідно з результатами досліджень пережитий травматичний досвід може призводити до розвитку емоційних розладів, які посилюють діабетичний дистрес (ДДС).

1. Діабетичний дистрес

Діабетичний дистрес при ЦД як 1-го, так і 2-го типу у всіх вікових групах, країнах і культурних середовищах є поширеним явищем і може бути бар'єром на шляху до оптимального емоційного благополуччя, самопомогти та контролю діабету. Як наслідок, моніторинг ДДС є частиною багатьох національних настанов [15, 16]. Повідомляється, що підвищений рівень ДДС асоціюється з погіршенням самоконтролю та підвищенням рівня HbA1c [17]. Таким чином, підвищується ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з тривалими періодами гіперглікемії [15]. Отже, ДДС привертає увагу через його негативні психологічні наслідки та потенціал негативних наслідків для фізичного здоров'я.

Згідно з оцінками різних досліджень у 30 % пацієнтів з діабетом спостерігається ДДС [18, 19]. Розрізнити ДДС і депресію часто буває складно. Перший виникає в повсякденній реальності життя з діабетом, тоді як другий є загальним емоційним занепокоєнням, яке

не пов'язане з конкретною ситуацією чи станом [16]. Депресія та ДДС при діабеті підвищують ризик незадовільного контролю захворювання, розвитку ускладнень та низької якості життя пацієнта [20]. Таким чином, психологічна оцінка хворих на ЦД є життєво важливою для досягнення оптимального лікування та запобігання фатальним наслідкам [21, 22]. Отже, психосоціальне лікування повинно включатися до клінічної допомоги для людей з діабетом [15, 23].

Різноманітність джерел ДДС в поєднанні з недостатньою валідністю змісту в наявних інструментах вимірювання підкреслюють труднощі в концептуалізації ДДС. Щоб подолати це, були зроблені спроби визначити ДДС як окрему концепцію [16]. У рамках цього дослідження ми намагалися зрозуміти, що може лежати в основі ДДС, зосереджуючись переважно на емоційних механізмах [14]. Наприклад, вважалося, що посилення ДДС пов'язане з трьома аспектами незадовільної емоційної регуляції — самооцінкою емоцій, імпульсивною реакцією на емоції та недостатнім усвідомленням емоційних переживань, пов'язаних з діабетом [24, 25].

Психосоціальні фактори ризику ДДС значною мірою пов'язані із загрозою розвитку ССЗ, кардіальної автономної нейропатії (КАН) у хворих на ЦД 2-го типу, що підкреслює важливість інтеграції психосоціальної підтримки в індивідуальні стратегії лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу [26, 27].

Рання діагностика ДДС, його врахування як ключового фактора в управлінні діабетом і вчасне втручання можуть суттєво покращити глікемічний контроль і якість життя пацієнтів [20, 28]. У зв'язку з цим розробка ефективних інструментів для діагностики цієї проблеми є вкрай важливою. З метою оцінки ДДС розроблено шкалу АТТ39, шкалу проблемних зон при діабеті (Problem Areas in Diabetes, PAID scale), переглянутий опитувальник щодо стресу при діабеті (Revised Questionnaire for Stress in Diabetes, QSD-R), шкалу дистресу при діабеті 1-го типу (Type I Diabetes Distress Scale, T1-DDS), переглянуту шкалу якості життя при діабеті, підшкалу «Тягар та обмеження — щоденні клопоти», підшкалу «Самопочуття при діабеті» опитувальника 28 (Diabetes-specific Quality of Life Scale-Revised (DSQoLs-R) 'Burden and Restrictions-Daily Hassles' subscale, Well-being Questionnaire 28, W-BQ 28), підшкалу «Емоційні уявлення» переглянутого опитувальника сприйняття хвороби (Illness Perceptions Questionnaire-Revised (IPQ-R) 'Emotional Representations' sub-scale) і шкалу дистресу при діабеті (Diabetes Distress Scale, DDS-17). Ці шкали успішно охоплюють багато аспектів ДДС і є корисними як відправна точка для визначення можливих сфер ДДС, тяжкості ДДС та сприяння обговоренню між пацієнтом і лікарем [24, 29]. Однак існує думка, що ці показники не є валідними за змістом і не дають всебічної оцінки цього явища [30]. Частково це може бути пов'язано з тим, що ДДС є контекстуальним досвідом, який залежить від таких факторів, як вік, культурне середовище, тип діабету та тип ліків.

Система оцінки дистресу при ЦД 2-го типу (The Type 2 Diabetes Distress Assessment System, T2-DDAS) — це єдиний спеціалізований інструмент оцінки ДДС,

який був валідований та стандартизований виключно для дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу. T2-DDAS, створена та валідована для західних популяцій, надає можливість комплексно оцінити як базовий емоційний дистрес, пов'язаний із ЦД 2-го типу, так і фактори, що його спричиняють [24]. T2-DDAS дозволяє провести оцінку стану пацієнта під час лікування діабету, а саме занепокоєння щодо контролю глікемії, прихильності до лікування, довгострокових ускладнень та психосоціального впливу захворювання [29, 31].

Нами було проведено дослідження, спрямоване на кроскультурну адаптацію україномовної версії T2-DDAS [32]. Обстежено дві групи, з них пацієнти з ЦД 2-го типу, які постійно проживають у м. Львові та області (1-ша, $n = 32$), і хворі на ЦД 2-го типу, які отримали статус ВПО (2-га група, $n = 32$). Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з [33]. Вегетативну функцію вимірювали за допомогою зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) під час глибокого вдиху (співвідношення 30 : 15) і проби Вальсальви, ортостатичної проби та короткочасної варіабельності серцевого ритму (BCP) [34]. Встановлено, що найбільш виражений рівень ДДС спостерігається серед ВПО, які страждають на ЦД 2-го типу. Крім того, у цих пацієнтів статистично значущим є збільшення таких факторів, як гіпоглікемія, довгострокове здоров'я, взаємодія з медичними працівниками, міжособистісні проблеми, доступ до медичної допомоги і вимоги менеджменту, порівняно з даними, отриманими у другій групі. Інструмент T2-DDAS продемонстрував хорошу загальну надійність, а фактор «діабетичний дистрес» показав високу внутрішню узгодженість, що свідчить про ефективне вимірювання ДДС [32].

2. Скринінг вегетативної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2-го типу

КАН при ЦД 2-го типу характеризується ураженням нервових волокон парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) та вважається незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності [35, 36]. Чинні на сьогодні клінічні настанови рекомендують проводити пошук вегетативних симптомів у будь-якого пацієнта з діабетом [27]. Золотий стандарт у діагностиці КАН базується на результатах тестів кардіоваскулярних рефлексів (cardiovascular autonomic reflex tests, CART's), проте їх проведення потребує спеціального обладнання та володіння методиками [27, 35]. З метою забезпечення систематичної та кількісної оцінки вегетативних симптомів розроблено опитувальник «Профіль вегетативних симптомів» (Autonomic Symptom Profile, ASP), а також «Опитувальник вегетативних симптомів» (the Survey of Autonomic Symptoms, SAS) та опитувальник «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (Composite Autonomic Symptom Score, COMPASS 31) [30, 37]. COMPASS 31 валідовано для діагностики діабетичної КАН з чутливістю 75 % і специфічністю 65 % при використанні як порогового значення загального зваженого бала (total weighted score, TWS) [38].

Оригінальна версія COMPASS 31 англійською мовою використовувалась у низці досліджень і виявилася надійною та практичною анкетною з метою

кількісної оцінки дисфункції ВНС у пацієнтів з неврологічними захворюваннями, а також КАН при ЦД 2-го типу [39].

Матеріали та методи. Нами обстежено 36 хворих на ЦД 2-го типу, з них 16 — з ЦД 2-го типу та КАН. Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб. Усі учасники дослідження були двомовними, українська була рідною мовою, та володіли англійською. Вегетативну функцію вимірювали за допомогою зміни ЧСС під час глибокого вдиху (співвідношення 30 : 15) і проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної ВСР [34, 40]. Лінгвістично валідована українська версія COMPASS 31 була перекладена за допомогою методу прямого/зворотного перекладу. COMPASS 31 складається з 31 запитання, які згруповані у шість доменів [37]. Зважені бали за окремими групами підсумовували до значення TWS, показник якого перебуває в межах від 0 до 100, де 0 означає відсутність вегетативних симптомів, а 100 — найтяжчі вегетативні симптоми [38]. Значення TWS > 16,44 вважали порушенням. Детальна інформація описана в оригінальній та україномовній версіях COMPASS 31 [30, 37].

Встановлено, що україномовна версія COMPASS 31 суттєво та позитивно корелювала з оригінальною версією COMPASS 31 щодо TWS ($p < 0,05$), а також у секретомоторному ($p < 0,05$) і шлунково-кишковому доменах ($p < 0,05$) (рис. 1). TWS в україномовній та оригінальній версіях COMPASS 31 був значно вищим у пацієнтів із ЦД 2-го типу і КАН (основна група).

Результати дослідження дозволяють стверджувати, що україномовна версія COMPASS 31 надає дійсні та надійні дані, які не відрізняються від результатів, отриманих за допомогою оригінальної версії COMPASS 31. Зокрема, TWS та суббали, отримані у пацієнтів і в контрольній групі за допомогою україномовної версії COMPASS 31, демонструють тісний зв'язок з балами, оціненими за допомогою оригінальної версії. Таким чином, надійність україномовної версії не відрізняється від аналогічної, продемонстрованої в різних дослідженнях з використанням оригінальної версії COMPASS 31 [39]. Крім того, україномовна версія COMPASS 31

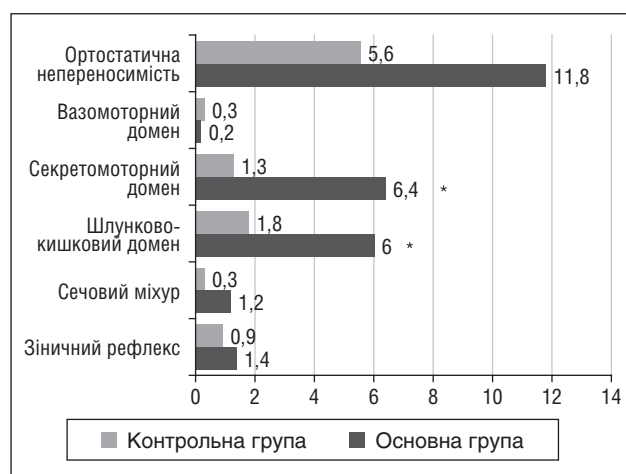


Рисунок 1. Показники суббалів COMPASS-31 в обстежених групах; * — вірогідність різниці з контрольною групою ($p < 0,05$)

продемонструвала високу внутрішню узгодженість із значеннями α Кронбаха, які були подібні до значень α Кронбаха в оригінальному COMPASS 31. Як і всі підтверджені версії COMPASS 31, валідована україномовна версія може служити клінічно корисним інструментом скринінгу, який дає можливість визначити необхідність подальшого спеціалізованого тестування [30].

3. Варіабельність серцевого ритму

ЧСС значною мірою знаходиться під подвійним контролем симпатичної (СНС) та парасимпатичної нервової системи (ПСНС) [41]. Дисрегуляція контролю ВНС над серцево-судинною системою пов'язана з підвищенням тону СНС і зниженням тону ПСНС, що спостерігається у пацієнтів, які страждають на найпоширеніші захворювання. Вимірювання ЧСС є найпростішим біомаркером для вимірювання активності ПСНС [42]. Однак було доведено, що реєстрація серцевих інтервалів R-R (BCP) відображає модуляцію серцевої активності ПСНС за допомогою *n. vagus* [42].

Надмірна активність СНС і знижена активність ПСНС є визначними характеристиками деяких ССЗ, як-от артеріальна гіпертензія (АГ), хронічний коронарний синдром і хронічна серцева недостатність [43, 44].

BCP характеризується зміною інтервалів між послідовними серцевими скороченнями, що відображає вплив *n. vagus* на роботу серця [45]. Високий рівень BCP у стані спокою свідчить про здатність ВНС ефективно адаптуватися до змінних умов, а також асоціюється з цілеспрямованим регулюванням емоцій, адекватними реакціями на контекст, швидким відновленням після стресу та продуктивною обробкою негативних стимулів [46]. Натомість низький рівень BCP вказує на труднощі ВНС у пристосуванні до стресових ситуацій і корелює з надмірною чутливістю та неадаптивною переробкою емоційної інформації [47].

Полівагальна теорія підкреслює, що фізіологічні стани визначають низку соціальних форм поведінки та здатності до регуляції емоцій [48]. Тонус *n. vagus* є одним з показників тонічного контролю ПСНС над ЧСС і відображає гальмівні впливи, які призводять до зниження ЧСС порівняно з їх базальними показниками. *N. vagus* чинить сильний вплив на прихильності людини, соціальну поведінку, саморегуляцію і навіть концентрацію уваги [48].

3.1. Варіабельність серцевого ритму і депресивні стани

Механізми взаємодії між стресовими ситуаціями, депресивними станами та ССЗ поки залишаються недостатньо вивченими. Однак теорія осі «серце — мозок» (heart-brain axis, HBA) може надати цінний погляд на їхню взаємозалежність. Ця концепція описує складну взаємодію між серцем і мозком, яка впливає як на виникнення стресових станів і депресивних розладів, так і на розвиток ССЗ [49]. Традиційно мозок вважався керівним центром організму, а його функції та фізіологічні стани розглядалися незалежно одні від одних [50]. Проте сучасні дослідження із застосуванням таких методів, як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та

електроенцефалографія (ЕЕГ), виявили динамічний взаємозв'язок між серцем і мозком. Відомо, що потенціал, спричинений серцебиттям (heartbeat-evoked potential, HEP), являє собою реакцію мозку на кожне серцебиття. Вважається, що ця реакція відображає передачу серцевого сигналу до центральних вегетативних зон і слугує показником внутрішнього сприйняття тіла, зокрема інтероцепції [51, 52].

Серце та мозок як основні органи кровоносної та центральної нервової системи (ЦНС) функціонують автономно, проте вони анатомічно й функціонально взаємопов'язані через ВНС [49]. Нервова система відіграє ключову роль у забезпеченні фізіологічних та патофізіологічних процесів серцево-судинної системи. Психологічні процеси та їхні нейронні основи мають тісний зв'язок із регуляцією внутрішніх станів організму [53]. Інтероцепція, яка ґрунтується на роботі ВНС, є критично важливою для підтримання фізіологічної рівноваги, формування емоційного досвіду й регуляції поведінкових реакцій [54].

Стрес, спричинений дисбалансом гомеостазу чи дією зовнішніх подразників, є потужним фактором ризику розвитку депресивних станів [55]. Хронічний психічний стрес часто активує і подовжує активність стресової реакції, що змінює фізіологічні та поведінкові адаптації, а також провокує структурно-функціональні порушення у ділянках мозку [56]. Стресіндукована мітохондріальна дисфункція посилює вироблення активних форм кисню, що має важливе значення у патогенезі ССЗ та депресивних станів [57].

Центральна вегетативна система (central autonomic network, CAN) є невід'ємним компонентом системи внутрішньої регуляції, за допомогою якої ЦНС контролює вісцеромоторні, нейроендокринні, больові та поведінкові реакції. Префронтальна кора (ПФК) і мигдалеподібне тіло головного мозку як невід'ємні компоненти CAN через *n. vagus* і гіпоталамо-стовбурові шляхи опосередковують вегетативний контроль високого порядку, пов'язаний з когнітивним сприйняттям і емоційними реакціями [58]. Гіпофункція ПФК, як це спостерігається при розладах, пов'язаних зі стресом, як-от ПТСР, а у нашому випадку — зі стресовою ситуацією у ВПО, може призводити до недостатнього когнітивного впливу емоційних реакцій і, як наслідок, до гіперактивності мигдалеподібного тіла [59]. Зниження функціональної активності ПФК може впливати на вегетативні центри (гіпоталамус, стовбур мозку), периферичну активність ВНС та динаміку інтервалів серцебиття, що призводить до пригнічення BCP [42, 59]. Гіпоактивність ПФК проявляється через зниження BCP, що призводить до погіршення здатності до емоційної регуляції, зменшення психологічної гнучкості та порушення соціальної активності [42]. На функціональний стан BCP значною мірою впливає активація та/або гальмування мереж у ЦНС, особливо тих, що пов'язані з мигдалиною, які, в свою чергу, визначаються кількома факторами, в тому числі емоційним станом. Зв'язок між активністю мозку та BCP також підтверджено кількома дослідженнями ЕЕГ, особливо під час сну як у фізіологічних, так і в патологічних умовах [60].

Добре задокументовано, що тривожні та депресивні розлади значною мірою корелюють із уповільненням процесу відновлення та підвищеним ризиком смертності. Одним із можливих механізмів, який пояснює погіршення стану серцево-судинної системи та зростання смертності від ССЗ у таких пацієнтів, є хронічне порушення функціональної цілісності серця. Це порушення, імовірно, спричинене тривалою дисрегуляцією ВНС [61]. Насправді виявлено, що тривога та депресивні стани тісно пов'язані зі зниженням ВСР, розвитком ПТСР [62]. Зниження контролю *n. vagus* над серцем підвищує вразливість до симпатичної серцево-судинної ішемії та зловиясних аритмій, що сприяє підвищенню смертності [63]. Такий патофізіологічний взаємозв'язок можна розглядати як замкнуте коло, в якому хронічні захворювання погіршують вегетативний контроль над міокардом, а погіршення здоров'я серцево-судинної системи, що виникає внаслідок цього, підвищує вразливість до стресу [64]. Це також підкреслює потенційну важливість і корисність ВСР як діагностичної і терапевтичної мішені контролю динаміки психологічного статусу, стану серцево-судинної системи у пацієнтів зі станом тривоги і депресії [64, 65].

Депресивні стани є одним із найпоширеніших і найтяжчих психопатологічних станів [66]. З огляду на значні порушення основних психологічних функцій, тобто пізнання, емоційної регуляції, психомоторики, мотивації та нейровегетативних процесів, депресивні стани можуть призвести до тяжкої інвалідизації [67]. Центральною ознакою ризику депресивних станів є схильність реагувати на смуток за допомогою румінативного мислення, що відображає неадаптивну здатність до регуляції емоцій, яка, як видається, прогнозує як тривалість, так і тяжкість депресивних симптомів [68]. Проспективні дослідження показали, що румінація передуює появі депресивних станів і є ключовим предиктором виникнення епізодів депресії. Важливо, що одним з основних патофізіологічних механізмів, що пов'язують румінативне мислення з депресивними станами, є дисфункція ВНС [69, 70].

ВСР вже тривалий час перебуває в центрі уваги досліджень біомаркерів депресивних станів [71]. Підвищена частота ССЗ серед пацієнтів з депресивними станами привернула увагу до вегетативної регуляції серцевого ритму як їх потенційного патофізіологічного механізму. Зміна регуляції серцевого ритму, на яку вказують показники ВСР, неодноразово спостерігалася при депресивних станах впродовж усього життя [61]. Пригнічення ВСР асоціюється з тяжкістю депресивних станів, а параметри, отримані на основі ВСР, застосовуються для визначення тяжкості або навіть змін у вираженості їх симптомів [62, 72].

Вегетативна дисфункція, зокрема знижений тонус *n. vagus*, потенційно відіграє важливу роль у розвитку депресивних симптомів. Запропоновано інтегровану модель, згідно з якою вагусно опосередкована ВСР сприяє посиленню асоціації між депресивними симптомами та задумливістю [73]. З огляду на те, що ВСР та задумливість, яка виступає однією з форм румінації, мають тісний взаємозв'язок у формуванні вираженості

депресивних проявів, ці показники розглядаються як перспективні клінічні мішені для профілактики та терапії цього захворювання, як аргументують С. Dell'Acqua et al. (2021) [74]. Проте наразі бракує досліджень, які б чітко визначали, чи може знижена ВСР бути пов'язана з факторами вразливості, що сприяють ризику розвитку депресивних станів.

3.2. Варіабельність серцевого ритму і діабетична кардіальна нейропатія

Дисфункція ВНС поєднується з численними патофізіологічними станами і захворюваннями, зокрема АГ, метаболічним синдромом, порушенням толерантності до глюкози/ЦД 2-го типу, розвитком КАН [27, 34]. Вважається, що КАН пов'язана з виникненням діабету, але вегетативна дисфункція поширена вже в предіабетичному стані та прогресує під час маніфестного ЦД 2-го типу. КАН при ЦД 2-го типу вважається незалежним чинником ризику смертності від ССЗ [34]. Враховуючи вплив КАН на якість життя пацієнтів із ЦД 2-го типу, наявні рекомендації пропонують проводити пошук вегетативних симптомів у будь-якого пацієнта [35]. Однак топографічне розташування ВНС не дає змоги провести пряме її фізіологічне тестування, а отже, необхідно використовувати непрямі вимірювання.

Золотий стандарт у діагностиці КАН базується на результатах CART's [75]. У пацієнтів з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН нерідко діагностується пригнічення ВСР, яке, однак, часто залишається невиявленим за допомогою CART's. 24-годинний холтерівський запис ЕКГ є золотим стандартом у стратифікації ризику пацієнтів з діабетичною КАН тощо [45]. Однак зростає потреба в отриманні результатів вимірювань ВСР з використанням короткострокових часових рамок (тривалістю 5 хв) [76]. Це зумовлено необхідністю скоротити час і витрати на виділення й аналіз індексів ВСР. Крім того, 24-годинний холтерівський запис несумісний з динамікою деяких фізіологічних механізмів, яку потрібно зареєструвати (наприклад, стрибки когнітивного навантаження тощо) [77].

Нами проведено аналіз особливостей короткочасної ВСР у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу. Обстежено три групи, з них — 16 практично здорових осіб (перша група, контроль), пацієнти з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які постійно проживають у м. Львові та області (друга група, $n = 16$), і ВПО, хворі на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН (третья група, $n = 16$). Встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається значуще підвищення ЧСС і зниження середньої тривалості інтервалів R-R (median RR interval, mRR); відсотка послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс (percentage of consecutive NN intervals that deviate from one another by more than 50 ms, pNN50%); рівнів HF і нормованої одиниці спектра високочастотного компонента (high frequency normalized unit, Hf norm). Це свідчить про зменшення активності ПНС, що викликає відносно посилення активності СНС та підвищення показника LF/HF [78]. У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається подальше значуще збільшення ЧСС, зниження

mRR, RMSSD, HF, відсотка HF в загальному спектрі BCP (percentage of HF in the total spectrum, HF%), а також зростання нормованої одиниці спектра низько-частотного компонента (low frequency normalised unit, Lf norm), відсотка дуже низько-частотного компонента кардіоритму (percentage of VLF in the total spectrum, VLF%) (рис. 2).

Такі зміни можуть свідчити не лише про подальшу активацію симпатичних механізмів регуляції, але й про адаптаційні реакції, що виникли на фоні стресових ситуацій у цих пацієнтів [45]. Зменшення LF і HF, виявлене у ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН, може свідчити про ослаблення барорефлекторного механізму та зниження парасимпатичної регуляції серцево-судинної системи. Імовірно, зазначені особливості сприяють значним коливанням у парасимпатичній активності, що знайшло відображення у зміні відсоткового показника HF. Як відомо, VLF% відображає активність симпатичного відділу ВНС і тісно корелює з рівнем психоемоційного навантаження та функціональним станом кори головного мозку [79]. Така зміна є типовою для станів інтенсивного нервово-емоційного напруження [80].

Отже, у результаті дослідження виявлено зниження BCP та активності ПСНС, що відповідає за її регуляцію, а також підвищення чутливості ритму серця до впливу СНС. Виявлені зміни, зафіксовані у пацієнтів обох груп, вказують на раннє порушення парасимпатичної регуляції серцевої діяльності, що є однією з перших ознак розвитку КАН при ЦД 2-го типу [34, 45]. Використання короткочасного аналізу BCP може бути як економічно вигідним, так і науково обґрунтованим підходом для ранньої діагностики КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Отримані дані можуть стати основою для створення ефективних стратегій профілактики, а також нових методів своєчасної діагностики та терапії ВПО, хворих на ЦД 2-го типу.

Психосоціальний стрес визначається як реакція організму на складні життєві ситуації, наприклад безробіття [42]. У контексті наших досліджень, проведених серед ВПО, стресові чинники нерідко пов'язані з вимушеним переселенням. Емоційні прояви психосоціального стресу зазвичай супроводжуються змінами ЧСС та BCP, що є наслідком активації СНС і пригнічення ПСНС. Тривалий психосоціальний стрес супроводжується

нейроендокринною активацією ГГAB (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь), яка включає вивільнення кортикотропіну, адренкортикотропіну, норадреналіну та секрецію кортизолу [81]. Ми підтримуємо позицію, висловлену М. Siermann et al. (2022), що збільшення симпатичної активації та/або зниження парасимпатичного впливу в умовах психосоціального стресу можна вважати маркером патологічних станів [64].

Відомо, що низький рівень BCP є фактором ризику ССЗ [45]. Низька BCP вказує на зниження парасимпатичного контролю серцевої діяльності і може асоціюватися з ЦД 2-го типу та нетрадиційними факторами ризику ССЗ (стрес, рівень кортизолу, біомаркери запалення) [82]. Високий рівень коморбідності пов'язаних зі стресом психічних розладів і ССЗ підкреслює важливий патофізіологічний зв'язок між цими розладами і дисрегуляцією CAN [83].

Більшість порушень ВНС, які виникають при ЦД 2-го типу, мають кардіовагальний характер [35]. Парасимпатична дисфункція виступає незалежним негативним прогностичним фактором у пацієнтів із ССЗ, що пов'язано зі зростанням рівня захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень [84]. Зниження активності ПСНС призводить до незадовільного контролю ЧСС і підвищеної ЧСС у стані спокою [85]. Більша ЧСС у стані спокою та знижена BCP корелюють з ризиком серцево-судинної смертності [53].

Знижений функціональний стан ВНС, зокрема BCP, асоціюється з підвищеним ризиком загальної смертності, в тому числі серцево-судинної (наприклад, через гострий коронарний синдром), і визнається надійним маркером ССЗ [41, 45]. Відповідно, дисрегуляція CAN може бути залучена до розладів ментального здоров'я, розвитку ПТСР, АГ, метаболічного синдрому, ЦД 2-го типу і бути підґрунтям раптової смерті [86]. Зокрема, підвищений ризик серцевої недостатності після емоційно тяжких подій вказує на вирішальну роль спричинених стресом адаптацій, здійснених симпатoadреновою системою, і демонструє модулюючі ефекти емоційних викликів у виникненні ризику ССЗ та летальних наслідків [87].

Оскільки механізми емоційного збудження та активації значною мірою збігаються з CAN, BCP може стати універсальним біомаркером чутливості стресо-

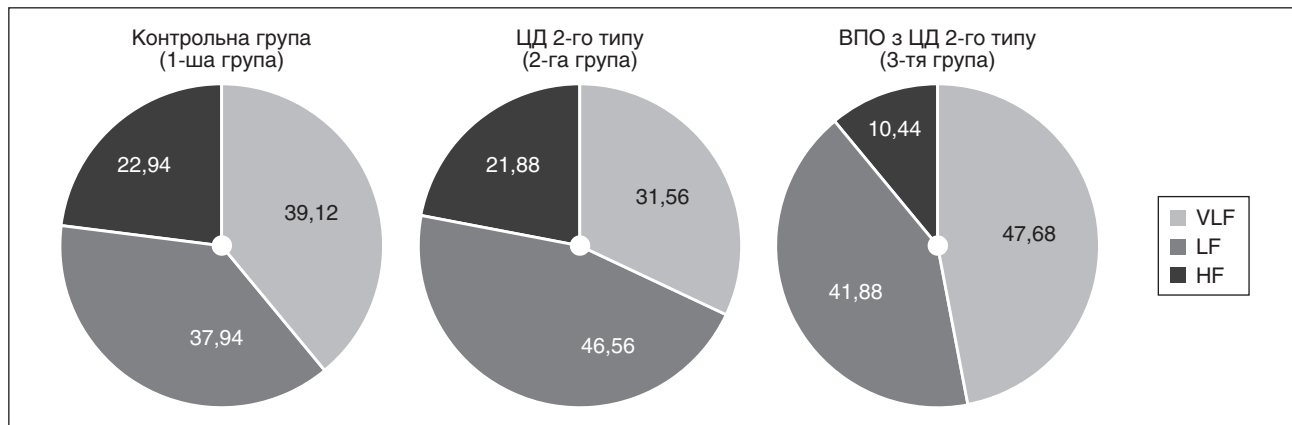


Рисунок 2. Структура спектральних показників BCP в обстежених групах, %

вої системи, вразливості та індивідуального ризику. Це відкриває можливість її більш широкого застосування як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці [42]. Отже, короткочасна ВСР може виступати як транс-діагностичний біомаркер серцево-судинного ризику та інструмент для оцінки когнітивно-емоційного стану [65, 88]. Це відкриває нові можливості для поглиблення функціонального розуміння динаміки дисрегуляції серцевого ритму, оскільки такий аналіз інтегрує фундаментальні та клінічні аспекти досліджень. Важливо зазначити, що лонгітюдні оцінки динамічних змін ЧСС до і після лікування є надзвичайно цінними для виявлення прецизійних змін реактивності ВНС та процесів нормалізації її функціонального стану [42].

Отже, аналіз результатів короткочасної ВСР відкриває перспективи для оцінки серцево-судинного здоров'я пацієнтів і регулювання нейрокардіальної функції [65, 89]. Однак реалізація цього потенціалу в практичному поліпшенні стану серцево-судинної системи потребує проведення додаткових масштабних рандомізованих контрольованих досліджень.

4. Хронічне запалення низької інтенсивності та інсулінова резистентність при діабетичній кардіальній автономній нейропатії

Психологічний стрес має здатність активувати ГГВВ і СНС, що сприяє розвитку хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) [61]. Запальні медіатори здатні активувати ГГВВ і СНС, що призводить до підвищення електричної нестабільності міокарда [90]. Надмірне продукування прозапальних цитокінів значно сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, формуванню атеросклерозу, виникненню аритмій і навіть може викликати ремоделювання серцевих структур і функцій [61].

Порушення регуляції емоційної сфери та схильність до інтенсивного стресу можуть стимулювати аномальні реакції мозку на емоційні подразники і викликати патологічні зміни у нейроендокринній системі. Це включає підвищення активності ГГВВ та СНС, що сприяє посиленню як центрального, так і периферичного запалення [91]. Хронічний прозапальний стан є важливим чинником, який може поглиблювати розлади в контексті емоційної регуляції. Між ХЗНІ та дисфункціями емоційного контролю спостерігається біологічний взаємозв'язок [92]. У пацієнтів з депресивними розладами виявлено значне підвищення концентрації інтерлейкіну (ІЛ) 6 та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) у плазмі крові та спинномозковій рідині [93]. Крім того, рівні ІЛ-6 і ФНП- α прямо корелюють з тривалістю поточного депресивного епізоду, що може свідчити про прогресуюче погіршення психоемоційного стану пацієнта [53]. Повідомляється також, що підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ) вірогідно асоціюється з соматичними симптомами депресивних станів [94].

ЦНС відіграє важливу роль у розвитку цитокін-індукованої втоми. Імунна та нервова системи мають багато спільних рис, причому цей зв'язок є двоспрямованим, зокрема ЦНС регулює функції імунних клітин і на-

впаки. ПСНС належить особливо важливе значення у модуляції ХЗНІ [95, 96]. В останніх дослідженнях патогенез ССЗ, а також КАН при ЦД 2-го типу поєднують із хронічним прозапальним, прооксидантним середовищем та розвитком ХЗНІ [97].

Нами проведено оцінку особливостей деяких показників ХЗНІ та інсулінорезистентності (ІР) у ВПО при субклінічній діабетичній КАН. Обстежено 15 практично здорових осіб (перша група, контроль), пацієнтів з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які постійно проживають у м. Львові та області (друга група, $n = 15$), і ВПО, хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН (третя група, $n = 15$). Встановлено, що найбільш виражена ІР спостерігалась у хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО ($p < 0,05$) [11]. Гіперінсулінемія і/або ІР, хронічна гіперглікемія можуть впливати на стан ВНС, результати CART's, здатні посилювати оксидантний стрес (ОС) нейронів шляхом пригнічення мітохондріального сигнального шляху фосфатидилінозитид-3-кіназа/протеїнкіназа В (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt). Ці зміни можуть бути пов'язані з порушенням автофагії в різних периферичних і центральних нейронах і здатні призвести до нейрозапалення [98, 99].

У пацієнтів із субклінічною КАН виявлено збільшення високочутливого СРБ (вчСРБ), що особливо характерно для хворих 3-ї групи (рис. 3). Ймовірно, це може сприяти посиленню реактивності на специфічні стимули, які продукують цитокіни, зокрема ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β [96]. Водночас зафіксовано підвищення вмісту ФНП- α та ІЛ- β , а також співвідношення ФНП- α /ІЛ-10. Найбільш виражене збільшення ФНП- α і ФНП- α /ІЛ-10 спостерігалось у ВПО із субклінічною КАН.

Порівняльний аналіз показників індексу ІР (Homeostasis Model Assessment (НОМА, НОМА-ІР)) виявив, що найбільш виражена ІР спостерігається у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН.

Повідомляється, що дисбаланс ланок СНС і ПСНС корелює з маркерами запальних процесів, пошкодженням стінки судин, зумовленим активацією ХЗНІ [100]. Зокрема, показано, що зміни гомеостазу глюкози

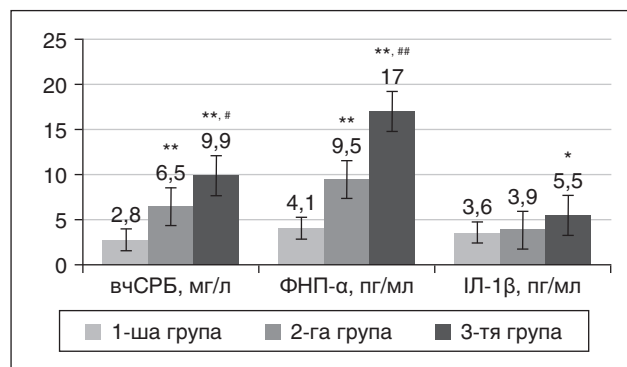


Рисунок 3. Деякі показники ХЗНІ в обстежених групах: * — вірогідність різниці з контрольною групою ($p < 0,05$); ** — вірогідність різниці з контрольною групою ($p < 0,001$); # — вірогідність різниці з 2-ю групою ($p < 0,05$); ## — вірогідність різниці з 2-ю групою ($p < 0,001$)

в предіабетичній фазі пов'язані з патогенезом ХЗНІ [101]. Предіабет підвищує рівень мітохондріального аеробного дихання, активність електронтранспортного ланцюга і утворення кінцевих продуктів глікування, що посилює ОС. Оксидантний стрес є ще одним активатором запальних каскадів, опосередкованих ядерним транскрипційним фактором NF- κ B (nuclear factor κ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), транскрипційним фактором CREB (cAMP-regulated element-binding protein, CREB) та білком-активатором-1 (activator protein-1, AP-1) [102]. Подібні процеси відбуваються в серцево-судинній, нейронній та нейросудинній системах, що вказує на їх можливу участь у розвитку КАН при ЦД 2-го типу [100]. Гіпоксія внаслідок судинної дисфункції активує імунні клітини ЦНС для продукції ІЛ-1 β , а згодом ІЛ-6. Це полегшує надходження прозапальних цитокінів та імунних клітин з кровотоку в ЦНС [103].

Продемонстровано, що прогресування клінічних проявів КАН відбувається на перетині запальних процесів та ускладнень ССЗ [104]. Дослідження продемонстрували стійкий зв'язок між станом ВНС та маскованими факторами запалення (СРБ та ІЛ-6). Зокрема, показано, що зміни стану активності *n. vagus* прогнозують динаміку рівнів маркерів ХЗНІ [105]. Лонгітудне дослідження у пацієнтів з ЦД 2-го типу виявило незалежний негативний зв'язок між вихідними рівнями антагоніста рецептора ІЛ-1 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA) та ВСР, що вказує на можливу роль ІЛ-1 у патогенезі КАН [106].

5. Дисбаланс вегетативної нервової системи, варіабельність серцевого ритму і хронічне запалення низької інтенсивності

Для глибшого розуміння складних взаємозв'язків між дисбалансом ВНС та ХЗНІ необхідно визначити ключові молекулярні механізми, що сприяють розвитку таких станів. Запальні процеси зазвичай супроводжуються підвищеним рівнем прозапальних цитокінів у крові, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , хемокінів (як-от ІЛ-8), а також білків гострої фази, зокрема СРБ і сироваткового амілоїду А [89]. З віком концентрація зазначених медіаторів залишається високою через дві основні причини — посилення активації імунних клітин, переважно макрофагів, та підвищення активності клітин із секреторним фенотипом, асоційованим зі старінням (senescence associated secretory phenotype, SASP), який зазвичай характеризується прозапальним впливом [107].

Так званий годинник запального старіння (inflammatory aging clock, iAge) дозволяє моніторувати прогресування мультизахворюваності, імунодефіцитних станів і вікових змін серцево-судинної системи. Суттєвий внесок у розвиток концепції iAge було здійснено завдяки дослідженням хемокіна C-X-C, motif chemokine ligand 9 (CXCL9), основним джерелом якого є макрофаги. Встановлено, що вплив CXCL9 сприяє функціональним і структурним змінам у серцево-судинній системі внаслідок вікових процесів, що підкреслює ключову роль макрофагів у механізмах ХЗНІ [108]. Крім цього, старіючі ендотеліальні клітини втрачають фізіологічні

функції та набувають фенотипів, характерних для артеріальної жорсткості. Тривале перебування організму у стані ХЗНІ може суттєво збільшувати ризик розвитку різних захворювань, зокрема ССЗ [109, 110].

Систематичний огляд 159 досліджень засвідчив, що показники SDNN та HF демонструють найсильніший кореляційний зв'язок із запальними маркерами порівняно з іншими часовими та частотними параметрами ВСР. Автори цих досліджень дійшли висновку, що параметри ВСР можуть слугувати індикаторами активності нейрофізіологічних механізмів, які забезпечують адаптивну регуляцію запальних процесів в організмі людини [111].

Результати систематичного огляду та метааналізу низки досліджень вказують на значущий зв'язок між підвищеними рівнями СРБ, вчСРБ, ІЛ-6 та зниженням ВСР у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які страждають на депресивні розлади. Дослідники акцентують увагу на потребі інтеграції оцінки рівнів СРБ, вчСРБ, ІЛ-6 та індикаторів ВСР у клінічну практику для своєчасного виявлення депресивних станів у таких хворих [112]. Встановлено вірогідний негативний зв'язок між рівнем СРБ і логарифмом (ln) загальної потужності (total power, TP), а також значну позитивну кореляцію рівня СРБ з lnVLF, lnLF та lnLF/HF. Таким чином, вимірювання ВСР у стані спокою разом із визначенням рівня СРБ можуть слугувати перспективними маркерами для діагностики ССЗ у пацієнтів із депресивними розладами [113].

Тканинні макрофаги все частіше оцінюються як такі, що мають чітку реакцію при впливі запальних стимулів [114, 115]. Дослідження *in vitro* показали, що стимуляція агоністами САР пригнічує поляризацію макрофагів М1 і сприяє поляризації макрофагів М2, а також пригнічує утворення пінистих клітин шляхом регуляції генів, пов'язаних з метаболізмом холестерину [115]. Макрофаги М1, які стимулюються завдяки взаємодії Toll-подібних рецепторів 4 (Toll like receptor 4, TLR4) з лігандами, виконують функцію захисту організму і продукують прозапальні цитокіни та хемокіни, як-от ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Водночас протизапальні макрофаги М2 пов'язані з відновленням тканин та ендотеліальною дисфункцією [116]. Такий патологічний процес сприяє посиленню ХЗНІ та пришвидшує розвиток ендотеліальної дисфункції, створює своєрідне порочне коло, що розпочинається з хронічної активації макрофагів типу М1, супроводжується значним зростанням рівнів системних прозапальних медіаторів, як-от ІЛ-1, ФНП- α та ІЛ-6, і завершується ендотеліальною дисфункцією та загибеллю ендотеліоцитів [117, 118].

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь — це ще один шлях, пов'язаний з ВНС, що сприяє певній протизапальній відповіді головним чином через підвищення рівня кортизолу [119]. Нейрозапалення виступає ключовою патологічною подією, яка бере участь у процесах ішемічного пошкодження та відновлення. У цьому контексті мікроглія як єдина популяція макрофагів у паренхімі ЦНС відіграє ключову роль у розвитку нейрозапалення. Сучасні дослідження свідчать, що мікроРНК можуть здійснювати регуляторний вплив на

процеси ХЗНІ, пов'язані з мікроглією [120]. Загалом докази взаємозв'язку між дисбалансом ВНС та ССЗ, що характеризуються підвищеним рівнем ХЗНІ, є багатогранними. Подальші дослідження у цій сфері можуть пролити світло на зв'язок між дисбалансом ВНС і ХЗНІ в контексті інших захворювань.

Висновки

Функціональне розуміння взаємозв'язку між мозком і серцем потребує суттєвого покращення за допомогою доклінічних і проспективних клінічних досліджень. Зокрема, залишається недостатньо з'ясованою роль окремих ділянок мозку, які беруть участь у центральній нейровегетативній дисрегуляції у відповідь на специфічні стресори та стресові розлади [121]. Подальше вивчення біологічних чинників, що впливають на реакцію на стрес, є критично важливим для встановлення зв'язків між когнітивними, емоційними, психосоціальними й екологічними аспектами стресу, а також індивідуальними відмінностями у перебігу захворювань.

Специфічне прогностичне значення змін ЧСС у контексті розвитку депресивних станів становить ключовий аспект сучасних досліджень [122, 123]. Проспективні наукові роботи вказують на те, що первинне зниження ВСР може виступати як потенційний фактор ризику виникнення депресивних станів, а також ПТСР [47, 124].

ВСР було запропоновано як біомаркер для покращення оцінки ризику серцевої смертності, а також для прогнозування та передбачення хвороби дрібних судин головного мозку та інсульту [125, 126]. Слід зазначити, що ВСР також було запропоновано як біомаркер при деяких автоімунних захворюваннях, що демонструє кореляцію між зниженням тонуусу *n. vagus*, підвищенням рівня СРБ і активністю захворювання [50]. Примітно, що підвищена ЧСС і знижена ВСР асоціювалися з субклінічним прозапальним статусом, що підтверджує наявність вегетативного дисбалансу з переважанням симпатичного тонуусу і його кореляцію з ХЗНІ [127]. У зв'язку з цим ВСР запропоновано як біомаркер для моніторингу емоційної регуляції, нейрофізіологічних змін при деяких розладах ЦНС, зокрема депресивних і тривожних [42]. ВСР може слугувати трансдіагностичним біомаркером ризику ССЗ та когнітивно-емоційної оцінки [65]. Це створює можливості для розробки інноваційних стратегій профілактики та перспективних підходів до психохронобіологічного лікування, орієнтованих на ВПО, хворих на ЦД 2-го типу, пацієнтів із ПТСР, а також осіб із підвищеним рівнем ризику [128].

Показники вагусно опосередкованої ВСР можуть бути корисними біомаркерами для оцінки активності ПСНС та рівня ХЗНІ, потенційним неінвазивним біомаркером моніторингу траєкторій діабетичної КАН. Загалом вимірювання ВСР може сприяти моніторингу ефективності втручань у пацієнтів, які страждають від гострих або хронічних захворювань, з використанням нових методів лікування, що включають відновлення балансу функції ВНС [129]. Хоча ВСР ще не валідована як інструмент для моніторингу активності саме ХЗНІ, потенціал ВСР як біомаркера для стимуляції запальної реакції активно обговорюється [41].

ВСР набуває ключового значення як перспективний біомаркер ХЗНІ. Її вимірювання у поєднанні із визначенням рівнів певних прозапальних маркерів, як-от ІЛ-6, СРБ та ФНП-α, надає можливість більш точно оцінити ризик розвитку КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ці наукові підходи є вирішальними для розмежування біомаркерів, що мають значення з точки зору механістичних закономірностей, і тих, які мають безпосередню клінічну значущість. У зв'язку з цим вивчення ВСР у клінічному контексті потребує подальшої систематичної уваги. У межах даного дослідження акцентується на важливості спостережень, які сприятимуть встановленню вірогідності ВСР як інструменту прогнозування КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Такий дисбаланс зумовлює як короткотривалі, так і довгострокові зміни у параметрах ВСР. У цьому контексті критично важливим стає опрацювання стандартизованих критеріїв оцінювання ВСР, визначення чітких діагностичних порогів та впровадження терапевтичних підходів для оптимізації цього показника. Ці заходи матимуть вирішальне значення для інтеграції ВСР у сучасну клінічну практику як біомаркера ДДС і КАН. Таким чином, запропоновані концепції спроможні стимулювати подальші дослідження, спрямовані на поліпшення регуляції ВСР. У свою чергу, це може сприяти не лише подовженню тривалості життя пацієнтів із ЦД 2-го типу серед ВПО, а й поліпшенню його якості.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України.

Список літератури

1. Pankiv V, Yuzvenko T, Vasiuk V, Nykytiuk L, Yuzvenko V, Mikulets L. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2024;20(5):394-399. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.
2. Vesco P, Balikic G, Tilman Brücke T, et al. The impacts of armed conflict on human development: A review of the literature. *World Dev*. 2025;187:106806. doi: 10.1016/j.worlddev.2024.106806.
3. Yang Y, Niu L, Amin S, Yasin I. Unemployment and mental health: A global study of unemployment's influence on diverse mental disorders. *Front Public Health*. 2024 Dec 13;12:1440403. doi: 10.3389/fpubh.2024.1440403.
4. Topluoglu S, Taylan-Ozkan A, Alp E. Impact of wars and natural disasters on emerging and re-emerging infectious diseases. *Front Public Health*. 2023 Sep 1;11:1215929. doi: 10.3389/fpubh.2023.1215929.
5. Verme P, Schuettler K. The impact of forced displacement on host communities: A review of the empirical literature in economics. *J. Dev. Econ*. 2021;150:102606. doi: 10.1016/j.jdevco.2020.102606.
6. Ali AMA, Adam OAM, Salem SEM, et al. Prevalence of physical and mental health problems among internally displaced persons in White Nile state, Sudan 2023: A cross sectional study. *BMC Public Health*. 2024 Dec 18;24(1):3448. doi: 10.1186/s12889-024-20972-1.
7. Arage MW, Kumsa H, Asfaw MS, et al. Exploring the health consequences of armed conflict: The perspective of Northeast Ethio-

- pia, 2022: A qualitative study. *BMC Public Health*. 2023 Oct 24;23(1):2078. doi: 10.1186/s12889-023-16983-z.
8. Sh Abukar IM, Asir Rage AA, Warsame MO. Prevalence of post-traumatic stress disorder and associated factors among internally displaced persons (IDPS) in Mogadishu Cross-Sectional Study. *Psychol Res Behav Manag*. 2025 Jan 25;18:183-196. doi: 10.2147/PRBM.S488388.
9. Greene-Cramer B, Summers A, Lopes-Cardozo B, Husain F, Couture A, Bilukha O. Noncommunicable disease burden among conflict-affected adults in Ukraine: A cross-sectional study of prevalence, risk factors, and effect of conflict on severity of disease and access to care. *PLoS One*. 2020 Apr 21;15(4):e0231899. doi: 10.1371/journal.pone.0231899.
10. Pandey A, Wells CR, Stadnytskyi V, et al. Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Feb 21;120(8):e2215424120. doi: 10.1073/pnas.2215424120.
11. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of forced resettlement on chronic inflammation and insulin resistance in diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Problemi Endocrinnoi Patologii*. 2025;82(1):33-39. doi: 10.21856/j-PEP.2025.1.04.
12. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I, et al. The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):58-90. doi: 10.1002/wps.21160.
13. Shinan-Altman S. Challenges faced by internally displaced diabetes patients in managing their health during a conflict: a qualitative study. *Confl Health*. 2024 Oct 16;18(1):60. doi: 10.1186/s13031-024-00625-1.
14. Cocco EF, Drossos T, Kline D, Lazarus S, Joseph JJ, de Groot M. Diabetes distress, emotional regulation, HbA1c in people with diabetes and a controlled pilot study of an emotion-focused behavioral therapy intervention in adults with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2022 Jun;16(3):381-386. doi: 10.1016/j.pcd.2022.03.002.
15. Morales-Brown LA, Perez Algorta G, Salifu Y. Understanding experiences of diabetes distress: A systematic review and thematic synthesis. *J Diabetes Res*. 2024 Nov 14;2024:3946553. doi: 10.1155/2024/3946553.
16. Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet Med*. 2020 Mar;37(3):393-400. doi: 10.1111/dme.14157.
17. Fayed A, AlRadini F, Alzuhairi RM, et al. Relation between diabetes related distress and glycemic control: The mediating effect of adherence to treatment. *Prim Care Diabetes*. 2022 Apr;16(2):293-300. doi: 10.1016/j.pcd.2021.12.004.
18. Grulovic N, Rojnic Kuzman M, Baretic M. Prevalence and predictors of diabetes-related distress in adults with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2022 Sep 21;12(1):15758. doi: 10.1038/s41598-022-19961-4.
19. Zhang YY, Li W, Sheng Y, Wang Q, Zhao F, Wei Y. Prevalence and correlators of diabetes distress in adults with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence*. 2024 Jan 13;18:111-130. doi: 10.2147/PPA.S442838.
20. Wojujutari AK, Idemudia ES, Ugwu LE. Psychological resilience mediates the relationship between diabetes distress and depression among persons with diabetes in a multi-group analysis. *Sci Rep*. 2024 Mar 18;14(1):6510. doi: 10.1038/s41598-024-57212-w.
21. Liu X. Advances in psychological and social aetiology of patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Dec 23;16:4187-4194. doi: 10.2147/DMSO.S439767.
22. Mangoulia P, Milionis C, Vlachou E, Ilias I. The interrelationship between diabetes mellitus and emotional well-being: current concepts and future prospects. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jul 22;12(14):1457. doi: 10.3390/healthcare12141457.
23. Porth AK, Seidler Y, Long PA, et al. Putting person-centred psychosocial diabetes care into practice: two psychosocial care pathways based on outcome preferences of people with diabetes and healthcare professionals. *BMJ Ment Health*. 2024 Aug 25;27(1):e301061. doi: 10.1136/bmjment-2024-301061.
24. Fisher L, Polonsky WH, Perez-Nieves M, Desai U, Strycker L, Hessler D. A new perspective on diabetes distress using the type 2 diabetes distress assessment system (T2-DDAS): prevalence and change over time. *J Diabetes Complications*. 2022 Aug;36(8):108256. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108256.
25. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024 Jun;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
26. Wu X, Zu Y, Li D, Yoshida Y. Psychosocial and behavioral risk patterns and risk of cardiovascular complications in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Mar;221:112037. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112037.
27. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana JR, editor. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. 2nd ed. Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG. 2023. 939-966 pp. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.
28. Hoogendoorn CJ, Krause-Steinrauf H, Uschner D, et al.; GRADE Research Group. Emotional distress predicts reduced type 2 diabetes treatment adherence in the glycemia reduction approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2024 Apr 1;47(4):629-637. doi: 10.2337/dc23-1401.
29. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Desai U, King SB, Perez-Nieves M. Toward a more comprehensive understanding of the emotional side of type 2 diabetes: A re-envisioning of the assessment of diabetes distress. *J Diabetes Complications*. 2022 Jan;36(1):108103. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108103.
30. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Questionnaire "Composite assessment of autonomic symptoms 31" (COMPASS 31) validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2024;29(4):338-346. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.
31. Sharma B, Tripathi P, Kadam N, et al. Psychometric validation of Type 2 Diabetes Distress Assessment System in an Indian type 2 diabetes population. *Sci Rep*. 2024;14:32059. doi: 10.1038/s41598-024-83681-0.
32. Serhiyenko VA, Sehin VB, Tsaryk TV, Holovach SY, Serhiyenko AA. Diabetic distress: the main etiopathogenetic factors and psychometric methods of diagnosis. *Lviv-Torun: Liha-Pres*. 2025. 112 p. doi: 10.36059/978-966-397-492-7.
33. Aguilar M, Alberti K, Amiel SA, et al.; 1999 European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999 Sep;16(9):716-730. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00166.x.
34. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
35. Williams S, Raheim SA, Khan MI, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Ther*. 2022 Oct;44(10):1394-1416. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.

36. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul.* 2021;55(4): 224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
37. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1196-1201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
38. Zhang Z, Ma Y, Fu L, et al. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and heart rate variability for diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020 Oct 30;2020:5316769. doi: 10.1155/2020/5316769.
39. Meling S, Tjora E, Eichele H, et al. The Composite Autonomic Symptom Score 31 questionnaire: A sensitive test to detect risk for autonomic neuropathy. *J Diabetes Res.* 2023 Aug 9;2023:4441115. doi: 10.1155/2023/4441115.
40. Atala YB, De Matos MR, Zantut-Wittmann DE, et al. Cardiovascular autonomic reflex tests and 7 heart rate variability indices for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes individuals. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(4):e270821195908. doi: 10.2174/1573399817666210827130339.
41. Giunta S, Xia S, Pelliccioni G, Olivieri F. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammatory strategies. *Geroscience.* 2024 Feb;46(1):113-127. doi: 10.1007/s11357-023-00947-7.
42. Agorastos A, Mansueto AC, Hager T, Pappi E, Gardikioti A, Stiedl O. Heart rate variability as a translational dynamic biomarker of altered autonomic function in health and psychiatric disease. *Biomedicine.* 2023 May 30;11(6):1591. doi: 10.3390/biomedicine11061591.
43. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал (Ukraine).* 2022;18(5):63-75. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
44. Ajoalabady A, Pratico D, Vinciguerra M, Lip GYH, Franceschi C, Ren J. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature. *Trends Endocrinol Metab.* 2023 Jun;34(6):373-387. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.005.
45. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian Rhythms and Their Importance.* New York, NY: Nova Science Publishers. 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.
46. Min J, Koenig J, Nashiro K, et al. Resting heart rate variability is associated with neural adaptation when repeatedly exposed to emotional stimuli. *Neuropsychologia.* 2024 Apr 15;196:108819. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2024.108819.
47. Moretta T, Messerotti Benvenuti S. Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *J Affect Disord.* 2022 Sep 1;312:217-224. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.049.
48. Porges SW. Polyvagal Theory: A science of safety. *Front Integr Neurosci.* 2022 May 10;16:871227. doi: 10.3389/fnint.2022.871227.
49. Hu JR, Abdullah A, Nanna MG, Soufer R. The Brain-heart axis: neuroinflammatory interactions in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Dec;25(12):1745-1758. doi: 10.1007/s11886-023-01990-8.
50. Brandt T, Huppert D. Brain beats heart: A cross-cultural reflection. *Brain.* 2021 Jul 28;144(6):1617-1620. doi: 10.1093/brain/awab080.
51. Coll MP, Hobson H, Bird G, Murphy J. Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Mar;122:190-200. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.012.
52. Lambiase PD, Garfinkel SN, Taggart P. Psychological stress, the central nervous system and arrhythmias. *QJM.* 2023 Dec 27;116(12):977-982. doi: 10.1093/qjmed/hcad144.
53. Fang S, Zhang W. Heart-Brain Axis: A narrative review of the interaction between depression and arrhythmia. *Biomedicine.* 2024 Aug 1;12(8):1719. doi: 10.3390/biomedicine12081719.
54. Engelen T, Solcà M, Tallon-Baudry C. Interoceptive rhythms in the brain. *Nat Neurosci.* 2023 Oct;26(10):1670-1684. doi: 10.1038/s41593-023-01425-1.
55. Lamotte G, Shouman K, Benarroch EE. Stress and central autonomic network. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102870. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102870.
56. Akil H, Nestler EJ. The neurobiology of stress: Vulnerability, resilience, and major depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023 Dec 5;120(49):e2312662120. doi: 10.1073/pnas.2312662120.
57. Sun Y, Lu Y, Saredy J, et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101696. doi: 10.1016/j.redox.2020.101696.
58. Forte G, Casagrande M. The intricate brain-heart connection: The relationship between heart rate variability and cognitive functioning. *Neuroscience.* 2025 Jan 26;565:369-376. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.12.004.
59. Sun S, Yu H, Yu R, Wang S. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex underlies processing of emotion ambiguity. *Transl Psychiatry.* 2023 Oct 28;13(1):334. doi: 10.1038/s41398-023-02625-w.
60. Olivieri F, Biscetti L, Pimpini L, Pelliccioni G, Sabbatinelli J, Giunta S. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammaging. *Ageing Res Rev.* 2024 Nov;101:102521. doi: 10.1016/j.arr.2024.102521.
61. Sobolewska-Nowak J, Wachowska K, Nowak A, et al. Exploring the heart-mind connection: unraveling the shared pathways between depression and cardiovascular diseases. *Biomedicine.* 2023 Jul 5;11(7):1903. doi: 10.3390/biomedicine11071903.
62. Westhoff-Bleck M, Lemke LH, Bleck JS, Bleck AC, Bauersachs J, Kahl KG. Depression associated with reduced heart rate variability predicts outcome in adult congenital heart disease. *J Clin Med.* 2021 Apr 7;10(8):1554. doi: 10.3390/jcm10081554.
63. Hadaya J, Dajani AH, Cha S, et al. Vagal nerve stimulation reduces ventricular arrhythmias and mitigates adverse neural cardiac remodeling post-myocardial infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2023 Jun 7;8(9):1100-1118. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.03.025.
64. Siepmann M, Weidner K, Petrowski K, Siepmann T. Heart rate variability: A measure of cardiovascular health and possible therapeutic target in dysautonomic mental and neurological disorders. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2022 Dec;47(4):273-287. doi: 10.1007/s10484-022-09572-0.
65. Tomasi J, Zai CC, Pouget JG, Tiwari AK, Kennedy JL. Heart rate variability: Evaluating a potential biomarker of anxiety disorders. *Psychophysiology.* 2024 Feb;61(2):e14481. doi: 10.1111/psyp.14481.
66. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Feb 9;9(1):30. doi: 10.1038/s41392-024-01738-y.
67. Karki P, Shahi PV, Sapkota KP, Bhandari R, Adhikari N, Shrestha B. Depressive symptoms and associated factors among persons

with physical disabilities in disability care homes of Kathmandu district, Nepal: A mixed method study. *PLOS Glob Public Health*. 2023 Jan 12;3(1):e0001461. doi: 10.1371/journal.pgph.0001461.

68. Watkins ER, Roberts H. Reflecting on rumination: consequences, causes, mechanisms and treatment of rumination. *Behav Res Ther*. 2020 Apr;127:103573. doi: 10.1016/j.brat.2020.103573.

69. Zareian B, Wilson J, LeMoult J. Cognitive control and ruminative responses to stress: understanding the different facets of cognitive control. *Front Psychol*. 2021 May 7;12:660062. doi: 10.3389/fpsyg.2021.660062.

70. Patel A, Daros AR, Irwin SH, et al. Associations between rumination, depression, and distress tolerance during CBT treatment for depression in a tertiary care setting. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:74–81. doi: 10.1016/j.jad.2023.06.063.

71. Hartmann R, Schmidt FM, Sander C, Hegerl U. Heart rate variability as indicator of clinical state in depression. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 17;9:735. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00735.

72. Ramesh A, Nayak T, Beestrum M, Quer G, Pandit JA. Heart rate variability in psychiatric disorders: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 Oct 20;19:2217–2239. doi: 10.2147/NDT.S429592.

73. Carnevali L, Thayer JF, Brosschot JF, Ottaviani C. Heart rate variability mediates the link between rumination and depressive symptoms: A longitudinal study. *Int J Psychophysiol*. 2018 Sep;131:131–138. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.11.002.

74. Dell'Acqua C, Dal Bo' E, Messerotti Benvenuti S, Palomba D. Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. *J. Affect. Disorders Rep*. 2020;1:100006. doi: 10.1016/j.jadr.2020.100006.

75. Solanki JD, Hirani CN, Vohra AS, Panjwani SJ, Senta VM, Rudani DK. A comparative cross-sectional study of cardiac autonomic status by five minute heart rate variability among type 2 diabetics, hypertensives and normotensive-nondiabetics. *Niger Med J*. 2023 Jul 2;64(3):373–381. doi: 10.60787/NMJ-64-3-204.

76. Ortiz-Guzmán JE, Mollà-Casanova S, Serra-Añó P, et al. Short-term heart rate variability in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023 Sep 19;12(18):6051. doi: 10.3390/jcm12186051.

77. Besson C, Baggish AL, Monteventi P, et al. Assessing the clinical reliability of short-term heart rate variability: insights from controlled dual-environment and dual-position measurements. *Sci Rep*. 2025;15:5611. doi: 10.1038/s41598-025-89892-3.

78. Azulay N, Olsen RB, Nielsen CS, et al. Reduced heart rate variability is related to the number of metabolic syndrome components and manifest diabetes in the sixth Tromsø study 2007–2008. *Sci Rep*. 2022 Jul 14;12(1):11998. doi: 10.1038/s41598-022-15824-0.

79. Castiglioni P, Faini A, Nys A, et al. Heart rate variability for the early detection of cardiac autonomic dysfunction in type 1 diabetes. *Front Physiol*. 2022 Jun 30;13:937701. doi: 10.3389/fphys.2022.937701.

80. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Aug 19;20(1):170. doi: 10.1186/s12933-021-01356-w.

81. Immanuel S, Teferra MN, Baumert M, Bidargaddi N. Heart rate variability for evaluating psychological stress changes in healthy adults: A scoping review. *Neuropsychobiology*. 2023;82(4):187–202. doi: 10.1159/000530376.

82. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mіжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(1):58–67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.

83. Xu L, Zhai X, Shi D, Zhang Y. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. *Front Psychiatry*. 2024 Feb 9;15:1328048. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1328048.

84. Hadad R, Akobe SF, Weber P, et al. Parasympathetic tonus in type 2 diabetes and pre-diabetes and its clinical implications. *Sci Rep*. 2022;12:18020. doi: 10.1038/s41598-022-22675-2.

85. Yugar LBT, Yugar-Toledo JC, Dinamarco N, et al. The role of heart rate variability (HRV) in different hypertensive syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 19;13(4):785. doi: 10.3390/diagnostics13040785.

86. Geraldles V, Laranjo S, Nunes C, Rocha I. Central autonomic network regions and hypertension: unveiling sympathetic activation and genetic therapeutic perspectives. *Biology (Basel)*. 2023 Aug 21;12(8):1153. doi: 10.3390/biology12081153.

87. Leo DG, Ozdemir H, Lane DA, Lip GYH, Keller SS, Proietti R. At the heart of the matter: how mental stress and negative emotions affect atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jun 20;10:1171647. doi: 10.3389/fcvm.2023.1171647.

88. Xavier A, Noble S, Joseph J, Ghosh A, Issac TG. Heart rate and its variability from short-term ECG recordings as potential biomarkers for detecting mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2024 Jan–Dec;39:15333175241309527. doi: 10.1177/15333175241309527.

89. Jin H, Li M, Jeong E, Castro-Martinez F, Zuker CS. A body-brain circuit that regulates body inflammatory responses. *Nature*. 2024 Jun;630(8017):695–703. doi: 10.1038/s41586-024-07469-y.

90. Beurel E, Tups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*. 2020 Jul 22;107(2):234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

91. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia*. 2023 Dec;28(4):377–392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.

92. Petruso F, Giff AE, Milano BA, De Rossi MM, Saccaro LF. Inflammation and emotion regulation: a narrative review of evidence and mechanisms in emotion dysregulation disorders. *Neuronal Signal*. 2023 Nov 15;7(4):NS20220077. doi: 10.1042/NS20220077.

93. Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA, et al. Defective inflammatory pathways in never-treated depressed patients are associated with poor treatment response. *Neuron*. 2018 Sep 5;99(5):914–924.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.001.

94. Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Mol Psychiatry*. 2020 May;25(5):1130–1140. doi: 10.1038/s41380-019-0501-6.

95. Zhang Y, Mei H, Xiao H, et al. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and perinatal depressive symptoms among Chinese women. *J Psychosom Res*. 2023 Mar;166:111101. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111101.

96. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinnoi Patologii*. 2024 Mar 14;81(1):77–83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.

97. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, 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.

98. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 28;14:1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239.

99. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB, Serhiyenko LM. 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;6:4515. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
100. Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheri Y, El-Yazbi AF. Cardiac autonomic neuropathy: A progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 27;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005.
101. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
102. Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 May 15;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8.
103. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4;9(1):53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
104. Sudo SZ, Montagnoli TL, Rocha BS, Santos AD, de Sá MPL, Zapata-Sudo G. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: Impact on heart function and prognosis. *Biomedicines*. 2022 Dec 15;10(12):3258. doi: 10.3390/biomedicines10123258.
105. 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-2022-0031.
106. Hansen CS, Vistisen D, Jørgensen ME, et al. Adiponectin, biomarkers of inflammation and changes in cardiac autonomic function: Whitehall II study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Dec 1;16(1):153. doi: 10.1186/s12933-017-0634-3.
107. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest*. 2018;128:1238-1246. doi: 10.1172/JCI95148.
108. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. 2021;1:598-615. doi: 10.1038/s43587-021-00082-y.
109. Serrano-López J, Martín-Antonio B. Inflammaging, an imbalanced immune response that needs to be restored for cancer prevention and treatment in the elderly. *Cells*. 2021;10:2562. doi: 10.3390/cells10102562.
110. Matakchione G, Perugini J, Di Mercurio E, et al. Senescent macrophages in the human adipose tissue as a source of inflammaging. *Geroscience*. 2022;44:1941-1960. doi: 10.1007/s11357-022-00536-0.
111. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019 Aug;80:219-226. doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.009.
112. Li G, Zhang L, Liu M. Meta-analysis on inflammation and autonomic nervous system of coronary heart disease combined with depression. *BMJ Open*. 2024 Mar 7;14(3):e079980. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079980.
113. Singh S, Singh Sh, Shukla N, Shukla A. Association of heart rate variability and C-reactive protein in patients with depression. *J Family Med Prim Care*. 2024 Jan;13(1):191-198. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1020_23.
114. Al-Rashed F, Sindhu S, Al Madhoun A, et al. Elevated resting heart rate as a predictor of inflammation and cardiovascular risk in healthy obese individuals. *Sci Rep*. 2021 Jul 6;11(1):13883. doi: 10.1038/s41598-021-93449-5.
115. Qian Z, Yang H, Li H, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway attenuates the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through modulating macrophage functions. *Biomedicines*. 2021 Sep 3;9(9):1150. doi: 10.3390/biomedicines9091150.
116. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jun 15;877:173090. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
117. Giuliani A, Giudetti AM, Vergara D, et al. Senescent endothelial cells sustain their senescence-associated secretory phenotype (SASP) through enhanced fatty acid oxidation. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Nov 2;12(11):1956. doi: 10.3390/antiox12111956.
118. Schiweck C, Sausmekat S, Zhao T, Jacobsen L, Reif A, Edwin Thanarajah S. No consistent evidence for the anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in humans: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2024 Feb;116:237-258. doi: 10.1016/j.bbi.2023.12.008.
119. Sharan P, Vellapandian C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: Unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression. *Cureus*. 2024 Aug 23;16(8):e67595. doi: 10.7759/cureus.67595.
120. Lian L, Zhang Y, Liu L, et al. Neuroinflammation in ischemic stroke: focus on microRNA-mediated polarization of microglia. *Front Mol Neurosci*. 2021;13:612439. doi: 10.3389/fnmol.2020.612439.
121. Barthel MC, Fricke K, Muehlhan M, Vogel S, Alexander N. Habituation of the biological response to repeated psychosocial stress: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2025 Feb;169:105996. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105996.
122. Ge F, Yuan M, Li Y, Zhang W. Posttraumatic stress disorder and alterations in resting heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig*. 2020 Jan;17(1):9-20. doi: 10.30773/pi.2019.0112.
123. Li B, Guo S, Xu H, et al. Abnormal circadian rhythm of heart rate variability and their association with symptoms in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2024 Oct 1;362:14-23. doi: 10.1016/j.jad.2024.06.102.
124. Im B, Keum J, Kim T, Lee K-i, Koo K-i. Utilizing real-time heart rate variability during psychological intervention program for complex post-traumatic stress disorder: A case study. *Appl Sci*. 2024;14(1):4. doi: 10.3390/app14010004.
125. Lee Y, Walsh RJ, Fong MWM, Sykora M, Doering MM, Wong AWK. Heart rate variability as a biomarker of functional outcomes in persons with acquired brain injury: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Dec;131:737-754. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.004.
126. Qiu Q, Song W, Zhou X, et al. Heart rate variability is associated with cerebral small vessel disease in patients with diabetes. *Front Neurol*. 2022 Nov 10;13:989064. doi: 10.3389/fneur.2022.989064.
127. Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, Amil FA, Po SS, Dasari TW. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. *Geroscience*. 2022 Dec;44(6):2655-2670. doi: 10.1007/s11357-022-00616-1.
128. Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 9;24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.
129. Zhao M, Guan L, Wang Y. The association of autonomic nervous system function with ischemic stroke, and treatment strategies. *Front Neurol*. 2020 Jan 22;10:1411. doi: 10.3389/fneur.2019.01411.

Отримано/Received 04.03.2025

Рецензовано/Revised 07.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2025 ■

Information about author

Victoria A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

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

Information about funding. The article was prepared as part of the scholarship work of the Verkhovna Rada of Ukraine.

V.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Diabetic distress, low-grade chronic inflammation,
and cardiac autonomic neuropathy in internally displaced people
(literature review and own observations)**

Abstract. Background. Internally displaced people (IDP) demonstrate an increased susceptibility to cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Negative psycho-traumatic experiences can lead to the development of emotional disorders, which further contribute to the onset of diabetic distress (DD). Psychosocial risk factors for DD are largely associated with the risk of developing cardiac autonomic neuropathy (CAN) and, thus, adverse cardiovascular events. The Type 2 Diabetes Distress Assessment System (T2-DDAS) is the only specialized tool for assessing DD. The purpose: using the Ukrainian version of the T2-DDAS validated by us to assess the level of DD among IDP. **Materials and methods.** Development and application of a validated Ukrainian-language version of the Composite Autonomic Symptom Score 31 demonstrated that this is an acceptable tool for identifying patients with subclinical CAN. **Results.** Analysis of the results of short-term heart rate variability (HRV) shows that IDP with T2DM have a more significant suppression of parasympathetic nervous system (PSNS) activity and an increase in sympathetic nervous system (SNS) activity. This may

indicate adaptive reactions that occurred against the background of stressful situations. In addition, HRV changes typical of states of intense neuro-emotional stress were recorded, which may suggest prolonged activation of the SNS. The changes detected indicate an early disturbance of the PSNS, which is one of the first signs of CAN in T2DM. Psychological stress can activate the SNS, which in turn contributes to the development of low-grade chronic inflammation. We have found that IDP with T2DM and subclinical CAN had the most pronounced insulin resistance. In addition, there was a significant increase in the level of high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor α , as well as the tumor necrosis factor α /interleukin 10 ratio in the blood. **Conclusions.** Thus, the measurement of short-term HRV in combination with the determination of proinflammatory marker levels provides an opportunity to more accurately assess the risk of developing CAN in patients with T2DM.

Keywords: internally displaced people; type 2 diabetes mellitus; diabetic distress; cardiac autonomic neuropathy; short-term heart rate variability; low-grade chronic inflammation; review

The level of vasoactive intestinal polypeptide in patients with hypothyroidism and impaired intestinal function, and its association with markers of visceral hypersensitivity

Abstract. Background. Hypothyroidism is frequently accompanied by gastrointestinal motility disorders, including both constipation and, less commonly, diarrhea. The mechanisms linking thyroid dysfunction with intestinal symptoms remain complex and incompletely understood. Vasoactive intestinal peptide (VIP), a neuropeptide involved in neuromuscular and immunological regulation within the gastrointestinal tract, has been proposed as a potential mediator in these interactions. This study aimed to evaluate serum VIP levels in patients with hypothyroidism and altered bowel habits, and to determine its association with thyroid hormone concentrations and visceral sensitivity. **Materials and methods.** The study included 62 patients with hypothyroidism (40 with constipation, 22 with diarrhea) and 36 individuals with irritable bowel syndrome without thyroid disease. Thyroid hormone levels (thyroid-stimulating hormone, fT_3 , fT_4) were assessed using immunoassays. Serum VIP was measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Visceral sensitivity was evaluated using the validated VSI. Statistical analysis included correlation assessments and group comparisons using appropriate parametric and nonparametric tests. **Results.** VIP levels varied significantly by bowel habit: they were reduced in hypothyroid patients with constipation (47.94 ± 10.48 pg/mL) and elevated in those with diarrhea (150.00 ± 33.25 pg/mL). In contrast, VIP levels in irritable bowel syndrome patients were moderately increased. A significant positive correlation was observed between thyroid-stimulating hormone and VIP levels, particularly in patients with diarrhea ($r = 0.4692$, $p = 0.0276$). VSI were markedly higher in all symptomatic groups, with the greatest elevations observed in hypothyroid patients, indicating enhanced visceral sensitivity. These changes were significantly greater than in healthy controls. **Conclusions.** The findings suggest a distinct pattern of VIP regulation in hypothyroidism, depending on bowel dysfunction phenotype. Vasoactive intestinal peptide appears to be involved in both intestinal motility and visceral perception, potentially linking thyroid dysfunction with gastrointestinal symptoms. VIP may serve as a biomarker and therapeutic target in thyroid-gut axis disorders.

Keywords: hypothyroidism; vasoactive intestinal peptide; irritable bowel syndrome; visceral hypersensitivity; intestinal motility disorders; thyroid hormones

Introduction

According to R. Ghanbari et al. [1], the prevalence of hypothyroidism and constipation is 5.1 and 4.4 %, respectively. The coexistence of these conditions is more frequently observed in women, with 36.4 % of cases occurring between the ages of 20 and 39. Constipation is often associated with undiagnosed subclinical hypothyroidism [2], and in some cases, constipation may remain the only symptom for an extended period [3]. The primary cause of constipation in hypothyroidism is decreased intestinal motility, where the muscular fibers of

the intestine contract too infrequently or insufficiently, resulting in delayed transit of intestinal contents [4, 5].

As hypothyroidism is a common endocrine disorder worldwide, affecting approximately 1–6 % of individuals under the age of 60 and occurring five times more frequently in women, the likelihood of constipation in this population is expected to be higher [6]. According to the findings of A. Garmendia Madariaga et al. [7], hypothyroidism affects 4.6 % of the population, with overt hypothyroidism accounting for 0.3 and subclinical hypothyroidism for 4.3 %.

In recent years, studies have also emerged investigating the association between thyroid dysfunction, particularly subclinical hypothyroidism, and irritable bowel syndrome (IBS) [8]. For instance, constipation-predominant IBS was diagnosed in 27.8 % of patients with hypothyroidism, while diarrhea-predominant IBS was observed in 9 %. Another study explored the relationship between Hashimoto's thyroiditis and IBS in women, revealing that the titer of thyroid antibodies was significantly higher in patients with Hashimoto's thyroiditis accompanied by IBS symptoms compared to those without gastrointestinal manifestations [9].

The small and large intestines are target organs for thyroid hormones due to the expression of thyroid hormone nuclear receptors $\alpha 1$ (TR $\alpha 1$) on intestinal epithelial cells. These hormones are partially metabolized through sulfation and glucuronidation, forming conjugated iodothyronines [10]. Additionally, according to various authors, the gut microbiota plays a crucial role in the peripheral metabolism of thyroid hormones by producing and secreting enzymes with deconjugating activity, namely β -glucuronidase and sulfatase, which enable thyroid hormones to re-enter the enterohepatic circulation. Thyroxine can also directly influence muscle cell receptors, affecting gastrointestinal motility by altering postprandial and basal electrical rhythms, particularly under hypothyroidism conditions. Consequently, any segment of the gastrointestinal tract may be affected by thyroid disorders, while typical clinical manifestations can be absent, borderline, or masked by comorbid conditions [11]. Moreover, in hypothyroidism, glycosaminoglycans accumulate in the intestine's interstitial tissue and smooth muscles, delaying intestinal transit. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis is significantly influenced by the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, which regulates visceral sensation and intestinal motility. Infiltration of the intestinal wall further leads to a combination of hormonal receptor sensitivity alterations and neuromuscular dysfunction, resulting in reduced peristalsis that clinically presents as constipation [12, 13]. Thyroid hormone deficiencies also contribute to the suppression of basic electrical rhythms [14]. However, the authors suggest that since patients with constipation and/or irritable bowel syndrome may exhibit altered visceral sensitivity, it is challenging to attribute gastrointestinal dysfunction solely to dysregulation of thyroid signaling.

Studies by P. Konrad et al. [15], W. Jiang et al. [16], and M. Ruscio et al. [17] have demonstrated that reduced thyroid function may contribute to the development of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), increased intestinal permeability, altered visceral sensitivity, and autoimmune thyroiditis. Although constipation remains the most common gastrointestinal complaint in hypothyroidism, hypomotility of the small and large intestines promotes bacterial overgrowth in the small intestine. When bacterial counts exceed 10^6 colony-forming units (CFU)/mL in small intestinal aspirate, SIBO is diagnosed, and diarrhea may occur as a result [11].

Recent studies have also highlighted the critical role of vasoactive intestinal peptide (VIP) in regulating colonic motility. Among its physiological effects are the regulation of development, growth, and functional control of neurons, epithelial cells, and endocrine cells, which in turn influence intestinal motility, immune responses, ion and nutrient se-

cretion, absorption, glycemic regulation, carcinogenesis, and circadian rhythms [18, 19]. According to the classification by A. Parikh and C. Thevenin [20], VIP is considered a neuro-endocrine hormone secreted by postganglionic non-cholinergic neurons of the enteric nervous system. Additional mechanisms contributing to diarrhea in hypothyroidism are intestinal barrier disruption and increased intestinal permeability. These changes allow antigens to cross the barrier, activate the immune system, cross-react with extraintestinal tissues, alter the gut microbiota composition, and reduce the bioavailability of essential trace elements (such as iodine, iron, and copper) that are critical for thyroid hormone synthesis, as well as selenium and zinc, which are required for the conversion of T_4 to T_3 [21].

Although VIP receptors (VPAC1, VPAC2) are predominantly expressed in the smooth muscle and vasculature of the gastrointestinal tract, VPAC2 receptors are also present in the follicular and neural structures of the thyroid gland [22]. Experimental studies have demonstrated a high degree of co-localization between VIP and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in intrathyroidal nerve fibers and the cell bodies of the thyroid ganglia. VIP has also been shown to increase thyroid blood flow, partially contributing to its regulation [23]. Moreover, VIP is a neuropeptide with potent immunomodulatory properties, and its decreased serum levels have been associated with various inflammatory and autoimmune disorders. However, its exact role in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases remains unclear [24]. Studies cited above have demonstrated a reduction in serum VIP levels in patients with Graves' disease, while no such change was observed in patients with Hashimoto's thyroiditis. VIP levels positively correlated with thyroid hormone concentrations, and in Graves' disease, impaired VIP signaling affecting thyroid function was observed, which the authors suggest may be related to VPAC1 receptor dysfunction.

The aim of the study was to investigate the nature of changes in serum vasoactive intestinal peptide levels in patients with hypothyroidism and to examine their association with thyroid hormone concentrations and indicators of visceral hypersensitivity.

Materials and methods

All patients enrolled in the study provided written informed consent. The study was conducted by the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki of the World Health Organization, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, and was approved by the Bioethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 20 dated December 15, 2020).

Inclusion criteria for the study were confirmed hypothyroidism and irritable bowel syndrome with either constipation or diarrhea, based on the assessment of hormonal profile (TSH, T_3 , T_4) and according to the Rome IV criteria. Patients with comorbid diabetes mellitus, neurological disorders (including Parkinson's disease, stroke, inflammatory diseases of the nervous system), or pathology of the anal region and rectum were excluded from the study.

We examined 62 patients with hypothyroidism, of whom 40 were diagnosed with constipation and 22 with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) accompanied by diar-

rhea. Additionally, 36 patients with irritable bowel syndrome (IBS), diagnosed according to the Rome IV criteria, were examined — 22 with the constipation-predominant subtype and 14 with the diarrhea-predominant subtype.

Patients with hypothyroidism were predominantly of working age and were distributed by age groups as follows: 14.5 % were aged 20–30, 33.9 % were 30–40 years, 33.8 % were 40–50 years, and 17.8 % were 50–60 years. Among patients with irritable bowel syndrome, 38.8 % were aged 20–30, 41.7 % were 30–40, and 19.4 % were 40–50, with a mean age of 32.6 ± 0.6 years ($p < 0.01$). All participants underwent measurement of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free triiodothyronine (fT_3) levels using immunochemiluminescent assay and free thyroxine (fT_4) levels using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum levels of vasoactive intestinal peptide (VIP) were determined using ELISA with Human VIP ELISA Kit, Elabscience (USA), and were expressed in pg/mL. Visceral sensitivity was assessed using the visceral sensitivity index (VSI) [25], which has demonstrated reliability as well as good content, convergent, divergent, and predictive validity. The reliability of the VSI was confirmed through Cronbach's alpha testing, as well as construct and discriminant validity assessments [26, 27]. The VSI is a unidimensional, 15-item scale that measures gastrointestinal-specific anxiety. Items are rated on a Likert scale from 0 to 5 points.

Statistical analysis of the results was performed using the STATISTICA software package for Windows 10 (StatSoft Inc., No. AGFR205F354521FA-5) and the statistical functions of Microsoft Excel. Both parametric and non-parametric methods were used for data evaluation. Categorical data were analyzed using Pearson's chi-square test (χ^2) with Yates' correction for small sample sizes. The strength of correlation between quantitative variables (r) was determined using Spearman's method. Data are presented as the mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm m$). Correlations between parameters were also analyzed using Pearson's correlation coefficient. Differences were considered statistically significant at a p -value < 0.05 .

Results

Symptom clustering analysis in patients with hypothyroidism demonstrated a high prevalence of cold intolerance, brittle nails, hair loss, and memory impairment, irrespective of bowel habit subtype. Drowsiness was more frequently reported among patients with constipation (70.8 %) compared to those with diarrhea (58.8 %). Similarly, general weakness was observed in 95.8 % of patients with constipation and 82.4 % with diarrhea. In contrast, hypothyroid patients with diarrhea exhibited a higher prevalence of abdominal bloating (+41.1 %), sluggishness (+14.9 %), and reduced exercise tolerance (+7.4 %) compared to those with constipation. Among patients with irritable bowel syndrome (IBS), hypothyroidism-related symptoms such as cold intolerance, nail brittleness, hair loss, and cognitive impairment were not reported. However, abdominal bloating (46.8 %), drowsiness (34.4 %), and reduced physical endurance (28.1 %) were common, with no statistically significant difference between constipation- and diarrhea-pre-

dominant IBS subtypes. Notably, specific features of hypothyroid-related constipation included a greater need for high-dose laxatives (91.7 vs. 38.9 % in IBS-constipation), frequent straining during defecation (80.5 vs. 36.1 %), and a significantly higher incidence of iron deficiency anemia (46.3 vs. 5.5 %).

In cases of hypothyroidism with diarrhea symptoms and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, no significant differences in clinical manifestations were observed.

The level of TSH in patients with hypothyroidism and constipation was 5.79 ± 1.30 μ IU/mL, compared to 2.91 ± 0.57 μ IU/mL in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C). In patients with hypothyroidism and diarrhea, TSH levels averaged 5.47 ± 1.26 μ IU/mL, whereas in those with diarrhea-predominant IBS (IBS-D), the TSH level was 2.18 ± 0.72 μ IU/mL. Serum concentrations of T_3 and T_4 in patients with hypothyroidism and constipation were 1.92 ± 0.23 nmol/L and 0.66 ± 0.11 ng/dL, respectively. In the IBS-C group, T_3 and T_4 levels were 2.82 ± 0.09 nmol/L and 1.18 ± 0.18 ng/dL, respectively. Among patients with hypothyroidism and diarrhea, T_3 and T_4 concentrations were 1.92 ± 0.35 nmol/L and 0.81 ± 0.23 ng/dL, while in IBS-D patients, the corresponding values were 2.99 ± 0.44 nmol/L and 1.15 ± 0.33 ng/dL.

The concentration of VIP in the serum of patients with hypothyroidism and constipation was 47.94 ± 10.48 pg/mL ($p < 0.05$), significantly lower than in healthy individuals (94.62 ± 22.44 pg/mL). In patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) without thyroid dysfunction, VIP levels were 67.87 ± 1.92 pg/mL ($p > 0.05$). In cases of combined hypothyroidism and diarrhea and diarrhea-predominant IBS (IBS-D), serum VIP concentrations were 150.00 ± 33.25 pg/mL and 100.56 ± 5.49 pg/mL, respectively.

We analyzed the relationship between TSH levels and VIP concentrations in patients with hypothyroidism and constipation. A weak but statistically significant positive correlation was found ($r = 0.3322$, $p = 0.0362$), suggesting a potential role of VIP in regulating the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (Fig. 1).

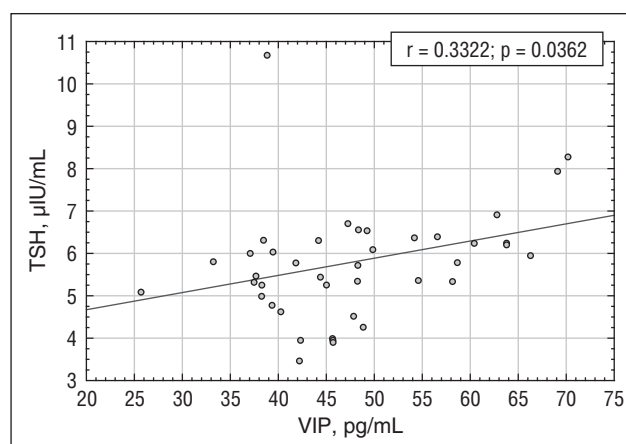


Figure 1. Scatter plot illustrating the correlation between thyroid-stimulating hormone and vasoactive intestinal peptide levels in patients with hypothyroidism and constipation

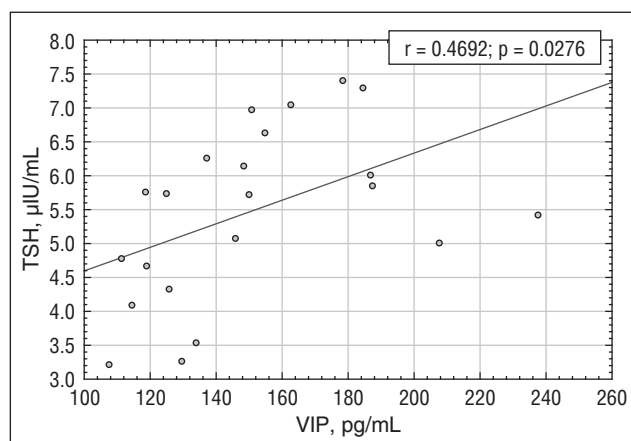


Figure 2. Correlation between thyroid-stimulating hormone and vasoactive intestinal peptide levels in patients with hypothyroidism and diarrhea

This correlation was more pronounced in patients with hypothyroidism and diarrhea ($r = 0.4692$, $p = 0.0276$), further supporting the interaction between vasoactive intestinal peptide (VIP) and the hypothalamic-pituitary axis (Fig. 2).

The visceral sensitivity index in patients with hypothyroidism and constipation was 68.08 ± 9.81 points. In the healthy control group, the VSI was significantly lower at 16.66 ± 1.37 points, while in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) without comorbid conditions, it was 31.18 ± 4.02 points. In patients with hypothyroidism and diarrhea, the VSI was also elevated, reaching 67.82 ± 8.80 points, whereas in patients with diarrhea-predominant IBS (IBS-D) without thyroid dysfunction, the index was 48.14 ± 7.11 points.

Discussion

As S. Nakane et al. [28] noted, the human intestine contains an enteric nervous system that includes primary efferent, motor, secretomotor, and vasomotor neurons. These neurons are interconnected through synaptic connections, forming parallel reflex arcs [29]. Specifically, inhibitory neurons secrete VIP and nitric oxide, which exert additional secretory and vasomotor effects [30]. In patients with constipation associated with comorbidities, a reduction in the number of neurons in the submucosal layer of the colon known to contain VIP has been observed, along with a significant decrease in VIP expression in submucosal neurons. These mechanisms are likely involved in the pathogenesis of constipation [31].

Our findings of reduced serum VIP concentrations in patients with hypothyroidism and constipation are consistent with these earlier observations. Moreover, hypothyroidism may alter VIP expression in parvocellular and magnocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus, as well as in smooth muscle tissues of experimental animals, leading to extracellular fluid retention, thirst, and increased blood pressure [32, 33]. The decreased levels of VIP identified in both hypothyroid patients with constipation and those with constipation-predominant irritable bowel syndrome are also consistent with the findings of A. Furgała et al. [34].

The elevated VIP serum concentration in patients with hypothyroidism and diarrhea supports the role of gut microbiota in modulating the endogenous metabolism of in-

testinal hormones. Disruption of the microbial composition contributes to impaired colonic barrier function and reduced absorption of essential minerals such as iodine, selenium, and iron [35]. Since the microbiota plays a pivotal role in the metabolism of nutrients and hormones, including both exogenous and endogenous iodothyronines, and in the homeostasis of the thyroid gland through micronutrient availability, excessive bacterial overgrowth and increased VIP levels may contribute to gastrointestinal, immunological, and metabolic disturbances, ultimately manifesting as diarrhea [36].

According to H. Zhao et al. [37], the gut microbiota composition differs between patients with Graves' disease and those with Hashimoto's thyroiditis, with *Actinobacteria* and *Propionibacteria* being most abundant in the former. Impaired micronutrient absorption and increased intestinal permeability during diarrhea may further involve the thyroid gland in the pathological process [17]. As noted by other authors [19], VIP-mediated modulation of colonic smooth muscle contractility may also be influenced by gut microbiota, reinforcing the interconnectedness of microbial, hormonal, and neuromuscular regulation in these conditions.

Small intestinal bacterial overgrowth and reduced thyroid hormone levels may contribute to impaired intestinal motility and altered visceral sensitivity. Therefore, all patients with thyroid dysfunction should be screened for SIBO [35]. Visceral hypersensitivity is recognized as a key pathophysiological mechanism in IBS, contributing to both pain and disordered peristalsis [38]. VIP may be involved at multiple stages of IBS pathogenesis [39]. In this context, the significantly elevated VSI detected in our study both in IBS patients and in those with hypothyroidism combined with either diarrhea or constipation supports this mechanism. The mean VSI in these groups was 4.1 times higher than in healthy controls, confirming the association between thyroid dysfunction, gut motility disturbances, and visceral sensitivity.

Thus, patients with hypothyroidism and impaired colonic function exhibit divergent changes in serum levels of VIP: a decrease in cases with constipation and a moderate increase in those with diarrhea. These alterations suggest that thyroid pathology may contribute to the underlying mechanisms, as evidenced by the less pronounced VIP fluctuations observed in patients with IBS with either constipation or diarrhea. Changes in VIP levels appear to influence the degree of visceral hypersensitivity.

Conclusions

The present study demonstrated that serum levels of vasoactive intestinal peptide in patients with hypothyroidism vary significantly depending on the type of intestinal motility disturbance: decreased levels were observed in cases with predominant constipation, while increased levels were detected in those with diarrhea. These alterations were accompanied by a significant elevation in the visceral sensitivity index, indicating a likely pathophysiological role of VIP in the development of functional gastrointestinal disorders associated with endocrine pathology.

A positive correlation between VIP and thyroid-stimulating hormone levels suggests the potential involvement of this neuropeptide in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. This association was particularly evident

in patients with coexisting diarrhea, possibly reflecting the influence of intestinal barrier dysfunction and microbiota alterations on endocrine regulation.

The findings support the consideration of VIP as a functional marker of enteral and thyroid regulation and as a promising target for further clinical and experimental research in the context of treatment strategies. Expansion of the study sample and inclusion of additional neuroendocrine markers such as thyrotropin-releasing hormone and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is recommended to deepen the understanding of the pathophysiological interactions within the thyroid-gut axis.

References

- Ghanbari R, Mojtahedi K, Joukar F, Maroufizadeh S, Hasanipour S, Naghipour M, et al. Association between hypothyroidism and constipation: A cross-sectional study from the PERSIAN Guilan cohort study. *Caspian J Health Res*. 2024;9(1):43-50. Available from: <http://cjhr.gums.ac.ir/article-1-350-en.html>.
- Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130-143. doi: 10.1159/000499751.
- Bennett WE Jr, Heuckeroth RO. Hypothyroidism is a rare cause of isolated constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):285-287. doi: 10.1097/MPG.0b013e318239714f.
- Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. doi: 10.1097/MD.00000000000010631.
- Giorda CB, Carnà P, Romeo F, Costa G, Tartaglino B, Gnani R. Prevalence, incidence and associated comorbidities of treated hypothyroidism: An update from a European population. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):533-542. doi: 10.1530/EJE-16-0559.
- Sirikul W, Sapbamrer R. Exposure to pesticides and the risk of hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023;23:1367. doi: 10.1186/s12889-023-16721-5.
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-931. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
- Khadka M, Kafle B, Sharma S, Khadga PK. Prevalence of thyroid dysfunction in irritable bowel syndrome. *J Univers Coll Med Sci*. 2018;4(2):1-5. doi: 10.3126/jucms.v4i2.19082.
- Yeşilova A, Bilge M, Gökden Y, Adaş M. Irritable bowel syndrome in women with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: Is there any relationship between thyroid autoimmunity and irritable bowel syndrome? *Cerrahpaşa Med J*. 2023;47(2):123-128. doi: 10.5152/cjm.2022.22054.
- Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwdorp M, van der Spek AH, Boelen A. A comprehensive review of thyroid hormone metabolism in the gut and its clinical implications. *Thyroid*. 2023;33(1):32-44. doi: 10.1089/thy.2022.0491.
- Xu GM, Hu MX, Li SY, Ran X, Zhang H, Ding XF. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: An old association. *Front Physiol*. 2024;15:1389113. doi: 10.3389/fphys.2024.1389113.
- Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;103(10):605-613.
- Kubiszewski K, Chapman RW, Piazza Y, Patel D, Neychev V. Hypothyroidism presenting as adynamic ileus mimicking a mechanical small bowel obstruction: A diagnostic and management dilemma. *Cureus*. 2023;15(12):e50799. doi: 10.7759/cureus.50799.
- Zeng W, Wang Y, Zhang L. Associations of thyroid hormones with chronic diarrhea and constipation in euthyroid individuals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1395743. doi: 10.3389/fen-2024.1395743.
- Konrad P, Chojnacki J, Kaczka A, Pawłowicz M, Rudnicki C, Chojnacki C. Thyroid dysfunction in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;44(259):15-18 (in Polish).
- Jiang W, Lu G, Gao D, Lv Z, Li D. The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:943408. doi: 10.3389/fendo.2022.943408.
- Ruscio M, Guard G, Piedrahita G, D'Adamo CR. The relationship between gastrointestinal health, micronutrient concentrations, and autoimmunity: a focus on the thyroid. *Nutrients*. 2022;14(17):3572. doi: 10.3390/nu14173572.
- Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: Focus on the gastrointestinal system. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1629. doi: 10.12688/f1000research.18039.1.
- Bai X, De Palma G, Boschetti E, Nishihara Y, Lu J, Shimbori C, et al. Vasoactive intestinal polypeptide plays a key role in the microbial-neuroimmune control of intestinal motility. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;17(3):383-398. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.11.012.
- Parikh A, Thevenin C. Physiology, gastrointestinal hormonal control. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 May 1*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555919>.
- Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-gut axis: how does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients*. 2020;12(6):1769. doi: 10.3390/nu12061769.
- Fahrenkrug J, Hannibal J. Localisation of the neuropeptide PACAP and its receptors in the rat parathyroid and thyroid glands. *Gen Comp Endocrinol*. 2011;171(1):105-113. doi: 10.1016/j.ygcen.2010.11.026.
- Huffman L, Hedge GA. Effects of vasoactive intestinal peptide on thyroid blood flow and circulating thyroid hormone levels in the rat. *Endocrinology*. 1986;118(2):550-557. doi: 10.1210/endo-118-2-550.
- Carrión M, Ramos-Leví AM, Seoane IV, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Castro D, et al. Vasoactive intestinal peptide axis is dysfunctional in patients with Graves' disease. *Sci Rep*. 2020;10:13018. doi: 10.1038/s41598-020-69989-7.
- Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, Naliboff BD. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:89-97. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
- Saigo T, Tayama J, Hamaguchi T, Nakaya N, Tomiie T, Bernick PJ, et al. Gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: Validation of the Japanese version of the Visceral Sensitivity Index for university students. *Biopsychosoc Med*. 2014;8(1):10. doi: 10.1186/1751-0759-8-10.
- Neverovskyi A, Shypulin V, Mikhnova N. Translation and validation of the Ukrainian version of the Visceral Sensitivity Index for patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol*. 2023;18(3):313-319. doi: 10.5114/pg.2023.131391.
- Nakane S, Mukaino A, Ihara E, Ogawa Y. Autoimmune gastrointestinal dysmotility: The interface between clinical immunology and neurogastroenterology. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;44(2):74-85. doi: 10.1080/25785826.2020.1797319.
- Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: The enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9):517-528. doi: 10.1038/nrgastro.2016.107.

30. Vanner SJ, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM, Shea-Donohue T, Verdu EF, Wood J, Grundy D. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*. 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.018.
31. Giancola F, Torresan F, Repossi R, Bianco F, Latorre R, Ioannou A, et al. Downregulation of neuronal vasoactive intestinal polypeptide in Parkinson's disease and chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(5):e12995. doi: 10.1111/nmo.12995.
32. Toni R, Mosca S, Ruggeri F, Valmori A, Orlandi G, Toni G, et al. Effect of hypothyroidism on vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive neurons in forebrain-neurohypophysial nuclei of the rat brain. *Brain Res*. 1995;682(1–2):101–115. doi: 10.1016/0006-8993(95)00340-v.
33. Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World Med Biol*. 2018;3:59–63. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
34. Furgala A, Ciesielczyk K, Przybylska-Feluś M, Jabłoński K, Gil K, Zwolińska-Wcisło M. Postprandial effect of gastrointestinal hormones and gastric activity in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2023;13(1):9420. doi: 10.1038/s41598-023-36445-1.
35. Calcaterra V, Mameli C, Rossi V, Magenes VC, Massini G, Perazzi C, et al. What we know about the relationship between autoimmune thyroid diseases and gut microbiota: A perspective on the role of probiotics on pediatric endocrinology. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022;74(6):650–671. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06873-2.
36. Gomes RGO. Major influences of the gut microbiota on thyroid metabolism: A concise systematic review. *Int J Nutrol*. 2023;16(2):1–6. doi: 10.54448/ijn23203.
37. Zhao H, Yuan L, Zhu D, Sun B, Du J, Wang J. Alterations and mechanism of gut microbiota in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Pol J Microbiol*. 2022;71(2):173–189. doi: 10.33073/pjm-2022-016.
38. Wolitzky-Taylor K, Craske MG, Labus JS, Mayer EA, Naliboff BD. Visceral sensitivity as a mediator of outcome in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther*. 2012;50(10):647–650. doi: 10.1016/j.brat.2012.05.010.
39. Han B. Correlation between gastrointestinal hormones and anxiety-depressive states in irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med*. 2013;6(3):715–720. doi: 10.3892/etm.2013.1211.

Received 31.03.2025

Revised 22.05.2025

Accepted 30.05.2025

Information about authors

Vasyl Mishchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General Practice — Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vmishchuk@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0428-3856>

Halyna Kozinchuk, Assistant, Department of General Practice — Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (97) 860-95-89; <https://orcid.org/0000-0001-5102-1854>

Oksana Venhrovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General Practice — Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ovenhrovych@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0009-9129-9709>

Uliana Shalamai, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General Practice — Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ushalamai@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7044-3585>

Tetiana Salzyzhyn, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye.M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tsalzyzhyn@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4206-622X>

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. V.H. Mishchuk — study concept and design, manuscript writing, final approval of the article; H.V. Kozinchuk — study concept, data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing; O.Z. Venhrovych — data collection, statistical analysis, manuscript editing; U.P. Shalamai — literature review, data collection, manuscript drafting; T.I. Salzyzhyn — data analysis and interpretation, manuscript editing.

Мишук В.Г., Козінчук Г.В., Венгрович О.З., Шаламай У.П., Салижін Т.І.

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

Рівень вазоактивного інтестинального поліпептиду у хворих на гіпотиреоз із порушенням функції кишечника та його зв'язок із показниками вісцеральної гіперчутливості

Резюме. Актуальність. Гіпотиреоз є поширеним ендокринним захворюванням, що супроводжується змінами моторики шлунково-кишкового тракту, зокрема у вигляді запорів або діареї. Вазоактивний інтестинальний пептид (VIP) регулює моторику, секрецію, імунну відповідь кишечника та бере участь у взаємодії між ентеральною й ендокринною системами. Водночас особливості змін концентрації VIP у пацієнтів із гіпотиреозом та функціональними порушеннями кишечника залишаються недостатньо вивченими. **Мета:** оцінити рівень VIP у пацієнтів із гіпотиреозом і порушенням моторики кишечника та проаналізувати його зв'язок із тиреоїдною функцією і вісцеральною гіперчутливістю. **Матеріали та методи.** Обстежено 62 особи з гіпотиреозом (40 із запорами, 22 — з діареєю) та 36 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника без тиреоїдної патології. Рівні тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину визначали імунохемілюмінесцентним методом, VIP — за допомогою імуноферментного аналізу. Вісцеральну гіперчутливість оцінювали за індексом VSI. Статистичний аналіз

проводили з використанням χ^2 -критерію та кореляційного аналізу Пірсона. **Результати.** При гіпотиреозі із запорами виявлено зниження рівня VIP ($47,94 \pm 10,48$ пг/мл), тоді як при діареї — підвищення ($150,00 \pm 33,25$ пг/мл). Подібні, але менш виражені зміни спостерігались у хворих на синдром подразненого кишечника. Індекс VSI був вірогідно підвищеним у всіх пацієнтів із патологією ($p < 0,05$). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями VIP і тиреотропного гормону, що був більш виражений при гіпотиреозі з діареєю ($r = 0,4692$, $p = 0,0276$). **Висновки.** Зміни рівня VIP залежать від типу порушення моторики при гіпотиреозі та супроводжуються підвищеною вісцеральною чутливістю. VIP розглядається як маркер функціонального стану осі «щитоподібна залоза — кишечник» та потребує вивчення як потенційна діагностична й патогенетична ланка.

Ключові слова: гіпотиреоз; вазоактивний інтестинальний пептид; синдром подразненого кишечника; вісцеральна гіперчутливість; порушення моторики кишечника; тиреоїдні гормони

Дунаєва І.П.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Предиктори змін біомаркерів у патогенезі кардіометаболічних фенотипів при поєднанні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та ожиріння

Резюме. Актуальність. Попри накопичення даних щодо діагностичного значення окремих біомаркерів, існує дефіцит досліджень, які б інтегрували мультифакторний аналіз змін їх рівнів із клінічною оцінкою лікування у пацієнтів із поєднаною артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та ожирінням. Особливо мало відомо про предиктори змін цих маркерів під впливом комбінованої фармакотерапії та про їхню взаємодію з гемодинамічними, метаболічними й ренальними параметрами. **Мета:** оцінити прогностичну роль змін рівнів біомаркерів катестатину, кардіотрофіну-1, β 2-мікроглобуліну, цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу, лептину та інсуліну у формуванні сприятливого кардіометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ожирінням, а також визначити клініко-функціональні предиктори їх динаміки на тлі цільової фармакотерапії. **Матеріали та методи.** Досліджено 250 пацієнтів, розподілених на чотири клінічні групи залежно від поєднання супутніх патологій. У межах роботи оцінювалися рівні катестатину, кардіотрофіну-1, β 2-мікроглобуліну, цистатину С, NGAL, NT-proBNP, лептину та інсуліну. **Результати.** Аналіз показав, що зміни рівнів цих біомаркерів мають тісний зв'язок із структурно-функціональними параметрами серця і нирок, вуглеводно-ліпідним обміном, індексом маси тіла, глікемічним контролем, а також залежать від лікування. Найбільш прогностично значущими виявилися CST, CTF-1, Cys C, NT-proBNP, β 2-M та лептин. Отримані дані дозволяють розглядати їх як предиктори ремоделювання міокарда, діастолічної дисфункції, порушення ренальної функції, гіпертрофії та дисліпідемії. **Висновки.** Дослідження підкреслює доцільність інтеграції біомаркерного моніторингу в рутинну практику стратифікації ризику та персоналізації терапевтичного підходу у пацієнтів з АГ, особливо в умовах метаболічної коморбідності.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; біомаркери; катестатин; кардіотрофіну-1; цистатин С; β 2-мікроглобулін; NT-proBNP; лептин; предиктори; ремоделювання

Вступ

Коморбідність артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та ожиріння є однією з найскладніших клінічних проблем сучасної медицини [1]. Ці три патологічні стани не лише мають спільні патофізіологічні ланки, але й потенціюють вплив один одного, формуючи високий кардіоренальний ризик, що істотно погіршує прогноз пацієнтів [2].

На сьогодні АГ, ЦД2 і ожиріння розглядаються як основа кардіоренометаболічного синдрому — мультифакторного патологічного комплексу, що супроводжу-

ється ендотеліальною дисфункцією, системним запаленням, активацією симпатичної нервової системи, оксидативним стресом і ремоделюванням серцево-судинної та порушенням ренальної функції [3, 4].

Хоча досягнення цільових рівнів артеріального тиску, глікемії та маси тіла є базовими критеріями ефективності лікування, вони не завжди корелюють з клінічним перебігом або зниженням ризику ускладнень [5]. У зв'язку з цим у фокусі сучасних досліджень перебуває пошук біомаркерів, які б дозволили глибше охарактеризувати фенотип пацієнта, передбачити ймовірність

сприятливого або несприятливого перебігу захворювання, а також адаптувати терапію відповідно до індивідуального патогенетичного профілю [6, 7].

Особливу увагу привертають такі маркери, як катестатин, кардіотрофін-1 (CTF-1), β 2-мікроглобулін (β 2-M), цистатин С (Cys C), ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), лептин та інсулін [8–10]. Вони відображають різні механізми патології — від нейрогуморальної регуляції та ендотеліальної функції до стану ренального кліренсу, запальної активності, гіпертрофії міокарда і чутливості до інсуліну [11–14].

Зміни цих біомаркерів у динаміці лікування можуть мати не лише діагностичну, але й прогностичну цінність, дозволяючи ідентифікувати формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу, тобто стану, за якого нормалізуються основні структурно-функціональні та метаболічні показники, знижується ризик серцево-судинних і ниркових подій та поліпшується загальний стан пацієнта [15, 16].

Однак, попри накопичення даних щодо діагностичного значення окремих біомаркерів, існує дефіцит досліджень, які б інтегрували мультифакторний аналіз змін їх рівнів із клінічною оцінкою лікування у пацієнтів із поєднаними АГ, ЦД2 та ожирінням. Особливо мало відомо про предиктори змін цих маркерів під впливом комбінованої фармакотерапії та про їхню взаємодію з гемодинамічними, метаболічними й ренальними параметрами [17, 18].

У цьому контексті актуальним є дослідження ролі змін вищезазначених біомаркерів у патогенезі та формуванні клінічного прогнозу у пацієнтів із комплексною кардіометаболічною патологією, що дозволить оптимізувати індивідуальні стратегії ведення пацієнтів та підвищити ефективність профілактики ускладнень.

Мета дослідження: оцінити прогностичну роль змін рівнів біомаркерів катестатину, кардіотрофіну-1, β 2-мікроглобуліну, цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу, лептину та інсуліну у формуванні сприятливого кардіометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ожирінням, а також визначити клініко-функціональні предиктори їх динаміки на тлі цільової фармакотерапії.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось відповідно до етичних принципів і правових норм, визначених статутом Української асоціації з біоетики, а також згідно з міжнародними стандартами GCP (1992) та GLP (2002). Було дотримано вимог Гельсінської декларації щодо захисту прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Роботу було погоджено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 9 від 15.09.2024 р.).

У цьому дослідженні взяли участь 250 пацієнтів з АГ середнім віком $55,26 \pm 8,00$ року, яких було розподілено на чотири клінічні групи відповідно до супутньої патології. Перша група включала 49 хворих із ізольованою АГ (23 чоловіки та 26 жінок), середній вік яких стано-

вив $54,36 \pm 8,17$ року, до другої групи увійшли 62 пацієнти з АГ у поєднанні з ожирінням (35 чоловіків та 27 жінок), середній вік — $53,52 \pm 9,24$ року, третя група включала 77 осіб із АГ та ЦД2 (36 чоловіків і 41 жінка) середнім віком $56,26 \pm 7,48$ року, четверта група об'єднувала 62 пацієнти з комбінацією АГ, ЦД2 та ожиріння, серед яких було 23 чоловіки та 39 жінок, середній вік — $56,50 \pm 6,83$ року. Контрольну групу становили 20 осіб без верифікованої кардіометаболічної патології.

Критерії виключення: пацієнти з гострими інфекційними або аутоімунними захворюваннями, онкопатологією, хронічною хворобою нирок ≥ 3 б стадії (ШКФ < 35 мл/хв/1,73 м²), симптоматичною гіпертензією, тяжким перебігом ЦД2, ЦД1, вагітністю, залежностями, COVID-19 чи іншими гострими запальними станами.

Усім учасникам дослідження проводили комплексну лабораторно-інструментальну оцінку. Біохімічний аналіз включав визначення компонентів ліпідного профілю: загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ). Оцінку функціонального стану нирок здійснювали шляхом вимірювання рівнів креатиніну, сечовини та розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) загальноприйнятими методами. Для характеристики вуглеводного обміну визначали концентрації інсуліну та глікованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Методом ІФА також досліджували рівні CST, CTF-1, β 2-M, CysC, NGAL, NT-proBNP, 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), лептину, інсуліну із застосуванням комерційних наборів згідно з інструкціями виробників.

Ультразвукове дослідження серця виконували на апараті Ultima PA (Radmir, Україна) з використанням секторного фазованого датчика (2–3 МГц) відповідно до протоколів Американського товариства ехокардіографії. Вимірювали розміри порожнини серця (аорта, ліве та праве передсердя, правий шлуночок), кінцево-діастолічний (КДР ЛШ) і кінцево-систолічний (КСР ЛШ) розміри лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда, нормований на площу тіла (ІММЛШ1, ІММЛШ2), відносну товщину стінок (ВТС ЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), а також параметри діастолічної функції — VE, VA, VE/VA і IVRT.

Усі пацієнти отримували комплексне лікування з включенням статинів, а саме розувастатину 10–20 мг/добу для контролю ліпідного обміну, антигіпертензивну терапію: при ізольованій АГ та при АГ з ожирінням — периндоприл 2–8 мг/добу; при АГ з ЦД2 — периндоприл 8 мг у комбінації з індапамідом 2,5 мг або амлодипіном 5 мг; при поєднанні АГ, ЦД2 та ожиріння призначалася потрібна терапія (периндоприл 8 мг, амлодипін 5–10 мг, індапамід 2,5 мг). Пацієнтам з ожирінням додатково призначали ліраглутид у стартовій дозі 0,6 мг/добу з подальшим титруванням для досягнення цільового індексу маси тіла (ІМТ). Особи з супутнім ЦД2 отримували дапагліфлозін 10 мг/добу та ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу.

Формування сприятливого фенотипу встановлювали при $HbA1c \leq 7,0\%$, ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л та ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м².

Статистичну обробку виконували з використанням ANOVA (аналіз варіації) для перевірки рівності дисперсій та t-критерію Стьюдента для порівняння середніх значень. Показники подавали як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для вивчення взаємозв'язків застосовували мультифакторний регресійний аналіз, обчислювали відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (CI). Значущість вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Результати проведеного мультиваріативного логістичного аналізу у пацієнтів з ізолюваним перебігом АГ свідчать про наявність вірогідних зв'язків між підвищенням рівнів окремих біомаркерів і структурно-функціональними показниками серця (табл. 1).

Так, збільшення рівня CST асоціювалося з поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка, що проявлялося зниженням індексу VE/VA ($\beta = -22,86271$; $p = 0,0062$), а також зі збільшенням VE ($\beta = 0,48855$; ВШ = 1,6300; 95% ДІ: 1,1510–2,3083; $p = 0,0059$; AUC = 0,845). Окрім цього, виявлено зменшення вираженості гіпертрофії міокарда, зокрема ТЗСЛШ ($\beta = -45,29483$; $p = 0,0156$) та ІММЛШ2 ($\beta = -0,14383$; $p = 0,0126$). Отримані результати дозволяють розглядати CST як чутливий біомаркер позитивного ремоделювання міокарда в умовах ізолюваного перебігу АГ. Оцінка рівня CTF-1 показала, що його підвищення вірогідно корелює зі збільшенням діаметра аорти ($\beta = 5,83143$; ВШ = 340,8456; 95% ДІ: 3,0072–38632,6942; $p = 0,0157$), а також зі зростанням показника VA ($\beta = 0,14301$; ВШ = 1,1537; 95% ДІ: 1,0218–1,3027; $p = 0,0210$). Водночас виявлено зниження КСР ЛШ ($\beta = -4,63991$, ВШ = 0,0097; $p = 0,0021$; AUC = 0,830), що також свідчить про зворотний процес ремоделювання.

У пацієнтів з АГ у поєднанні з ожирінням підвищення рівня CST асоціювалося з гіпертрофією міжшлу-

ночкової перетинки (ТМШП; $\beta = 10,23$; $p = 0,0332$) та ЗХ ($\beta = 0,79$; $p = 0,0073$), що свідчить про його зв'язок із метаболічними змінами (табл. 2). NGAL мав вірогідні зв'язки з ХС ЛПНЩ ($\beta = 2,22$; $p = 0,0135$), ТГ ($\beta = 2,75$; $p = 0,0038$) і зниженим ІММЛШ2 ($\beta = -0,18$; $p = 0,0026$), підтверджуючи його роль у ранньому ураженні органів-мішеней. Підвищення NT-proBNP асоціювалося з VA ($\beta = 0,58$; $p = 0,0306$), зменшенням діаметра аорти ($\beta = -21,9$; $p = 0,0185$) та ВТС ЛШ ($\beta = -63,99$; $p = 0,0373$), що вказує на ознаки перевантаження тиском. $\beta 2$ -М вірогідно корелював із VE ($\beta = -0,18$; $p = 0,0112$), ІММЛШ ($\beta = -0,22$; $p = 0,0105$), сечовиною ($\beta = -0,97$; $p = 0,0445$) та ЛП ($\beta = 3,11$; $p = 0,0185$), що вказує на його зв'язок з ренальною та метаболічною дисфункцією.

У пацієнтів з АГ та супутнім ЦД2 встановлено, що рівні CTF-1 вірогідно корелювали зі збільшенням ВТС ЛШ ($\beta = 20,89439$; $p = 0,0490$), ЛПс ($\beta = 3,10887$; $p = 0,0128$), зниженням КДР ЛШ ($\beta = -4,03815$; $p = 0,0451$) і маси ПШ ($\beta = -4,71888$; $p = 0,0436$) (табл. 3). Підвищення рівня CST було пов'язане зі зростанням VE ($\beta = 1,81441$; $p = 0,0076$), ШКФ ($\beta = 0,42101$; $p = 0,0268$), ММЛШ ($\beta = 0,066761$; $p = 0,0223$), ПШ ($\beta = 11,98700$; $p = 0,0445$) та ХС ЛПНЩ ($\beta = 1,47698$; $p = 0,0137$), а також із зменшенням VE/VA ($\beta = -135,43264$; $p = 0,0077$), сечовини ($\beta = -0,98540$; $p = 0,0125$), КДР ЛШ ($\beta = -8,63003$; $p = 0,0048$), ІММЛШ ($\beta = -0,42186$; $p = 0,0266$) і віку ($\beta = -0,20180$; $p = 0,0391$), що свідчить про його мультифакторний характер як маркера метаболічного гомеостазу. Cys C мав вірогідний зворотний зв'язок із ММЛШ ($\beta = -0,020659$; $p = 0,0497$), підтверджуючи його діагностичну роль у виявленні ранніх порушень ренальної функції на тлі гіпертрофії. Лептин вірогідно асоціювався з порушеннями діастолічної функції (зниження VE/VA: $\beta = -24,33564$; $p = 0,0328$, VE ($\beta = 0,34748$; $p = 0,0205$), VA ($\beta = -0,28473$; $p = 0,0299$)), а також із зростанням ТМШП ($\beta = 13,60662$; $p = 0,0427$), ХС ЛПНЩ ($\beta = 0,59528$; $p = 0,0454$), HbA1c ($\beta = 0,62409$; $p = 0,0381$) та креатиніну ($\beta = 0,075867$; $p = 0,0377$).

Таблиця 1. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CTF-1 та CST у групі з ізолюваним перебігом АГ

Показники	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
CTF-1					
VA	0,14301	1,1537	1,0218–1,3027	0,0210	0,830 (0,695–0,922)
Аорта	5,83143	340,8456	3,0072–38632,6942	0,0157	
КСР ЛШ	–4,63991	0,0097	0,0005–0,1853	0,0021	
χ² = 18,65; p = 0,0003					
CST					
VE	0,48855	1,6300	1,1510–2,3083	0,0059	0,845 (0,713–0,933)
VE/VA	–22,86271	0,0000	0,0000–0,0015	0,0062	
ІММЛШ1	–0,14383	0,8660	0,7735–0,9696	0,0126	
ТЗСЛШ	–45,29483	0,0000	0,0000–0,0002	0,0156	
χ² = 20,58; p = 0,0010					

Таблиця 2. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CST, NGAL, NT-proBNP та $\beta 2$ -М у групі з АГ у поєднанні з ожирінням

Показники	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	AUC
CST					
ТМШП	10,22862	27684,2189	2,2619–338837089,4460	0,0332	0,780 (0,645–0,882)
ЗХ	0,79198	2,2078	1,2381–3,9369	0,0073	
χ² = 17,44; p = 0,0037					
NGAL					
ЗХ	–2,53935	0,0789	0,0128–0,4865	0,0062	0,864 (0,741–0,942)
ІММЛШ2	–0,18060	0,8348	0,7424–0,9387	0,0026	
ХС ЛПНЦ	2,22313	9,2362	1,5828–53,8958	0,0135	
ТГ	2,74943	15,6337	2,4317–100,5108	0,0038	
χ² = 27,26; p = 0,0001					
NT-proBNP					
ВА	0,57899	1,7842	1,0558–3,0153	0,0306	0,939 (0,838–0,986)
Аорта	–21,89998	0,0000	0,0000–0,0252	0,0185	
Вага	0,18044	1,1977	1,0282–1,3952	0,0205	
ВТС ЛШ	–63,98975	0,0000	0,0000–0,0230	0,0373	
χ² = 23,62; p = 0,0085					
β2-M					
VE	–0,17632	0,8384	0,7316–0,9607	0,0112	0,907 (0,795–0,969)
ІММЛШ2	–0,21923	0,8031	0,6790–0,9499	0,0105	
ЛПс	3,10803	22,3769	1,7015–294,2890	0,0181	
Сечовина	–0,96600	0,3806	0,1483–0,9767	0,0445	
χ² = 22,25; p = 0,0002					

Таблиця 3. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CTF-1, CST, Cys C та лептину в групі з АГ у поєднанні з ЦД2

Показники	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
1	2	3	4	5	6
CTF-1					
Вага	−0,10512	0,9002	0,8129–0,9969	0,0434	0,836 (0,713–0,920)
ВТС ЛШ	20,89439	1,19E+009	1,0954–1,29E+018	0,0490	
КДР ЛШ	−4,03815	0,0176	0,0009–0,3564	0,0085	
ЛПс	3,10887	22,3958	1,9568–256,3279	0,0124	
ПШ	−4,71888	0,0089	0,0001–0,8484	0,0423	
χ² = 17,43; p = 0,0077					
CST					
ШКФ	0,42101	1,5235	1,0496–2,2114	0,0268	0,845 (0,713–0,933)
VE	1,81441	6,1375	1,6182–23,2782	0,0076	
VE/VA	−135,43264	0,0000	0,0000–0,0000	0,0077	
VA	−1,74637	0,1744	0,0471–0,6456	0,0089	
Вік	−0,20180	0,8173	0,6747–0,9899	0,0391	
ІМТ	−2,05167	0,1285	0,0296–0,5588	0,0062	
ІММЛШ2	−0,42186	0,6558	0,4682–0,9186	0,0141	
Сечовина	−0,98540	0,3733	0,1468–0,9491	0,0385	
ММЛШ	0,066761	1,0690	1,0096–1,1320	0,0223	
ПШ	11,98700	161E+003	1,3454–19,2E+009	0,0445	
ТМШП	−73,12256	0,0000	0,0000–0,0000	0,0057	
КДР ЛШ	−8,63003	0,0002	0,0000–0,0721	0,0048	
ХС ЛПНЦ	1,47698	4,3797	1,3541–14,1657	0,0137	
χ² = 20,58; p = 0,0010					

Закінчення табл. 3

1	2	3	4	5	6
Cys C					
ММЛШ	−0,020659	0,9796	0,9595–1,0000	0,0497	0,849 (0,730–0,930)
VE	−0,42552	0,6534	0,4614–0,9254	0,0165	
VE/VA	33,86276	509E+012	6356,0053–40,7E+024	0,0082	
VA	0,44087	1,5541	1,1269–2,1431	0,0072	
ХС ЛПВЩ	−2,88241	0,0560	0,0040–0,7895	0,0328	
χ² = 23,92; p = 0,0024					
Лептин					
ММЛШ	0,022629	1,0229	1,0011–1,0451	0,0390	0,852 (0,733–0,932)
VE	0,34748	1,4155	1,0549–1,8993	0,0205	
VE/VA	−24,33564	0,0000	0,0000–0,0360	0,0232	
VA	−0,28473	0,7522	0,5818–0,9726	0,0299	
CAT	0,083291	1,0869	1,0145–1,1644	0,0178	
Креатинін	0,075867	1,0788	1,0110–1,1512	0,0221	
ТМШП	13,60662	811E+003	1,5624–421E+009	0,0427	
ХС ЛПНЩ	−0,59528	0,5514	0,3078–0,9880	0,0454	
HbA1c	0,62409	1,8665	1,0349–3,3665	0,0381	
χ² = 23,24; p = 0,0099					

У пацієнтів із поєднаною патологією — АГ, ожирінням і ЦД2 встановлено, що підвищення рівня Cys C було асоційоване з діастолічною дисфункцією (IVRT; $\beta = 0,11373$; $p = 0,0341$), ремоделюванням серця (КСР ЛШ; $\beta = 2,27369$; $p = 0,0196$; ІММЛШ; $\beta = 0,093469$; $p = 0,0192$), збільшенням ПП ($\beta = 10,93978$; $p = 0,0118$) та зменшенням товщини ПШ ($\beta = -15,81550$; $p = 0,0094$), що підтверджує його роль у ранній ренальній та кардіальній дисфункції (табл. 4). Лептин корелював зі зниженим рівнем ХС ЛПВЩ ($\beta = -4,03789$; $p = 0,0403$), підвищеним показником VA ($\beta = 0,50264$; $p = 0,0284$) і масою тіла ($\beta = -0,26444$; $p = 0,0204$),

вказуючи на його тісний зв'язок із порушеннями ліпідного обміну та центральним ожирінням. Для β 2-М значущими предикторами стали: вік ($\beta = 0,34725$; $p = 0,0175$), рівень HbA1c ($\beta = 1,72672$; $p = 0,0233$) та ШКФ ($\beta = 0,21136$; $p = 0,0158$), що вказує на ренальні й метаболічні порушення. Підвищення NT-proBNP у цій групі асоціювалося: з гіпертригліцеридемією (ТГ; $\beta = -9,07604$; $p = 0,0081$), підвищеним ХС ЛПНЩ ($\beta = 21,35524$; $p = 0,0186$), зростанням ВТС ЛШ ($\beta = 36,07543$; $p = 0,0144$), що свідчить про виражене навантаження тиском на міокард і активацію нейрогуморальних механізмів.

Таблиця 4. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів біомаркерів у групі АГ у поєднанні з ожирінням та ЦД2

Показники	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
1	2	3	4	5	6
Cys C					
IVRT	0,11373	1,1204	1,0086–1,2447	0,0341	0,951 (0,787–0,995)
Аорта	–11,25763	0,0000	0,0000–0,1327	0,0169	
ІММЛШ1	0,093469	1,0980	1,0123–1,1909	0,0241	
КСР ЛШ	2,27369	9,7152	1,0550–89,4658	0,0447	
ЛПс	10,50603	36535,0206	11,1578–119629673,8755	0,0110	
ММЛШ	–0,087629	0,9161	0,8424–0,9962	0,0405	
ПП	10,93978	56374,8889	11,3015–281212525,5014	0,0118	
ПШ	–15,81550	0,0000	0,0000–0,0206	0,0094	
χ² = 30,49; P = 0,0007					
Лептин					
ХС ЛПВЩ	–4,03789	0,0176	0,0004–0,8367	0,0403	0,899 (0,782–0,966)
VA	0,50264	1,6531	1,0546–2,5911	0,0284	
Vara	–0,26444	0,7676	0,6139–0,9598	0,0204	
χ² = 25,01; p = 0,0003					

Закінчення табл. 4

1	2	3	4	5	6
β2-M					
Вік	0,34725	1,4152	1,0626–1,8846	0,0175	0,895 (0,777–0,963)
HbA1c	1,72672	5,6222	1,2646–24,9955	0,0233	
ШКФ	0,21136	1,2354	1,0405–1,4667	0,0158	
χ² = 24,20; p = 0,0021					
NT-proBNP					
ХС ЛПВЩ	21,64122	2,50E+009	56,1832–112E+015	0,0160	0,854 (0,727–0,937)
HbA1c	–1,34387	0,2608	0,0828–0,8212	0,0216	
ЗХ	–20,78290	0,0000	0,0000–0,0242	0,0170	
ІММЛШ1	0,081589	1,0850	1,0075–1,1684	0,0309	
ТГ	–9,07604	0,0001	0,0000–0,6696	0,0403	
ХС ЛПДНЩ	44,97870	34,2E+018	21364,7584–54,7E+033	0,0118	
ХС ЛПНЩ	21,35524	1,88E+009	51,5977–68,6E+015	0,0162	
ВТС ЛШ	36,07543	4,65E+015	1323,5016–16,3E+027	0,0144	
χ² = 24,61; p = 0,0034					

Обговорення

Отримані результати свідчать про те, що основні біомаркери (CST, CTF-1, лептин, Cys C, NT-proBNP, β2-M) мають високу прогностичну цінність у пацієнтів з АГ як в ізолюваному варіанті, так і за наявності метаболічної коморбідності. У пацієнтів з ізолюваною АГ підвищення рівня катестатину супроводжувалося зменшенням гіпертрофії ЛШ (ТЗСЛШ, ІММЛШ), поліпшенням діастолічної функції (зниження VE/VA) та збільшенням VE, що свідчить про сприятливий прогноз ремоделювання міокарда. У групі АГ + ожиріння CST, NGAL і NT-proBNP асоціювалися з показниками гіпертрофії ЛШ, дисліпідемії і зниженням ШКФ, що вказує на поєднаний вплив гемодинамічного та метаболічного навантаження.

β2-M корелював із VE, ІММЛШ2 і сечовиною, підтверджуючи зв'язок із ранньою ренальною дисфункцією. У пацієнтів з АГ + ЦД2 відзначено значущі зв'язки CST з VE, VE/VA, ШКФ, ХС ЛПНЩ, ПШ і ММЛШ. Лептин був асоційований з ТМШП, HbA1c, VE/VA і VA, що підкреслює його роль у вуглеводно-ліпідному дисбалансі. Cys C продемонстрував зворотні зв'язки з ММЛШ, підтверджуючи його ренальну чутливість. Найбільш несприятливий профіль спостерігався у групі АГ + ожиріння + ЦД2, у якій підвищення Cys C, лептину, NT-proBNP і β2-M супроводжувалося змінами показників систоло-діастолічної функції, гіпертрофією ЛШ, підвищенням HbA1c, дисліпідемією та зниженням функції нирок. NT-proBNP у цій когорті асоціювався з ВТС ЛШ, ТГ і ХС ЛПНЩ.

Дані проведеного дослідження засвідчують високий прогностичний потенціал мультибіомаркерного підходу до оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та ренальної функції у пацієнтів з АГ, особливо у разі метаболічної коморбідності. Встановлено, що кожен із досліджених біомаркерів демонструє специфічний спектр асоціацій із клініко-інструментальними показниками, відображаючи різні патофізіологічні шляхи — від нейрогуморальної активації до структурного ремоделювання та порушень метаболізму.

У групі з ізолюваною АГ найчутливішим маркером позитивного ремоделювання міокарда виявився CST. Його підвищення супроводжувалося поліпшенням діастолічної функції ЛШ та зменшенням гіпертрофії, що збігається з даними про його анти-адренергічну дію та здатність до інгібування симпатичної активності та ремоделювання [8]. CTF-1 також виявив асоціації з дилатацією аорти, що може свідчити про участь у процесах васкулярного ремоделювання [10].

У пацієнтів з АГ + ожиріння показники CST та NGAL значуще корелювали з маркерами метаболічного синдрому, такими як ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, що підтверджує їхню чутливість до ліпідних розладів. NGAL — маркер тубулярного ураження — мав тісний зв'язок зі зниженням ІММЛШ2, що узгоджується з його роллю як раннього індикатора ренального стресу [13]. У цій групі NT-proBNP також асоціювався з параметрами перевантаження тиском, такими як ВТС ЛШ та VA, що підтверджує його значення як маркера серцевого навантаження навіть у субклінічних стадіях [18].

У групі пацієнтів з АГ + ЦД2 CST демонстрував мультифакторні зв'язки з маркерами серцевої (VE/VA, ПШ, ММЛШ) та ренальної функції (ШКФ, сечовина), що свідчить про його системну участь у підтримці метаболічного гомеостазу. Крім того, виявлено, що лептин асоціюється з глікемічним контролем (HbA1c), діастолічною дисфункцією та структурною гіпертрофією, що відповідає літературним даним про його вплив на інсулінорезистентність, оксидативний стрес і стимуляцію симпатоадреналової активності [14].

Cys C як ранній біомаркер ренальної дисфункції проявляв зворотні асоціації з масою міокарда ЛШ та VE у пацієнтів із ЦД2, що підтверджує його роль як індикатора мікросудинної та нефрогенної патології [9]. Його діагностична цінність додатково підтверджена у групі АГ + ЦД2 + ожиріння, у якій зростання Cys C було пов'язане як з діастолічною дисфункцією, так і з ремоделюванням серця та змінами в тискових пара-

метрах. Показники КСР ЛШ, ІММЛШ1 та ПП дозволяють трактувати його як чутливий маркер ураження органів-мішеней.

У цій найбільш коморбідній групі (АГ + ЦД2 + ожиріння) NT-proBNP демонстрував найширші асоціації як з ліпідним профілем (ХС ЛПНЩ, ТГ), так і з гемодинамічними параметрами (ВТС ЛШ), що свідчить про активацію нейрогуморального механізму у відповідь на тискове та об'ємне навантаження. Варто зазначити, що концентрація NT-proBNP залишалася клінічно інформативною навіть на тлі супутніх метаболічних порушень, що підтверджується попередніми дослідженнями [17].

β2-М як індикатор імунної активації та функціонального стану нирок мав вірогідні зв'язки як з рівнем ШКФ, так і з HbA1c та віком пацієнтів, що дозволяє розглядати його як інтегральний предиктор ренально-метаболічного ризику [12]. Особливо важливо, що всі досліджені маркери проявили незалежну асоціацію з формуванням сприятливого або несприятливого фенотипу навіть за відсутності клінічно явної органної дисфункції.

Узагальнюючи отримані дані, слід наголосити, що результати дослідження не лише підтверджують значущість біомаркерного профілю у стратифікації ризику, але й відкривають нові перспективи для його використання як інструменту динамічного моніторингу терапії. Наявність зв'язків між CST, CTF-1, Cys C, β2-М, NT-proBNP, лептином та структурно-функціональними змінами в серці та нирках дає підстави для подальшого розвитку мультифакторних моделей прогнозування перебігу АГ у контексті метаболічної коморбідності.

Таким чином, рівні досліджених біомаркерів відображають ступінь структурно-функціональних змін серця та нирок і можуть бути використані як предиктори кардіоваскулярного ризику, особливо в умовах метаболічної коморбідності, що також узгоджується з даними інших дослідників [19, 20]. Їх клінічне застосування дозволить удосконалити стратифікацію ризику та індивідуалізувати підхід до ведення пацієнтів з АГ.

Висновки

Підвищення рівнів катестатину, кардіотрофіну-1 та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією асоціюється з маркерами зворотного ремоделювання серця та поліпшенням діастолічної функції, що свідчить про їхню роль як потенційних предикторів ефективності антигіпертензивної терапії.

При поєднанні артеріальної гіпертензії з ожирінням та/або цукровим діабетом 2-го типу відзначено значне підвищення лептину, цистатину С і β2-мікроглобуліну, що тісно корелюють із порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну, зниженням функції нирок та посиленням гіпертрофії лівого шлуночка.

Комплексна оцінка біомаркерів дозволяє на ранніх етапах виявляти субклінічні органні ураження, стратифікувати ризики та індивідуалізувати підхід до ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією у контексті метаболічної коморбідності.

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

Список літератури

1. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, Christensen SM, Dixon DL, Jacobson TA. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J Clin Lipidol*. 2024 May-Jun;18(3):e320-e350. doi: 10.1016/j.jacl.2024.04.001.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health*. 2018 Jul;21(7):881-890. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019.
3. 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.
4. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):58-67. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359>.
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
6. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, Parati G, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J*. 2023 Jun 20;44(23):2066-2077. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395. PMID: 36342266.
7. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care*. 2022 Jun;49(2):275-286. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.004. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35595482.
8. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Urlc H, Martinovic D, Vilovic M, Tomasovic Mrcela N, Borovac JA. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines*. 2021 Nov 25;9(12):1757. doi: 10.3390/biomedicines9121757. PMID: 34944578; PMCID: PMC8698910.
9. Dejenie TA, Abebe EC, Mengstie MA, Seid MA, Gebeyehu NA, Adella GA, Kassie GA, et al. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 4;14:1124367. doi: 10.3389/fendo.2023.1124367. PMID: 37082121; PMCID: PMC10112538.
10. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, Kanbay M, Covic A. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci*. 2017 Jun;13(4):897-913. doi: 10.5114/aoms.2016.58664. Epub 2016 Mar 22. PMID: 28721158; PMCID: PMC5507105.
11. Polat U, Aydinlar A, Caliskan S, Boyuk F, Unal O. The correlation between cardiac enzymes and cardiotrophin-1 levels in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Sci*. 2021 Jun 17;34(5 Suppl 1):12-21. doi: <https://doi.org/10.36660/ijcs.20210010>.
12. Shi F, Sun L, Kaptoge S. Association of beta-2-microglobulin and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021 Mar 1;320:70-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.018>.

13. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10470. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.

14. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 16;11:354. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>.

15. Chi K, Liu J, Li X, Wang H, Li Y, Liu Q, Zhou Y, Ge Y. Biomarkers of heart failure: advances in omics studies. *Mol Omics*. 2024 Mar 25;20(3):169-183. doi: <https://doi.org/10.1039/d3mo00173c>.

16. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, Sun J, Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:298-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.040>.

17. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management

of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Mar;27(2):625-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>.

18. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1820. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>.

19. Ianoş RD, Cozma A, Lucaciu RL, Hangan AC, Negrean V, Mercea DC, Ciulei G, Pop C, Procopciuc LM. Role of Circulating Biomarkers in Diabetic Cardiomyopathy. *Biomedicines*. 2024;12(9). doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092153>.

20. Pankiv V, Yuzvenko T, Mykhalchyshyn G. Relationships between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;20(8):639-642. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1472>.

Отримано/Received 28.03.2025

Рецензовано/Revised 21.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.05.2025 ■

Information about author

Inna P. Dunaieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com, ip.dunaieva@knu.edu.ua; phone: +380 (97) 254-02-13; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

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

I.P. Dunaieva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Predictors of biomarker changes in the pathogenesis of cardiometabolic phenotypes in combined arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity

Abstract. Background. Despite the accumulation of data on the diagnostic value of individual biomarkers, there is a lack of studies that integrate multivariate analysis of changes in their levels with clinical assessment of treatment in patients with combined hypertension, type 2 diabetes, and obesity. In particular, little is known about predictors of changes in these markers under the influence of combination pharmacotherapy and about their interaction with hemodynamic, metabolic, and renal parameters. The aim of the study was to assess the prognostic role of changes in the levels of biomarkers catestatin, cardiotrophin-1, β 2-microglobulin, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), leptin and insulin in the formation of a favorable cardiometabolic phenotype in patients with hypertension, type 2 diabetes and obesity, as well as to identify clinical and functional predictors of their dynamics against the background of targeted pharmacotherapy. **Materials and methods.** A total of 250 patients were included and classified into four clinical groups based on the combination of comorbidities.

The study evaluated the levels of catestatin, cardiotrophin-1, β 2-microglobulin, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NT-proBNP, leptin, and insulin. **Results.** The analysis showed that changes in these biomarkers are closely related to structural and functional parameters of the heart and kidneys, carbohydrate and lipid metabolism, body mass index, glycemic control, and also depend on the treatment. Catestatin, cardiotrophin-1, cystatin C, NT-proBNP, β 2-microglobulin, and leptin demonstrated the highest predictive value. The results indicate they may serve as predictors of myocardial remodeling, diastolic dysfunction, renal impairment, hypertrophy, and dyslipidemia. **Conclusions.** The study emphasizes the feasibility of integrating biomarker monitoring into routine practice for risk stratification and personalization of therapeutic approach in patients with hypertension, especially in metabolic comorbidity.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes mellitus; obesity; biomarkers; catestatin; cardiotrophin-1; cystatin C; β 2-microglobulin; NT-proBNP; leptin; predictors; myocardial remodeling

Therapeutic potential of thioctic (alpha-lipoic) acid in patients with diabetes mellitus type 2 and metabolic associated fatty liver disease

Abstract. Background. Diabetes mellitus type 2 (T2DM) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are common metabolic diseases that are often accompanied by obesity, dyslipidemia and hypertension. An integrated approach to the treatment of these conditions is a challenge for modern medicine, which requires the development of effective and safe therapeutic strategies. The purpose was to study the effectiveness of thioctic (alpha-lipoic) acid at a dose of 600 mg/day in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic associated fatty liver disease against the background of comorbid metabolic disorders. **Materials and methods.** The study included 112 patients with T2DM and MAFLD aged 40 to 65 years who received thioctic (alpha-lipoic) acid at a dose of 600 mg/day for 12 weeks as part of comprehensive therapy. Glycemic control indicators (glycated hemoglobin level, fasting plasma glucose), liver function (transaminase level), lipid profile (total cholesterol level, triglycerides, low density lipoproteins), as well as inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6) were evaluated. **Results.** The pronounced effectiveness of thioctic (alpha-lipoic) acid as part of comprehensive therapy was demonstrated: 86 % of patients showed a significant improvement in glycemic control, 78 % — normalization of functional liver indicators, 72 % — a decrease in the level of inflammatory markers. In addition, patients experienced an improvement in the quality of life and general well-being, a decrease in fatigue symptoms. Thioctic acid also showed a high safety profile: adverse events were minor and transient. **Conclusions.** Thioctic (alpha-lipoic) acid is a promising therapeutic agent that provides a simultaneous effect on key links in the pathogenesis of metabolic diseases. Its use in patients with comorbid conditions allows for improvement of clinical and laboratory indicators, which confirms its important role in modern clinical practice.

Keywords: thioctic (alpha-lipoic) acid; type 2 diabetes mellitus; metabolic associated fatty liver disease; glycemic control; lipid profile; inflammatory markers; integrated approach

Introduction

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are among the most prevalent metabolic disorders, closely linked pathophysiologically and mutually exacerbating their negative impacts on the body [1, 2]. The increasing prevalence of DM type 2 is associated with the global obesity epidemic, sedentary lifestyles, and other factors characteristic of modern society [3]. MAFLD is often concomitant with DM type 2, forming the so-called metabolic syndrome, which also includes dyslipidemia, arterial hypertension (AH), and other comorbid conditions [4].

The coexistence of DM type 2 and MAFLD significantly increases the risk of cardiovascular complications, progression of liver damage to cirrhosis or hepatocellular carcinoma,

and impairs patients' quality of life [5]. This necessitates the development of new therapeutic approaches aimed not only at glycemic control but also at correcting liver pathology, reducing inflammation and optimizing the metabolic profile [6, 7].

Conventional treatments for T2DM and MAFLD include lifestyle modifications, dietary adjustments, and pharmacological agents such as metformin, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs). However, even with comprehensive treatment, a significant proportion of patients experience unsatisfactory outcomes, necessitating the search for new, effective agents with multifactorial mechanisms of action.

Thioctic (alpha-lipoic) acid was first isolated in the 1950s from liver cells [8] and was given the nomenclature “vitamin N” [9]. It is a biologically derived vitamin-like substance and functions as a coenzyme in the pyruvate dehydrogenase complex, present in all human cells. Since its discovery, thioctic acid has been extensively studied and widely applied. Numerous researchers have reported its beneficial effects in obesity, DM type 2, and diabetic polyneuropathy [10]. It is available in both parenteral and oral forms. In several developed countries, the oral form is available as a dietary supplement, enabling patients with chronic diseases or at risk to freely use thioctic acid preventively [11].

In this context, thioctic acid emerges as a reliable therapeutic agent capable of targeting key pathogenic mechanisms of T2DM and MAFLD. It exhibits strong antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic effects, promotes liver function normalization, improves insulin sensitivity, and reduces levels of inflammatory markers [12]. Its mechanism of action includes stimulation of intracellular signaling pathways regulating redox processes and activation of factors that inhibit hepatocyte apoptosis and reduce lipid accumulation in the liver [13]. Furthermore, it improves tissue insulin sensitivity, which is essential for effective diabetes control [14].

The purpose of the study to evaluate the effectiveness of thioctic (alpha-lipoic) acid at a dose of 600 mg/day in patients with type 2 diabetes and metabolic associated fatty liver disease in the context of comorbid metabolic disorders.

Materials and methods

The study included 112 patients with T2DM, MAFLD, and related metabolic disorders, aged between 40 and 65 years. Patients received 600 mg/day of thioctic acid for 12 weeks as part of a comprehensive treatment plan.

The following parameters were assessed: glycemic control (HbA1c, fasting plasma glucose), liver function (ALT, AST, gamma-glutamyltransferase), lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol), and inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)).

Statistical analysis was conducted using Statistica 12.0 (StatSoft, Inc.). Spearman’s correlation was used to explore relationships between parameters. Student’s t-test was applied for group comparisons. Mean values are presented as $M \pm m$. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

A total of 112 patients with T2DM, MAFLD, and metabolic comorbidities were examined.

The study demonstrated that a 600 mg dose of thioctic acid over 12 weeks significantly improved glycemic control in T2DM patients. HbA1c levels decreased by an average of 1.5 %, and fasting glucose levels dropped by 24 %, helping patients avoid wide glucose fluctuations. Importantly, thioctic acid also enhanced insulin sensitivity — an essential factor in diabetes management.

A critical aspect of MAFLD management is liver enzyme regulation, as elevated levels indicate inflammation and hepatocellular damage. Significant reductions in ALT and AST were observed: ALT decreased by 25 % after four

weeks and by 40 % after 12 weeks, indicating a notable hepatoprotective effect.

Ultrasound data confirmed reduced hepatic steatosis in 73 % of patients, indicating substantial improvement in fatty liver infiltration.

Thioctic acid also markedly influenced patients’ lipid profiles. LDL cholesterol dropped by 28 %, triglycerides by 33 %, and HDL cholesterol increased by 18 %.

CRP levels fell by 41 % and IL-6 by 36 %, highlighting thioctic acid’s role in reducing systemic inflammation, essential for improving overall health and minimizing complications.

According to SF-36 questionnaire results, patients reported improved energy levels, increased activity, and reduced fatigue. General well-being improved by 30 %, with reductions in stress and anxiety and enhanced emotional stability.

Discussion

We investigated the effectiveness of 600 mg/day of thioctic (alpha-lipoic) acid in T2DM and MAFLD patients with concurrent metabolic disorders. Such studies are critical for expanding therapeutic options in clinical practice and developing new treatment strategies for metabolic diseases.

The results reflect the clinical use of thioctic acid based on biochemical, liver function, and quality of life indicators. These findings demonstrate its potential as an effective agent in the comprehensive treatment of metabolic disorders, reinforcing its role in modern medicine.

T2DM is a widespread metabolic disorder that requires comprehensive treatment to achieve adequate glycemic control. It is frequently accompanied by insulin resistance, complicating glucose level management. A major challenge for patients is the need for constant therapy adjustment [15]. Thioctic acid activates signaling molecules that reduce insulin resistance and improve glucose uptake by tissues [16], which is particularly valuable for patients with combined carbohydrate metabolism disorders and insulin resistance [17].

MAFLD commonly coexists with T2DM, worsening patient prognosis. ALT and AST reductions indicate the anti-inflammatory and liver-supportive effects of thioctic acid.

Patients with T2DM and MAFLD often suffer from lipid metabolism disorders — elevated LDL cholesterol and triglycerides — which increase cardiovascular disease risk. Addressing these abnormalities is vital, as lowering lipids helps prevent atherosclerosis and cardiovascular complications [17]. Thioctic acid significantly improved lipid profiles: LDL cholesterol decreased by 28 %, triglycerides by 33 %, and HDL cholesterol increased by 18 %, reducing cardiovascular risk and improving overall metabolic health.

Inflammation plays a key role in the pathogenesis of both MAFLD and DM type 2 and is a known cardiovascular risk factor. Thioctic acid has pronounced anti-inflammatory properties, reducing major inflammatory markers like CRP and IL-6.

Significant clinical improvements not only lower complication risks but also enhance patient quality of life. SF-36 responses revealed improved energy, activity, and reduced fatigue. General well-being improved by 30 %, with lowered stress, anxiety, and better emotional health.

Conclusions

The study confirmed the high therapeutic potential of thioctic acid in patients with T2DM, MAFLD, and associated metabolic disorders. Over 12 weeks, there were notable improvements in clinical and laboratory parameters, supporting its effectiveness as a component of comprehensive treatment.

Thioctic acid substantially improved glycemic control in T2DM patients, reducing HbA1c by 1.5 % and fasting glucose by 24 %.

It showed a pronounced hepatoprotective effect, with a 40 % reduction in ALT and AST, indicating decreased inflammation and improved liver function.

It also positively affected lipid profiles: LDL cholesterol dropped by 28 %, triglycerides by 33 %, and HDL cholesterol rose by 18 %. Additionally, it exhibited strong anti-inflammatory effects, reducing CRP by 41 % and IL-6 by 36 %.

Patients receiving thioctic acid also reported improved quality of life.

Given these outcomes, thioctic acid can be considered a reliable, predictable, and promising therapeutic agent for the comprehensive treatment of patients with T2DM, MAFLD, and comorbid metabolic disorders. Its multifaceted mechanism of action contributes to effective glycemic control, improved liver function, optimized lipid profile, reduced inflammation, and enhanced patient quality of life.

References

1. Barrera F, Uribe J, Olvares N, Huerta P, Cabrera D, Romero-Gómez M. The Janus of a disease: Diabetes and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2024;29(4):101501. doi: 10.1016/j.aohp.2024.101501.
2. Kapoor N, Kalra S. Metabolic-associated fatty liver disease and diabetes: a double whammy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):469-484. doi: 10.1016/j.ecl.2023.02.006.
3. Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ, et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109785. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109785.
4. Muthiah M, Ng CH, Chan KE, Fu CE, Lim WH, Tan DJH, et al. Type 2 diabetes mellitus in metabolic-associated fatty liver disease vs. type 2 diabetes mellitus non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal cohort analysis. *Ann Hepatol.* 2023;28(1):100762. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100762.
5. 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;11:1291501. doi: 10.3389/fmed.2024.1291501.
6. Huang DQ, Wong VWS, Rinella ME, Boursier J, Lazarus JV, Yki-Järvinen H, Loomba R. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):14. doi: 10.1038/s41572-025-00599-1.
7. 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.
8. Serhiyenko V, Chemerys O, Holovach S, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, diabetes mellitus, and alpha-lipoic acid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2025;21(1):82-94. doi: 10.22141/2224-0721.21.1.2025.1495.
9. Capece U, Moffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA, et al. Alpha-lipoic acid and glucose metabolism: a comprehensive update on biochemical and therapeutic features. *Nutrients.* 2022;15(1):18. doi: 10.3390/nu15010018.
10. Tutunchi H, Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M. Clinical effectiveness of α -lipoic acid, myo-inositol and propolis supplementation on metabolic profiles and liver function in obese patients with NAFLD: a randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;54:412-420. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.02.016.
11. Rahmanabadi A, Mahboob S, Amirkhizi F, Hosseinpour-Arjmand S, Ebrahimi-Mameghani M. Oral α -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features. *Food Funct.* 2019;10(8):4941-4952. doi: 10.1039/c9fo00449a.
12. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules.* 2019;9(8):356. doi: 10.3390/biom9080356.
13. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of oral alpha-lipoic acid treatment on diabetic polyneuropathy: a meta-analysis and systematic review. *Nutrients.* 2023;15(16):3634. doi: 10.3390/nu15163634.
14. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, Elkhamisy ET, El-Sehrawy AA. Oral alpha-lipoic acid treatment for symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(9):1531-1534. doi: 10.2174/1871530320666200506081407.
15. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(6):e25750. doi: 10.7759/cureus.25750.
16. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejska E, Skibska B. Lipoic acid — biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):849-858. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70600-4.
17. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2018;37(2):419-428. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.002.

Received 04.04.2025

Revised 29.05.2025

Accepted 04.06.2025 ■

Information about authors

Yuliia Marchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: marchuk.yuliyaa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3702-1994>

Volodymyr Vivsianyyk, PhD in Medicine, Assistant, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: dr.vivsyanuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4208-2791>

Ivanna Aliksieieva, student, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: int_medicine@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-0267-7600>

Denys Andriychuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: andriychuk.denis@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7643-6685>

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.

Марчук Ю.Ф., Вівсянник В.В., Алексеева І.І., Андрійчук Д.Р.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Терапевтичний потенціал тіктової (альфа-ліпоєвої) кислоти в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) є поширеними метаболічними захворюваннями, які часто супроводжуються ожирінням, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією. Комплексний підхід до лікування цих станів є викликом сучасної медицини, що потребує розробки ефективних і безпечних терапевтичних стратегій. **Мета:** вивчити ефективність тіктової (альфа-ліпоєвої) кислоти в дозі 600 мг/добу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки на тлі коморбідних метаболічних порушень. **Матеріали та методи.** Дослідження охоплювало 112 осіб віком від 40 до 65 років із ЦД2 та МАЗХП, які отримували тіктову (альфа-ліпоєву) кислоту в дозі 600 мг/добу протягом 12 тижнів у складі комплексної терапії. Оцінювали показники глікемічного контролю (рівень глікованого гемоглобіну, глюкози плазми натще), функціональний стан печінки (вміст трансаміназ), ліпідний профіль (рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності), а також маркери запалення

(С-реактивний білок, інтерлейкін-6). **Результати.** Продемонстрована виражена ефективність тіктової (альфа-ліпоєвої) кислоти в складі комплексної терапії: у 86 % пацієнтів значно поліпшився глікемічний контроль, у 78 % — нормалізувалися функціональні печінкові показники, у 72 % — знизився рівень маркерів запалення. Крім того, спостерігалось поліпшення якості життя, загального самопочуття, зменшення симптомів втоми. Препарат також характеризувався високим профілем безпеки: небажані явища були незначними і транзиторними.

Висновки. Тіктова (альфа-ліпоєва) кислота є перспективним терапевтичним засобом, який забезпечує одночасний вплив на ключові ланки патогенезу метаболічних захворювань. Його застосування в пацієнтів із коморбідними станами дозволяє поліпшити клінічні й лабораторні показники, що підтверджує важливу роль препарату в сучасній клінічній практиці.

Ключові слова: тіктова (альфа-ліпоєва) кислота; цукровий діабет 2-го типу; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; глікемічний контроль; ліпідний профіль; маркери запалення; інтегрований підхід

Бойко В.В.^{1,2}, Кріцак В.В.^{1,3}, Сочнева А.А.^{1,3}, Ткаченко В.В.^{1,3}¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна³ Навчально-науковий медичний інститут, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Респіраторна підтримка при хірургічному лікуванні рубцевих стенозів трахеї на тлі тиреоїдної патології

Резюме. Актуальність. Останнім часом хірургічні втручання на грудній клітці та дихальних шляхах відзначилися значним прогресом. Усе більше в практику входять нові способи проведення складних резекцій та реконструкцій дихальних шляхів. Розвивається регенеративна медицина — від використання трупних трансплантатів до сучасних біосинтетичних дихальних шляхів. У зв'язку з цим необхідні знання та вміння щодо використання різних спеціальних респіраторних методик. **Мета:** вивчити методи респіраторної підтримки у хірургії трахеї з позицій безпеки пацієнта, хірургічного комфорту й інтраопераційної взаємодії хірурга та анестезіолога. **Матеріали та методи.** До дослідження було включено 130 пацієнтів зі стенозуючими захворюваннями трахеї та головних бронхів на тлі патології щитоподібної залози (ЩЗ), прооперованих у клініці Інституту з 2017 року із застосуванням потокової апноетичної оксигенації на етапах резекції та реконструкції дихальних шляхів. Середній вік пацієнтів становив 39 ± 12 років, фізичний статус за класифікацією Американського товариства анестезіологів відповідав I–II класам. Потокова апноетична оксигенація застосовувалася на основних етапах циркулярної резекції трахеї з анастомозом, трахеопластики з встановленням Т-подібної трубки, роз'єднання трахеостравохідної нориці з циркулярною резекцією трахеї, дворівневої циркулярної резекції трахеї, інших трахеопластичних операцій. **Результати.** Перевагами потокової апноетичної оксигенації щодо хірургічного комфорту були: знерухомлення легень та дихальних шляхів, відсутність розпилення трахеобронхіального секрету та крові з операційної рани та профілактика ускладнень, пов'язаних з порушенням прохідності дихальних шляхів, при хірургічних маніпуляціях, які можуть ускладнитися баротравмою легені. Респіраторне забезпечення операцій резекції та реконструкції дихальних шляхів у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ може бути виконане із застосуванням потокової апноетичної оксигенації. **Висновки.** Методика потокової апноетичної оксигенації дозволяє уникнути серйозних ускладнень, пов'язаних із респіраторним забезпеченням, властивих іншим методикам. Вибір технології визначається рівнем та видом ураження, ступенем стенозу та протяжністю ураженої ділянки, особливостями хірургічного підходу. **Ключові слова:** стенозуючі захворювання трахеї; захворювання щитоподібної залози; резекції та реконструкції дихальних шляхів; респіраторне забезпечення

Вступ

Останнім часом хірургічні втручання на грудній клітці та дихальних шляхах зазнали значного прогресу [1]. Усе більше в практику входять нові способи проведення складних резекцій та реконструкцій дихальних шляхів [1, 2]. Розвивається регенеративна медицина — від використання трупних трансплантатів до сучасних біосинтетичних дихальних шляхів [2]. У зв'язку з цим

необхідні знання та вміння щодо використання різних спеціальних респіраторних методик [3, 4].

Вибір методу штучної вентиляції — це постійний, щоденний пошук, який хоч і має загальні закономірності, що відповідають етапу та виду хірургічної операції, може бути максимально ефективним лише для кожного конкретного хворого і навіть індивідуально для кожного хірурга [3].

Анестезіологічне забезпечення, у тому числі респіраторна підтримка, у хірургії трахеї на сьогодні залишається актуальною проблемою [4, 5]. Стенози трахеї різної етіології, ятрогенні розриви та травматичні ушкодження трахеї є поширеною хірургічною патологією [6].

Технологічні досягнення у трахеобронхіальній хірургії уможливили нові підходи у лікуванні пацієнтів з протяжними та мультифокальними ураженнями трахеї та бронхів. Сьогодні застосовуються різні методики респіраторної підтримки в умовах тривалого широкого розтину просвіту дихальних шляхів: об'ємна вентиляція за допомогою системи «шунт — дихання» [7], струминна височастотна штучна вентиляція легень [8], потокова апноетична оксигенація [9], екстракорпоральні методи газообміну [10, 11]. Однак вибір пріоритетного методу респіраторної підтримки залишається невирішеним завданням у зв'язку з відсутністю загальноприйнятої концепції обґрунтованого використання того чи іншого виду забезпечення газообміну під час операцій на трахеї та бронхах [12].

З огляду на наявність обмежень і ускладнень у кожній з названих вище методик респіраторної підтримки необхідно оцінювати ризики їх застосування, виходячи з виявленої при передопераційному обстеженні супутньої патології, технічних особливостей оперативного втручання, тривалості операції, індивідуальних переваг хірурга, а також оснащеності медичного закладу тим чи іншим обладнанням для реалізації респіраторної підтримки.

Мета роботи: вивчити методи респіраторної підтримки у хірургії трахеї з позицій безпеки пацієнта, хірургічного комфорту й інтраопераційної взаємодії хірурга та анестезіолога.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 130 пацієнтів зі стенозуючими захворюваннями трахеї та головних бронхів, прооперованих у клініці Інституту з 2017 року із застосуванням потокової апноетичної оксигенації (ПАО) на етапах резекції та реконструкції дихальних шляхів. Середній вік пацієнтів становив 39 ± 12 років, маса тіла — 80 ± 20 кг, зріст — 174 ± 7 см. Фізичний статус за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA) відповідав I–II класам. ПАО застосовувалася на основних етапах циркулярної резекції трахеї з анастомозом, трахеопластики з встановленням Т-подібної трубки, роз'єднання трахеостравохідної нориці з

циркулярною резекцією трахеї, дворівневої циркулярної резекції трахеї, інших трахеопластичних операцій.

На етапі забезпечення хірургічного доступу пацієнт вентильовався за обсягом у режимі нормокапнії ($\text{FiO}_2 = 0,5$). Штучну вентиляцію легень (ШВЛ) проводили під контролем FiO_2 , etCO_2 , Ppeak , Pmean , дихального об'єму, хвилинного об'єму дихання по реверсивному контуру низьким потоком в режимі CMV (постійна примусова вентиляція).

Перед початком основного етапу операції проводилася гіпероксигенація протягом 5 хвилин ($\text{FiO}_2 = 1$). На основному етапі операції ендотрахеальна трубка підтягувалася до голосових складок, через неї у просвіт трахеї проводився стерильний санаційний катетер 14 Fr. За катетером здійснювалася інсуфляція 100% зволоженим та зігрітим киснем зі швидкістю 10–12 л/хв від централізованого джерела. Катетер встановлювався хірургом у каудальний відділ трахеї над біфуркацією ($n = 127$) або у головний бронх ($n = 3$), якщо ділянка біфуркації входила у зону резекції.

У більшості пацієнтів тривалість застосування ПАО становила від 10 до 20 хвилин, у 6 пацієнтів ПАО як режим респіраторної підтримки застосовувалася протягом 30 хвилин, у 4 — 40 хвилин. Тривалість ПАО визначалася часом проведення основного етапу операції та необхідністю забезпечення хірургічного комфорту.

Результати

Показники газового складу та кислотно-основного стану (КОС) артеріальної крові представлені у табл. 1. У всіх пацієнтів спостерігалася картина прогресивного наростання респіраторного ацидозу. Мінімальні значення рН артеріальної крові становили: 7,108 через 10 хв ПАО; 7,09 через 20 хв; 7,099 через 30 хв; 7,01 через 40 хв ПАО.

Максимальні значення PaCO_2 становили: 88,2 мм рт.ст. через 10 хв ПАО; 103 мм рт.ст. через 20 хв; 92,2 мм рт.ст. через 30 хв; 119 мм рт.ст. через 40 хв ПАО.

Показник HCO_3 через 20 хв після повернення до традиційної штучної вентиляції легень (ТШВЛ) ($\text{FiO}_2 = 0,5$) вірогідно відрізнявся від вихідного значення, але був у межах нормальних значень. Прояви гіперкарбії та ацидозу зникали через 20 хв після повернення до ТШВЛ ($\text{FiO}_2 = 0,5$) незалежно від тривалості ПАО, однак значення PaCO_2 через 20 хв після повернення до ТШВЛ було вірогідно вищим, ніж до ПАО, а показник рН артеріальної крові вірогідно нижчим за вихідний.

Таблиця 1. Показники газового складу та КОС артеріальної крові ($M \pm \delta$)

Показник	ТШВЛ, $\text{FiO}_2 = 1$	Режим ПАО, $\text{FiO}_2 = 1,12$ л/хв				ТШВЛ, $\text{FiO}_2 = 0,5$
Час відбору крові	5 хв	10 хв	20 хв	30 хв	40 хв	20 хв після ПАО
PaO_2 , мм рт.ст.	$250,5 \pm 124,2$	$298,3 \pm 1,9$	$324,2 \pm 136,0^*$	319 ± 1262	$355,0 \pm 133,5$	$202,2 \pm 78,8$
PaCO_2 , мм рт.ст.	$38,26 \pm 3,06$	$63,44 \pm 13,03^*$	$73,69 \pm 12,04^*$	$81,50 \pm 6,39$	$94,83 \pm 16,66$	$43,36 \pm 8,10^*$
pHa	$7,41 \pm 0,04$	$7,24 \pm 0,07$	$7,19 \pm 0,05^*$	$7,17 \pm 0,06^*$	$7,10 \pm 0,06$	$7,35 \pm 0,05^*$
BE, ммоль/л	$0,18 \pm 2,20$	$1,4 \pm 2,1$	$1,3 \pm 2,7$	$0,4 \pm 3,1$	$1,05 \pm 1,58$	$1,16 \pm 1,80$
HCO_3 , ммоль/л	$24,10 \pm 2,02$	$23,97 \pm 2,90$	$24,30 \pm 3,65$	$24,5 \pm 4,4$	$20,9 \pm 1,9$	$23,2 \pm 2,0^*$
Лактат, ммоль/л	$1,3 \pm 1,8$	$0,8 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,9$	$2,0 \pm 1,9$	$1,4 \pm 1,4$

Примітка: * — зміна значення щодо ПАО вірогідна з довірчою ймовірністю $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники газового складу та КОС центральної венозної крові ($M \pm \delta$)

Показник	ТШВЛ, $FiO_2 = 1$	Режим ПАО, $FiO_2 = 1,12$ л/хв		ТШВЛ, $FiO_2 = 0,5$
Час відбору крові	5 хв	10 хв	20 хв	20 хв після ПАО
PvO_2 , мм рт.ст.	$42,53 \pm 7,27$	67	$71,07 \pm 2,80$	$51,6 \pm 8,3$
$PvCO_2$, мм рт.ст.	$42,63 \pm 6,05$	74	$67,63 \pm 3,51$	$49,73 \pm 4,34$
pHv	$7,35 \pm 0,07$	7,24	$7,21 \pm 0,03$	$7,34 \pm 0,06$
HCO_3^- , ммоль/л	$25,1 \pm 1,8$	28	$24,1 \pm 2,6$	$24,07 \pm 1,80$

Швидкість наростання $PaCO_2$ за перші 10 хв ПАО становила $2,5 \pm 1,2$ мм рт.ст./хв, $1,2 \pm 0,9$ мм рт.ст./хв з 10-ї до 20-ї хв ПАО, $0,79 \pm 0,42$ мм рт.ст./хв з 20-ї до 30-ї хв ПАО, $2,4 \pm 2,3$ мм рт.ст./хв з 30-ї до 40-ї хв ПАО. Дані газового складу та КОС центральної венозної крові також відповідали респіраторному ацидозу (табл. 2).

Параметри частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ) були в межах нормальних значень за всіх описаних режимів респіраторної підтримки. За даними II стандартного відведення ЕКГ не було зафіксовано порушень ритму та змін сегмента ST за всіх досліджених методик респіраторної підтримки. У всіх, крім одного, пацієнтів показник SpO_2 зберігався лише на рівні 100 % на всіх етапах операції. У одного пацієнта на 9-й хвилині ПАО показник SpO_2 знизився до 95 %, який, однак, залишався на цьому рівні після повернення до ТШВЛ. При санаційній бронхоскопії було виявлено обтурацію правого головного та лівого нижньочасточкового бронхів кров'ю. Після санації показник SpO_2 повернувся до 100 %.

У всіх оперованих нами пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді не спостерігалось неврологічних ускладнень. Варто окремо зупинитися на показниках газового складу артеріальної крові при встановленні катетера для ПАО у головний бронх, яке здійснювалося у трьох пацієнтів у зв'язку з тим, що ділянка біфуркації входила до зони резекції. У цих пацієнтів також відзначалися гіперкарбія та респіраторний ацидоз, але слід зазначити, що й оксигенація крові відповідала гіпероксемії. При цьому параметри ЧСС, АТ та ЕКГ також перебували у межах нормальних значень, як і при встановленні катетера над біфуркацією трахеї. Вивчалися параметри центральної гемодинаміки (ЦГД) та легеневої гемодинаміки (ЛГД). За даними вимірювання ЦГД та ЛГД ми виявили вірогідні відмінності значень ЧСС, ударного об'єму (УО), тиску в легеневій артерії (ТЛА), тиску у лівому передсерді (ТЛПср), тиску легеневих капілярів (ТЛК) та насосних коефіцієнтів як правого (НКПШ), так і лівого шлуночка (НКЛШ). Усі названі параметри, крім НКЛШ, були вищими у групі пацієнтів з підвищеним $PaCO_2$. Насосний коефіцієнт лівого шлуночка був вірогідно вищим у групі пацієнтів, у яких показник $PaCO_2$ не перевищував 44 мм рт.ст.

Обговорення

У нашому дослідженні підтвердилися дані про те, що у відповідь на підвищення PCO_2 крові підвищується частота серцевих скорочень, імовірно, через ефект

стимуляції викиду катехоламінів. Підвищення тиску у легеневій артерії, тиск у групі пацієнтів з підвищеним PCO_2 також відповідає описаним даним. Зауважимо, що у пацієнтів з гіперкапнією тиск у лівому передсерді був вищим, ніж у пацієнтів без такої, що, ймовірно, було наслідком вищого діастолічного тиску у легеневій артерії [13, 14].

Важливо оцінити у порівняльному аспекті переваги та обмеження основних респіраторних технологій, кожна з яких може супроводжуватися недостатнім видаленням вуглекислоти та гіперемією головного мозку [15–17]. У зв'язку з цим ми вважаємо корисним порівняння методик «шунт — дихання», високочастотної струминної штучної вентиляції легень (ВЧ ШВЛ) та ПАО у пацієнтів із мультифокальними стенозами трахеї на етапах дворівневої резекції та реконструкції трахеї. Оперативні втручання такої складності є рідкісним спостереженням, в рамках якого за хірургічними показаннями було застосовано три основні респіраторні технології, що обговорюються. Потім виконано їх порівняльний аналіз.

На початковому етапі операції при виділенні уражених ділянок трахеї мав місце 3-хвилинний епізод апное. На етапі резекції та реконструкції стенозу краніального відділу трахеї проводили ВЧ ШВЛ (100 хв, $1,5$ атм, $FiO_2 = 1$) протягом 20 хвилин. При резекції та реконструкції стенозу каудального відділу трахеї протягом 20 хвилин використовували методику ПАО ($FiO_2 = 1,12$ л/хв). Інсуфляційний катетер для проведення обох респіраторних технологій проводили у провіт нижчележачих відрізків дихальних шляхів, чергуючи його положення через інтубаційну трубку (ІТ), потім з боку операційного поля і знову через ІТ.

До розкриття просвіту трахеї між етапами резекції стенозів та після завершення основного етапу операції ШВЛ виконували за обсягом через ендотрахеальну трубку (ДО 580 мл, 11 хв, $FiO_2 = 0,5–0,7$). Перед епізодами апное, ВЧ ШВЛ та ПАО проводили помірну гіпервентиляцію.

Досліджували газовий склад та кислотно-основний стан, рівень гематокриту та глікемії крові центральної вени (v. jugularis interna), а також АТ, ЧСС, ЕКГ. Методом транскраніальної доплерографії вимірювали пікову систолічну швидкість кровотоку (S) у лівій середній мозковій артерії (СМА). Названі параметри фіксували перед та після кожної зміни режиму вентиляції.

Оцінювали переваги та недоліки респіраторних методик із позицій хірургічного комфорту. Резекцію

та реконструкцію каудального стенозу здійснювали із застосуванням методики ПАО. До кінця режиму ПАО (20 хв) показник PvO_2 підвищився до 74,3 мм рт.ст., а $PvCO_2$ — до 64,3 мм рт.ст. від вихідних показників 57,8 та 35,2 мм рт.ст. відповідно. Швидкість накопичення CO_2 у венозній крові становила 1,46 мм рт.ст. за хвилину. Параметри газообміну та КЛС при ПАО відповідали безпечним для пацієнта значенням. Пікова систолічна швидкість кровотоку у лівій СМА збільшилася до 73 см/с (59 %).

Слід зазначити, що швидкість кровотоку у лівій СМА поверталася до вихідних значень протягом 5 хвилин після повернення до об'ємної вентиляції водночас із нормалізацією рівня $PvCO_2$.

Епізоди гіперкапнії на тлі достатньої оксигенації не супроводжувалися порушенням ритму серця та параметрів системної гемодинаміки.

Як і при ВЧ ШВЛ, при застосуванні ПАО скорочувався час резекції та накладання анастомозу. Однак перевагою ПАО щодо хірургічного комфорту було те, що повністю була відсутня рухливість легень та дихальних шляхів, не відбувалося розпилення трахеобронхіального секрету та крові з операційної рани, була відсутня суворя необхідність не перетискати просвіт дистальної ділянки трахеї. Показники КОС наприкінці всіх досліджених методик відповідали респіраторному ацидозу. Найбільш виражений респіраторний ацидоз спостерігався під час використання методики ПАО. Крім розглянутих випадків, з якими зіткнулися ми, вважаємо важливим відзначити низку можливих ситуацій, у яких найважливіше значення має знання хірургом правил застосування методик респіраторної підтримки при оперативних втручаннях на дихальних шляхах та узгодженість дій анестезіолога та хірурга: пацієнти з тяжкою кардіальною патологією, що потребують невідкладного оперативного втручання на дихальних шляхах; видалення врослих сітчастих ендопротезів з трахеї при резекції трахеї; видалення ендопротезів трахеї при бронхоскопії; бужування стенозів трахеї [18–20].

Висновки

Респіраторне забезпечення операцій резекції та реконструкції дихальних шляхів може бути виконане із застосуванням потокової апноетичної оксигенації.

Перевагами потокової апноетичної оксигенації щодо хірургічного комфорту були: знерухомлення легень та дихальних шляхів, відсутність розпилення трахеобронхіального секрету та крові з операційної рани та профілактика ускладнень, пов'язаних з порушенням прохідності дихальних шляхів, при хірургічних маніпуляціях, які можуть ускладнитися баротравмою легені.

Методика потокової апноетичної оксигенації дозволяє уникнути серйозних ускладнень, пов'язаних із респіраторним забезпеченням, властивих іншим методам.

Вибір технології визначається рівнем та видом ураження, ступенем стенозу та протяжністю ураженої ділянки, особливостями хірургічного підходу.

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

Внесок авторів. Бойко В.В. — розробка дизайну дослідження, остаточний виклад статті; Кріцак В.В., Сочнева А.Л., Ткаченко В.В. — розробка дизайну дослідження, збір та обробка даних пацієнтів, написання статті.

Список літератури

1. Dalar L, Karasulu L, Abul Y, Özdemir C, Sökücü SN, Tarhan M, Altin S. Bronchoscopic Treatment in the Management of Benign Tracheal Stenosis: Choices for Simple and Complex Tracheal Stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2016 Apr;101(4):1310–7. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2015.10.005. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26704411.
2. Ezemba N, Echih CP, Chime EN, Okorie CO, Okonna FG, Idoko FL, Arua OA. Postintubation tracheal stenosis: Surgical management. *Niger J Clin Pract.* 2019 Jan;22(1):134–137. doi: 10.4103/njcp.njcp_288_18. PMID: 30666033.
3. Freitas C, Martins N, Novais-Bastos H, Morais A, Fernandes G, Magalhães A. The role of interventional bronchoscopy in the management of post-intubation tracheal stenosis: A 20-year experience. *Pulmonology.* 2021 Jul-Aug;27(4):296–304. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.12.004. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31901372.
4. Ito T, Shingu K, Maeda C, Kitazawa M, Mizukami Y, Hiraguri M, Horigome N, et al. Acute airway obstruction due to benign asymptomatic nodular goiter in the cervical region: A case report. *Oncol Lett.* 2015 Sep;10(3):1453–1455. doi: 10.3892/ol.2015.3464. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26622689; PMCID: PMC4533311.
5. Liu J, Wu W, Liu S, Xu Z, Wang J, Li B. A Modified Tracheal Transaction Approach for the Repair of Nonmalignant Tracheoesophageal Fistulas: A Report of 5 Cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2017;79(3):147–152. doi: 10.1159/000468943. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28391268.
6. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest.* 2016 Aug;150(2):426–41. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.001. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26874192.
7. Qureshi YA, Muntzer Mughal M, Markar SR, Mohammadi B, George J, Hayward M, Lawrence D. The surgical management of non-malignant aerodigestive fistula. *J Cardiothorac Surg.* 2018 Nov 15;13(1):113. doi: 10.1186/s13019-018-0799-1. PMID: 30442164; PMCID: PMC6238307.
8. Zuo T, Gao Z, Chen Z, Wen B, Chen B, Zhang Z. Surgical Management of 48 Patients with Retrosternal Goiter and Tracheal Stenosis: A Retrospective Clinical Study from a Single Surgical Center. *Med Sci Monit.* 2022 Aug 11;28:e936637. doi: 10.12659/MSM.936637. PMID: 35949114; PMCID: PMC9380444.
9. Xiong XF, Xu L, Fan LL, Cheng DY, Zheng BX. Long-term follow-up of self-expandable metallic stents in benign tracheobronchial stenosis: a retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2019 Feb 8;19(1):33. doi: 10.1186/s12890-019-0793-y. PMID: 30736856; PMCID: PMC6368722.
10. Jin S, Sugitani I. Narrative review of management of thyroid surgery complications. *Gland Surg.* 2021 Mar;10(3):1135–1146. doi: 10.21037/gs-20-859. PMID: 33842257; PMCID: PMC8033047.
11. Misaki M, Kawakita N, Hara T, Yamagami H, Takeuchi T, Miyamoto N, Sakamoto S, et al. Silicone stent placement for tracheal stenosis induced by a giant goiter due to Graves' disease: a case report.

Gland Surg. 2024 Apr 29;13(4):578-583. doi: 10.21037/gs-23-499. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38720672; PMCID: PMC11074657.

12. Kim WK, Shin JH, Kim JH, Song JW, Song HY. Management of tracheal obstruction caused by benign or malignant thyroid disease using covered retrievable self-expandable nitinol stents. *Acta Radiol.* 2010 Sep;51(7):768-74. doi: 10.3109/02841851.2010.491093. PMID: 20707660.

13. Kather D, Steinack C, Franzen DP. Endoscopic treatment of benign tracheal stenosis: a single-centre study. *Swiss Med Wkly.* 2024 Jun 17;154:3363. doi: 10.57187/s.3363. PMID: 38885613.

14. Marchioni A, Andrisani D, Tonelli R, Andreani A, Cappiello GF, Ori M, et al. Stenting versus balloon dilatation in patients with tracheal benign stenosis: The STROBE trial. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(2):395-403. Epub 2022 Apr 19. doi: 10.1002/lio2.734. PubMed PMID: 35434321; PubMed Central PMCID: PMCPCMC9008152.

15. Ravikumar N, Ho E, Wagh A, Murgu S. The role of bronchoscopy in the multidisciplinary approach to benign tracheal stenosis. *J Thorac Dis.* 2023;15(7):3998-4015. Epub 2023 Aug 10. doi: 10.21037/jtd-22-1734. PubMed PMID: 37559626; PubMed Central PMCID: PMC10407490.

16. Auchincloss HG, Wright CD. Complications after tracheal resection and reconstruction: prevention and treatment. *J Thorac*

Dis. 2016;8(Suppl 2):S160-7. Epub 2016 Mar 17. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.86. PubMed PMID: 26981267; PubMed Central PMCID: PMCPCMC4775259.

17. Lukinović J, Bilić M. Overview of Thyroid Surgery Complications. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(Suppl 1):81-86. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.10. PMID: 34219888; PMCID: PMC8212606.

18. Mishra T, Mohapatra I, Srivastava V, Rout TK. Assessment of Post-operative Complications in Patients Undergoing Thyroid Surgery in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Cureus.* 2023 Jul 27;15(7):e42549. doi: 10.7759/cureus.42549. PMID: 37637525; PMCID: PMC10460142.

19. Pankiv V. Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis. *Child's Health.* 2024;19(7):429-433. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.7.2024.1754>.

20. Kamyshna I, Pavlovych L, Pankiv V, Khodorovska A, Bilous O, Kamyshnyi O. The molecular fundamentals of neurorehabilitation and their modulation by thyroid hormones. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(2):126-132. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1374>.

Отримано/Received 04.03.2025

Рецензовано/Revised 20.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 06.06.2025 ■

Information about authors

Valeriy V. Boyko, Academician of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: igusurg@ukr.net, vv.boiko@knmu.edu.ua; Director of the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9274-2153>

Vasyl V. Kritsak, PhD in Medicine, Head of the Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: kritsakkv@gmail.com; Surgeon, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3712-6235>

Anastasiia L. Sochnieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sochnevanastya@gmail.com; phone: +380 (99) 770-75-20; V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0106-5247>

Volodymyr V. Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, Medical Director of the University Clinic, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: volodya55@yahoo.com; Surgeon, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-5194-4340>

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. V.V. Boyko — development of the research design, the final summary of the article; V.V. Kritsak, A.L. Sochnieva, V.V. Tkachenko — development of the study design, collection and processing of patient data, writing the article.

V.V. Boyko^{1,2}, V.V. Kritsak^{1,3}, A.L. Sochnieva^{1,3}, V.V. Tkachenko^{1,3}

¹ V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Respiratory support during the surgical treatment of tracheal scar stenosis in patients with thyroid pathology

Abstract. Background. Currently, surgical interventions on the chest and respiratory tract have undergone significant progress. New methods of performing complex resections and reconstructions of the respiratory tract are increasingly being introduced into practice. Regenerative medicine is developing — from the use of cadaveric transplants to modern biosynthetic respiratory tracts. In this regard, knowledge and skills in using various special respiratory techniques are necessary. The purpose of the work was to study the methods of respiratory support in tracheal surgery from the standpoint of patient safety, surgical comfort and intraoperative interaction between the surgeon and anesthesiologist. **Materials and methods.** The study included 130 patients with stenosing diseases of trachea and main bronchi on the background of thyroid pathology who were operated on in the Institute's clinic since 2017 using flow apnoeic oxygenation at the stages of resection and reconstruction of the respiratory tract. The average age of the patients was 39 ± 12 years, the physical status according to the classification of the American Society of Anesthesiologists corresponded to classes I–II. Flow apnoeic oxygenation was used at the main stages of circular tracheal resection with anastomo-

sis, tracheoplasty with the placement of a T-shaped tube, separation of the tracheoesophageal fistula with circular tracheal resection, two-level circular tracheal resection, and other tracheoplastic operations. **Results.** The advantages of flow apnoeic oxygenation in terms of surgical comfort were immobility of the lungs and airways, absence of spraying of tracheobronchial secretions and blood from the surgical wound, and prevention of complications associated with impaired airway patency during surgical manipulations, which can be complicated by lung barotrauma. Respiratory support for resection and reconstruction of the airways in patients with thyroid diseases can be performed using flow apnoeic oxygenation. **Conclusions.** The flow apnoeic oxygenation technique allows avoiding serious complications associated with respiratory support inherent in other techniques. The choice of technology is determined by the level and type of lesion, the degree of stenosis, the length of the affected area, and the characteristics of the surgical approach.

Keywords: stenosing diseases of the trachea; thyroid diseases; resection and reconstruction of the respiratory tract; respiratory support

Duha T. Al-Taie, Muneera M. Adlan
Ministry of Education, Basrah, Iraq

Evaluation of irisin levels and lipid profiles in obese men with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) represents a global health problem as a result of lifestyle changes, represented by altered dietary habits and the city life that community members live, as well as lack of movement. Irisin belongs to the class of muscle-fat kinetics because it works in both fatty and muscular tissues. It is a thermogenic protein that stimulates energy production and the burning of brown adipose tissue when exercising. The present study purposed to estimate the level of irisin hormone and some biochemical parameters in obese men with type 2 DM, and to determine the relationship of irisin with the level of blood sugar accumulation in men with type 2 DM and obesity, and in healthy people. **Materials and methods.** The study included collecting 90 blood samples: 60 from men with type 2 DM and obesity, and 30 from unaffected (healthy) men. The samples were divided into two groups based on age of participants: 24–44 and 45–65 years. Each of them included 45 samples (30 from patients and 15 from healthy individuals). **Results.** The body mass index and serum irisin level of patients with type 2 DM and obesity in both age groups were significantly increased compared to healthy subjects at the probability level of $P \leq 0.05$. The results also showed that the glucose concentration and cumulative sugar of patients with type 2 DM and obesity in both age groups were significantly increased compared to healthy subjects at the probability level of $P \leq 0.05$. As for the biochemical tests that included lipid profile evaluation, there was a significant increase in total cholesterol, triglycerides, low- and very low-density lipoprotein in the serum of patients with type 2 DM in both age groups compared to healthy people. The concentration of high-density lipoprotein in the serum of patients with type 2 DM and obesity in both age groups decreased significantly compared to healthy people at the probability level of $P \leq 0.05$. **Conclusions.** The current study concluded that serum irisin levels and most lipid profile parameters were elevated in patients with type 2 diabetes and obesity, which may indicate an association between the content of this myokine and lipid profile disorders in men with DM.

Keywords: irisin; type 2 diabetes mellitus; lipid profile; men

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the chronic medical conditions resulting from various genetic, viral, environmental, or functional factors. DM is not a single disease, but rather several diseases that affect the body's organs and share with each other a basic physiological condition, which is an elevated level of glucose in the blood plasma (hyperglycemia) [1].

High glucose in both types of the disease (type 1 and type 2) is due to a relative or absolute deficiency in the secretion of the hormone insulin or the presence of factors that oppose the action of insulin, or both, which leads to disturbances in the metabolism of important nutrients such as carbohydrates, fats and proteins, all of which end with an increase in blood sugar over its normal rate and finally its appearance in the urine [2].

DM a global health problem as a result of changes in life-style, represented by changes in dietary habits and the city life that community members live, as well as lack of movement. All of these factors have led to the spread of this chronic disease on a global scale [3]. DM affects more than 415 million people worldwide and causes approximately 5 % of deaths globally each year [4]. The disease is strongly associated with obesity, advanced age, and family history [5]. Additionally, DM is a chronic inflammatory disease characterized by insulin resistance associated with obesity [6].

Obesity is a chronic medical condition characterized by excessive accumulation of body fat [7] and it is a serious global problem due to its negative impact on well-being and its relationship to increased mortality and worsening disease [8]. It is one of the most important factors that lead to many metabolic complications including type 2 diabetes mellitus

(T2DM), insulin resistance (IR) and cardiovascular disease (CVD) [9]. Obesity is measured using the body mass index (BMI), which is determined by dividing a person’s body weight in kilograms by the square of his height in meters. Therefore, individuals can be classified into three categories, normal (BMI 18–24.9 kg/m²) and overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) and obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) [10].

Irisin is a muscle kinetic hormone (myokine) and is a polypeptide that contains 112 amino acid residues and has a molecular weight of about 12 kilodaltons. It is released into the bloodstream from the proteolytic cleavage of fibronectin type III domain containing protein 5, called fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5), which is generated by muscle contraction in muscular tissue [11]. Irisin belongs to the class of muscle-fat kinetics (adipomyokine) because it works in both fatty and muscular tissues. It is a thermogenic protein that stimulates energy production and the burning of brown adipose tissue when exercising. Therefore, irisin plays an important role in energy balance and metabolism, as it works to lose weight and improve IR [12].

Skeletal muscles are the main source of irisin production, and many studies have found a strong correlation between levels of this hormone in the blood and increased expression of the FNDC5 mRNA gene in human tissues [13]. It is secreted primarily by subcutaneous white adipose tissue and plays a key regulatory role in the conversion of white fat into brown fat, suggesting a potential role in reducing fat accumulation and reducing obesity while improving glucose resistance [14, 15].

The purpose was to estimate the level of irisin hormone and some biochemical parameters in obese men with type 2 diabetes, and to determine the relationship of irisin with the level of blood sugar accumulation in men with type 2 diabetes and obese, and compare them to healthy people.

Materials and methods

Sample collection. 90 blood samples were collected from obese men and those with T2DM from patients at the endocrine and Diabetes Hospital in Misan Governorate. It was distributed to 60 blood samples from men with T2DM and obese, and 30 blood samples from men without DM (healthy). The samples were divided into two groups based on age. The first group included 45 samples (30 patients and 15 healthy), whose ages ranged from 24 to 44 years, and the second group included 45 samples (30 patients and 15 healthy) whose ages ranged from 45 to 65 years. A questionnaire was designed to obtain the actual information of men with control and patients groups.

Preparation of blood serum. 5 mL of venous blood was drawn from the elbow using a clean medical syringe, then the blood was placed in special tubes called gel tubes and left for 20 minutes. It was then placed in a centrifuge for 15 minutes at a rate of 3000 rpm to obtain the blood serum. The serum was then divided and placed in 1.5 mL Eppendorf tubes, and the samples were stored at –80 °C in deep freeze until the immunological and biochemical tests for the current study were performed.

Estimating the level of the hormone irisin in the serum of patients and healthy. The well-known immunological method, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), was

adopted to estimate the level of the irisin hormone using an American-made ELISA reader device using measuring kits prepared by the American company MyBioSource. Glucose and the amount of cumulative sugar in the blood were estimated using the Bio Rad device, and lipid profiles were estimated using a Spectrophotometer device and a measuring kit supplied by BIOLABO (France).

Statistical analysis. Statistical analysis throughout our study are performed by using one way ANOVA by general liner model procedure using statistical package for social science (SPSS) version 21. The level of significance was $P \leq 0.05$.

Results
Body mass index in patients and healthy people

The results of the study showed that there was a significant increase at the probability level of $P \leq 0.05$ in the body mass index in patients with T2DM and obese in both age groups in the first group (24–44 years) and the second group (45–65 years) to detect healthy people (Table 1).

Table 1. The values of BMI in patients and healthy groups (mean ± SE, kg/m²)

Groups		BMI	P-value
I, n = 45	Healthy, n = 15	22.40 ± 1.09	0.000
	Patients, n = 30	29.97 ± 0.95*	
II, n = 45	Healthy, n = 15	24.10 ± 0.95	0.001
	Patients, n = 30	28.10 ± 0.59*	

Note (here and in Tables 2–4): * — significant difference at probability level of $P \leq 0.05$.

Estimating the level of the hormone irisin in patients and healthy

The results of the current study showed that there was a significant increase at the probability level of $P \leq 0.05$ in the concentration of irisin in T2DM patients and obese people in the two age groups in the first group (24–44 years) and the second group (45–65 years) compared to its concentration in healthy, shown in Table 2.

Table 2. Concentration of irisin in the serum of patients and healthy (mean ± SE, ng/ml)

Groups		Irisin	P-value
I, n = 45	Healthy, n = 15	134.85 ± 4.31	0.000
	Patients, n = 30	173.35 ± 3.34*	
II, n = 45	Healthy, n = 15	134.85 ± 8.41	0.000
	Patients, n = 30	174.79 ± 3.13*	

Glucose and HbA1c concentration

The results shown in Table 3 showed a significant increase at the probability level of $P \leq 0.05$ in glucose concentration and cumulative sugar among T2DM and obese in the two age groups in the first group (24–44 years) and the second group (45–65 years), which compared to its concentration in healthy.

Table 3. Glucose and HbA1c concentration in patients and healthy (mean ± SE)

Groups		Glucose, mg/dL	HbA1c, %
I, n = 45	Healthy, n = 15	83.68 ± 7.74	6.27 ± 0.12
	Patients, n = 30	275.09 ± 26.04*	10.35 ± 0.44*
	P-value	0.000	0.000
II, n = 45	Healthy, n = 15	97.46 ± 9.80	6.77 ± 0.29
	Patients, n = 30	242.45 ± 18.00*	9.18 ± 0.37*
	P-value	0.000	0.000

Table 4. Concentration of lipids in the patients and healthy (mean ± SE, mg/dl)

Groups		TC	TG	HDL	LDL-C	VLDL-C
I, n = 45	Healthy, n = 15	160.55 ± 4.09	124.86 ± 15.60	41.11 ± 2.46	86.36 ± 2.51	24.97 ± 3.12
	Patients, n = 30	180.68 ± 6.15*	297.21 ± 42.93*	34.75 ± 1.81*	97.50 ± 3.29*	59.46 ± 8.59*
	P-value	0.03	0.008	0.04	0.03	0.008
II, n = 45	Healthy, n = 15	153.89 ± 6.72	187.29 ± 18.39	54.17 ± 11.57	76.78 ± 9.08	36.71 ± 5.01
	Patients, n = 30	180.32 ± 6.62*	280.37 ± 29.32*	29.57 ± 1.19	98.66 ± 3.91*	56.09 ± 5.86*
	P-value	0.01	0.03	0.05	0.01	0.03

Estimating the concentration of lipids in the serum

The results shown in Table 4 showed a significant increase in the concentration of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and very low-density lipoprotein, while statistical analysis showed a significant decrease in the concentration of high-density lipoprotein at the probability level of $P \leq 0.05$. In patients with T2DM and obese in the two age groups: the first group (24–44 years) and the second group (45–65 years), compared to its concentration in healthy.

Discussion

The results of the current study showed that there was a significant increase at the probability level of $P \leq 0.05$ in the BMI in patients with T2DM in the two age groups in the first group (24–44 years) and the second group (45–65 years) compared with healthy. The reason for this is most likely that all diabetic patients in the current study are obese and suffer from obesity and accumulation of fat in the body. Thus, the BMI is an indicator of the amount of fat a person has, and it is also a means of assessing health risks using the person’s weight and height.

The results of the current study also showed that there was a significant increase at the probability level of $P \leq 0.05$ in the level of the hormone irisin in diabetic patients in the two age groups in the first group and the second group compared to its concentration in healthy. The reason for this increase may be attributed to increased secretion of the irisin’s lipoprotein, mainly by adipose tissue and adipose and muscle cells in obese individuals who have a high BMI, which is considered a compensatory response to combat obesity [16].

The results of the current study were consistent with the results of the study [17], as that study indicated an increase in the level of irisin in obese people compared to healthy people. They considered this increase as an adaptive response to the metabolic disorder caused by obesity, which caused

irisin resistance. The results of the study [18] did not agree with the results of our study, as the study showed a decrease in irisin levels in patients with T2DM compared to healthy.

The results of the current study also showed that there was a significant increase at the probability level of $P \leq 0.05$ in the concentration of glucose in patients and in the two age groups compared to its concentration in healthy people, the rise in glucose levels in blood plasma is due to a decrease in the process of glucose assimilation by cells due to a decrease in the number of insulin receptors on cell surfaces or due to weak sensitivity of insulin to glucose. This step represents the beginning of the development of T2DM, so irisin is secreted by adipose and muscle cells at high levels [19]. The high level of cumulative blood sugar may be attributed to poor control of glucose levels and increased blood viscosity, as the percentage of glucose affects the properties of red blood cells, which reduces their flexibility and increases their tendency to aggregate, thus leading to the binding of glucose to hemoglobin [20].

The results showed a significant increase in cholesterol concentration in diabetic patients in both age groups at a probability level of $P \leq 0.05$ compared to its concentration in healthy. The reason for its high levels may be due to its lack of absorption from the intestine due to the lack of activity of the enzyme cholesterol acyl transferase [21].

The results also showed a significant increase in the level of triglycerides, as this study was consistent with the findings of [22]. The reason may be attributed to high glucose in the blood, which leads to a continuous increase in the production of triglycerides. The reason for this increase is due to a decrease in the activity of the lipoprotein lipase enzyme. The decrease in the activity of this enzyme is due to a lack of insulin, which causes the accumulation of triglycerides as sources of energy [23].

As for lipoproteins, the results showed a significant decrease in the concentration of high-density lipoprotein (HDL-C) at a probability level of $P \leq 0.05$ in diabetic pa-

tients in both age groups compared to healthy. There was a significant increase in the concentration of low-density lipoprotein (LDL-C). These results may be attributed to the effect of high BMI and the effect of IR in patients with T2DM. The increase in the level of LDL-C results from the effect of insulin secretion on a number of high-density lipoprotein receptors, thus resulting in chronic insulin deficiency associated with a decrease in LDL receptors [24].

The occurrence of disorders in lipid profiles, especially high triglycerides and low HDL cholesterol, may be associated with the presence of many diseases, including DM, obesity, and cardiovascular diseases [25]. The results of the current study were consistent with the results of the study [26], which found that high body mass index is associated with increased levels of harmful cholesterol and decreased levels of beneficial cholesterol.

In addition, people with hyperglycemia have an increased levels of triglycerides accompanied by decreased levels of good cholesterol HDL, as the liver lipase enzyme converts high-density protein into smaller particles that are quickly removed from the plasma, leading to decreased levels in the blood [27].

The results of the study showed a significant increase in the concentration of very low-density lipoprotein (VLDL) at the probability level of $P \leq 0.05$ in diabetic patients in both age groups compared to its concentration in healthy people. The reason for the increase in very high-density lipoproteins may be attributed to their being a major indicator of lipid disorders in diabetic and obese patients, and the change in their level is linked to the change in the level of triglycerides produced by the liver, as the activity of the liver lipase in demolishing lipoproteins rich in triglycerides, including VLDL, decreases, so their level in blood plasma increases [28].

Conclusions

The study concluded that the level of irisin and most lipid profile indices was elevated in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, which may indicate a link between the high level of irisin and the high level of some lipid profiles in diabetic and obese men.

References

1. Bahari NI, Ahmad N, Mahmud MH, Baharom M, Amir SM, Peng CS, et al. Issues and challenges in the primary prevention of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Prev. 2023;44(1):105-125.* doi: 10.1007/s10935-022-00707-x.
2. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand. 2022;37(1):61-66.* doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119.* doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
4. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, Donaghue KC; International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group; Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, Rai P, Ogle GD. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(10):741-760.* doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
5. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus — an overview. *Int J Mol Sci. 2024;25(3):1882.* doi: 10.3390/ijms25031882.
6. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):101.* doi: 10.1186/s12933-021-01289-4.
7. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev. 2020;41(3):bnaa004.* doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
8. Alnowihi SM, Al Doghathier HA, Osman NN. Serum visfatin concentration and its relationship with sex hormones in obese Saudi women. *Int J Health Sci (Qassim). 2020;14(3):9-13.*
9. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord. 2018;23(2):149-157.* doi: 10.1007/s40519-018-0481-6.
10. Berthoud HR, Klein S. Advances in obesity: causes, consequences, and therapy. *Gastroenterology. 2017;152(7):1635-1637.* doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.045.
11. Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Riquier D, Cinti S. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *J Lipid Res. 2012;53(4):619-629.* doi: 10.1194/jlr.M018846.
12. Polyzos SA, Mathew H, Mantzoros CS. Irisin: a true, circulating hormone. *Metabolism. 2015;64(12):1611-1618.* doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.001.
13. Rodríguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol (Oxf). 2017;219(2):362-381.* doi: 10.1111/apha.12686.
14. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell. 2007;131(2):242-256.* doi: 10.1016/j.cell.2007.10.004.
15. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature. 2012;481(7382):463-468.* doi: 10.1038/nature10777.
16. Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life. 2016;68(7):544-556.* doi: 10.1002/iub.1511.
17. Jia J, Yu F, Wei WP, Yang P, Zhang R, Sheng Y, Shi YQ. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: a meta-analysis. *World J Clin Cases. 2019;7(12):1444-1455.* doi: 10.12998/wjcc.v7.i12.1444.
18. Shelbaya S, Abu Shady MM, Nasr MS, Bekhet MM, Maged YA, Abbas M. Study of irisin hormone level in type 2 diabetic patients and patients with diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev. 2018;14(5):481-486.* doi: 10.2174/1573399813666170829163442.
19. Gao W, Pu L, Wei J, Yao Z, Wang Y, Shi T, et al. Serum antioxidant parameters are significantly increased in patients with type 2 diabetes mellitus after consumption of Chinese propolis: a randomized controlled trial based on fasting serum glucose level. *Diabetes Ther. 2018;9(1):101-111.* doi: 10.1007/s13300-017-0341-9.
20. Vetcher AA, Zhukov KV, Gasparyan BA, Shishonin AY. Hypothetical reason for the restoration of HbA1c level for pre-diabetic patients through the recovery of arterial blood flow access to rhomboid fossa. *Diabetology. 2022;3(3):470-476.* doi: 10.3390/diabetology3030035.

21. Hori M, Satoh M, Furukawa K, Sakamoto Y, Hakamata H, Komohara Y, et al. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-2 (ACAT-2) is responsible for elevated intestinal ACAT activity in diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(9):1689-1695. doi: 10.1161/01.ATV.0000137976.88533.13.
22. Nomani H, Hesami O, Vaisi-Raygani A, Tanhapour M, Bahrehmand F, Rahimi Z, et al. Association between the -11377 C/G and -11391 G/A polymorphisms of adiponectin gene and adiponectin levels with susceptibility to type 1 and type 2 diabetes mellitus in population from the west of Iran, correlation with lipid profile. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):3574-3582. doi: 10.1002/jcb.27634.
23. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V. Dyslipidemia in latent autoimmune diabetes in adults: the relationship with vitamin D. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(5):357-363. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1420.
24. Suryawanshi NP, Bhutay AK, Nagdeote AN, Jadhav AA, Maanoorkar GS. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21(1):126-130. doi: 10.1007/BF02913080.
25. Shabana, Shahid SU, Sarwar S. The abnormal lipid profile in obesity and coronary heart disease (CHD) in Pakistani subjects. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):73. doi: 10.1186/s12944-020-01248-0.
26. Milyani AA, Al-Agha AE. The effect of body mass index and gender on lipid profile in children and adolescents in Saudi Arabia. *Ann Afr Med.* 2019;18(1):42-46. doi: 10.4103/aam.aam_17_18.
27. Sutter I, Velagapudi S, Othman A, Riwanoto M, Manz J, Rohrer L, et al. Plasmalogens of high-density lipoproteins (HDL) are associated with coronary artery disease and anti-apoptotic activity of HDL. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):539-546. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.037.
28. Fisher EA. The degradation of apolipoprotein B100: multiple opportunities to regulate VLDL triglyceride production by different proteolytic pathways. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(5):778-781. doi: 10.1016/j.bbapip.2012.02.001.

Received 02.04.2025

Revised 30.05.2025

Accepted 04.06.2025

Information about authors

Duha T. Al-Taie, PhD, Assistant Lecturer, Ministry of Education, Basrah, Iraq; e-mail: Medicalresearch20@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0009-0495-8578>
Muneera M. Adlan, PhD, Physiologist, Lecturer, Ministry of Education, Basrah, Iraq; e-mail: noraa22w@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1718-2854>

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. Duha T. Al-Taie, Muneera M. Adlan — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, original draft, review and editing.

Duha T. Al-Taie, Muneera M. Adlan
Ministry of Education, Basrah, Iraq

Оцінка рівнів іризину та ліпідного профілю в чоловіків з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) є глобальною проблемою охорони здоров'я внаслідок змін способу життя, які полягають в порушенні харчування та стилю життя, а також зниженій фізичній активності. Іризин — новий адипокін із важливими автокринними й ендокринними функціями. Він продукується не тільки м'язовою тканиною, але й лімфоїдними органами, жировою і нервовою тканиною. **Мета:** оцінити рівень іризину та деяких біохімічних параметрів у чоловіків з ожирінням і ЦД 2-го типу, а також визначити зв'язок іризину з показниками глікемії в чоловіків із ЦД 2-го типу й ожирінням і здорових людей. **Матеріали та методи.** Дослідження включало збір 90 зразків крові (60 від чоловіків із ЦД 2-го типу й ожирінням і 30 від здорових осіб), що були розділені на дві групи за віком учасників: 24–44 та 45–65 років. Кожна включала 45 зразків (30 від пацієнтів і 15 від здорових осіб). **Результати.** Індекс маси тіла та рівень іризину в сироватці крові хворих із цукровим діабетом 2-го типу й ожирінням в обох вікових групах були вірогідно підвищені порівняно зі здоровими учасниками ($P \leq 0,05$). Концентрація

глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й ожирінням в обох вікових групах також була вірогідно підвищена порівняно зі здоровими людьми ($P \leq 0,05$). Щодо біохімічних тестів, які включали оцінку показників ліпідного профілю, то результати показали вірогідне збільшення концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в обох вікових групах порівняно зі здоровими особами. Спостерігалось вірогідне зниження ($P \leq 0,05$) вмісту ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й ожирінням в обох вікових групах порівняно зі здоровими людьми. **Висновки.** Рівень іризину та показники ліпідогрामी були підвищені в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням, що свідчить про взаємозв'язок між умістом цього міокіну й порушеннями ліпідного профілю в чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: іризин; цукровий діабет 2-го типу; ліпідний профіль; чоловіки

UDC 616.5-002-02-092-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1569>

L.V. Konovalenko¹, V.I. Litus¹, Yu.I. Komisarenko², O.I. Litus¹
¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Overlap syndrome of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis: metabolic patterns

Abstract. Background. In recent years, multifaceted studies of the relationship between allergic skin diseases, in particular atopic dermatitis (AD) and allergic contact dermatitis (ACD), and metabolic disorders have been actively developing. Studies have shown that type 2 diabetes mellitus can increase the risk of AD. Inflammation and oxidative stress, which are observed in metabolic syndrome, have been inextricably linked to ACD, since reactive oxygen species are involved in the initial sensitization to the allergen, as well as in the development of pathogenic allergic reactions. The purpose of the study was to investigate the clinical efficacy of treatment for AD and ACD overlap syndrome (OS) in patients with metabolic disorders. **Materials and methods.** Comprehensive treatment of patients with AD and ACD OS who had impaired glycemia and lipid metabolism was performed. Before the start of treatment, after a month and 3 months, a lipid profile, fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) indicators were evaluated. Patients were also assessed for the prevalence of eczema using the Eczema Area and Severity Index (EASI). **Results.** After the treatment, patients showed a tendency to reduce blood glucose (from 6.80 ± 0.18 to 5.20 ± 0.11 mmol) and HbA1c (from 6.40 ± 0.22 to 5.10 ± 0.16 %) from 1 to 3 months of observation, and lipid profile indicators normalized: the concentration of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins decreased, while high-density lipoproteins showed a tendency to increase. The assessment of the prevalence of eczema according to the EASI showed that before the start of treatment, mild lesions were present in 11 (25.0 %) patients, moderate — in 17 (38.6 %), and the proportion of patients with severe and widespread lesions was 18.2 %. At the end of the monitoring period, 20 (45.5 %) patients had no obvious clinical manifestations of the disease, 20 (45.5 %) patients had mild form, 6 (13.6 %) had moderate, and 4.6 % had severe and widespread lesions. **Conclusions.** The proposed algorithm for the management of patients with AD and ACD OS who have metabolic syndrome and prediabetes is effective, as evidenced by the obtained data on glycemic indicators and lipid profiles in dynamics, as well as the results of the assessment on the EASI.

Keywords: atopic dermatitis; allergic contact dermatitis; overlap syndrome; metabolic disorders; prediabetes; lipid profile

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia caused by insulin resistance and β -cell dysfunction, accounts for 90–95 % of diabetes cases worldwide [1]. It often leads to serious complications such as cardiovascular disease, neuropathy, renal disease, and retinopathy, which is usually associated with chronic inflammation [2]. Meanwhile, obesity and insulin resistance often provoke systemic inflammation with in-

creased levels of inflammatory factors such as TNF- α and IL-6, which in turn impairs insulin signaling [3].

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common skin diseases in the world. It occurs with varying frequencies in different countries and ethnic groups, for European countries this figure is up to 20 % in children and up to 10 % in adults [4, 5].

Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed-type hypersensitivity reaction generated by the human immune system in response to a small molecule (less than 500 daltons),

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Конаваленко Людмила Василівна, лікар-дерматовенеролог, лікар-алерголог, аспірант, кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: dermatology@i.ua

For correspondence: Liudmyla V. Konovalenko, Dermatovenereologist, Allergist, PhD-student, Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dermatology@i.ua

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

or hapten, coming into contact with the skin of a sensitized person [6]. ACD accounts for about 20 % of contact dermatoses [7], which occur as a result of contact with common allergens: nickel, preservatives, fragrances, textile chemicals, sunscreens [8].

The combination of AD with ACD or the occurrence of ACD on the background of atopic dermatitis has been called the overlap syndrome (OS) [9, 10]. Studies have shown that patients with AD have an increased risk of developing ACD compared to those without AD [9]. Allergens and haptens are triggering factors in the group of patients with the AD and ACD overlap syndrome [10].

Recently, it has been shown that AD is associated with a lifetime risk of developing diabetes and prediabetes [11]. It has also been shown that DM2 may increase the risk of developing AD [12]. Studies have shown that AD in adults has been associated with a higher prevalence of dyslipidemia; multivariate analysis demonstrated a significant overrepresentation of metabolic syndrome in moderate to severe AD ($p = 0.04$) [13].

In recent years, the term prediabetes has been widely used by physicians of all specialties. This condition is characterized by elevated blood glucose levels above normal, but not on a permanent basis [14]. Prediabetes involves impaired fasting glycemia, with a glycated hemoglobin level of 5.7–6.4 % [15]. Nevertheless, with prediabetes, it is possible for a person to achieve stable normal glycemia indicators and prevent the further development of diabetes without the use of drug therapy — and this is only possible through lifestyle correction: streamlining diet and physical activity to reduce weight and regulate lipid metabolism, preventing stressful effects, normalizing sleep, and giving up bad habits [14, 15].

The purpose of the study was to investigate the clinical efficacy of treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in patients with metabolic disorders.

Materials and methods

At the clinic of the Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology of the Shupyk National Healthcare University (Kyiv) in 2021–2025, 79 patients with confirmed overlap-syndrome of AD and ACD underwent dispensary observation, of which 44 (26 women and 15 men aged 19 to 49 years) were overweight. According to the European recommendations (EASD) [16], such patients were prescribed diet therapy with a complete rejection of sweet foods and bread products, restriction of animal fats and an increased specific gravity of vegetable fiber, as well as dosed physical activity in the form of regular walks 2 times a day. Patients who had an exacerbation of AD or ACD at the time of inclusion in the study were prescribed bilastine 1 tablet (20 mg) 1 time per day for 10 days and mometasone furoate cream 2 times a day on the affected skin areas, without rubbing. Before the start of treatment, after a month and after 3 months, patients underwent screening of a lipid profile, fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1C) levels.

Patients were also assessed for eczema prevalence using the Eczema Area and Severity Index (EASI) [17] in which A score of 0 indicates clear or no eczema, 0.1 to 1.0 indicates

almost clear, 1.1 to 7 indicates mild disease, 7.1 to 21 indicates moderate disease, 21.1 to 50 indicates severe disease, and greater than 51 indicates very severe disease.

Results

Screening of glycemic indicators before the start of treatment showed that the average blood glucose level in patients with overlap syndrome of AD and ACD, who were overweight, was 6.80 ± 0.18 mmol/l. After the appointment of dietary habits correction and moderate physical activity, the glucose indicator decreased to an average level of 5.80 ± 0.12 mmol/l after a month, and to 5.20 ± 0.11 mmol/l after 3 months (Fig. 1). In turn, the initial level of glycated hemoglobin in patients was 6.40 ± 0.22 %, and after 1 month it was 5.60 ± 0.08 %. At the end of the monitoring period, i.e. after 3 months — 5.10 ± 0.16 %, the indicator after treatment significantly differs from the initial level, $p < 0.05$ (Fig. 2).

Assessment of lipid metabolism indicators before the start of treatment shows that the average level of total cholesterol in patients was 6.20 ± 0.14 mmol/l. After the appointment of a diet and physical activity, the cholesterol indicator decreased to an average level of 5.60 ± 0.11 mmol/l after a month, and to 5.10 ± 0.16 mmol/l after 3 months. At the same time, the initial level of triglycerides was 4.16 ± 0.14 , and after 1 month it was 2.88 ± 0.13 mmol/l, and after 3 months it was 1.97 ± 0.11 mmol/l (compared to the initial level, $p < 0.05$ (Fig. 3)).

Low-density lipoproteins (LDL) before the start of treatment were on average at 4.70 ± 0.11 mmol/l, after 1 and 3 months 3.90 ± 0.14 and 2.70 ± 0.09 mmol/l, respectively. In contrast, high-density lipoproteins (HDL) showed a tendency to increase: from 0.83 ± 0.13 mmol/l at the start of the study to 1.19 ± 0.15 mmol/l after 3 months (Fig. 4).

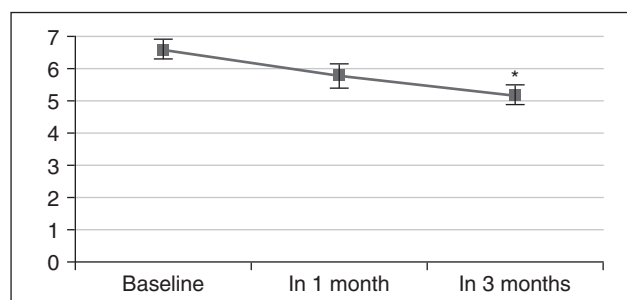


Figure 1. Blood glucose concentration in patients with OS AD + ACD, mmol/l

Note (here and in Fig. 2–4): * — the indicators are significant compared to the baseline, $p < 0.05$

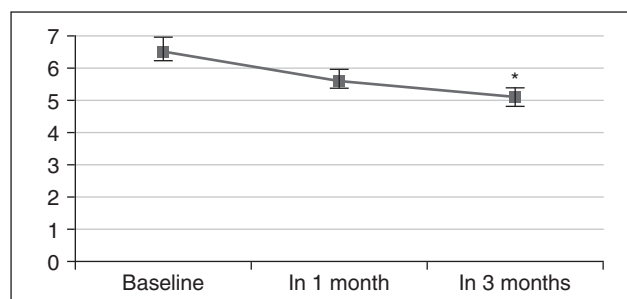


Figure 2. Glycated hemoglobin in patients with OS AD + ACD, %

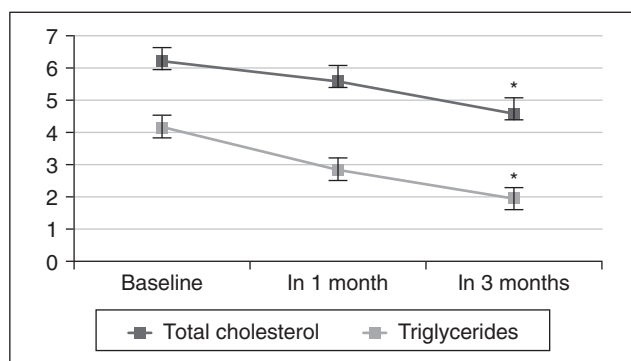


Figure 3. Total cholesterol and triglyceride levels in patients with OS AD + ACD, mmol/l

Assessment of eczema severity according to the EASI index showed that before the start of treatment, 8 (18.2 %) patients had no obvious clinical manifestations of the disease, 11 (25.0 %) patients had mild lesions, 17 (38.6 %) patients had moderate lesions, and the proportion of patients with severe and widespread lesions was 18.2 %. After 1 month, 14 (31.9 %) patients had no obvious clinical manifestations of the disease, 17 (38.6 %) patients had mild lesions, 8 (18.2 %) patients had moderate lesions, 4 (9.1 %) patients had widespread disease, and 1 (2.3 %) patient had very widespread disease. At the end of the monitoring period, 20 (45.5 %) patients had no obvious clinical manifestations of the disease, 20 (45.5 %) patients had mild disease, 6 (13.6 %) patients had moderate disease, and the proportion of patients with severe and widespread lesions was 4.6 % (Fig. 5–7).

The results of the study indicate that in the selected cohort of patients with AD and ACD OS, who were overweight, at the initial level, glycemia indicators indicated a prediabetic state and such patients needed correction of eating habits and recommendations for increasing daily physical activity. After the appointment of an appropriate diet and dosed moderate physical activity in patients, a tendency to decrease blood glucose and glycated hemoglobin indicators is observed from 1 to 3 months of observation. It is also worth noting that after the appropriate recommendations, lipid profile indicators in patients normalized: the concentration of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins decreased, while high-density lipoproteins showed a tendency to increase.

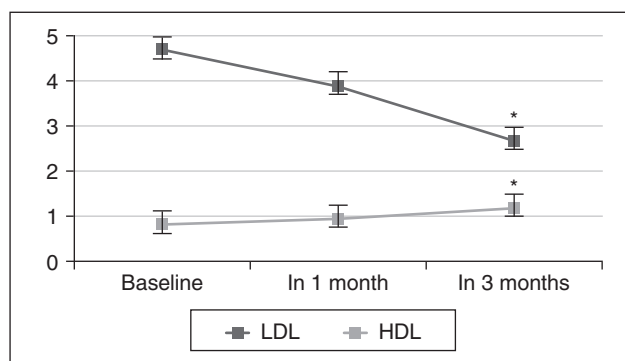


Figure 4. Low- and high-density lipoprotein levels in patients with OS AD + ACD, mmol/l

The recommended correction of the lifestyle of patients with OS AD + ACD, who have metabolic disorders, creates conditions for normalization of general metabolism, and as a consequence — for harmonization of metabolism and prevention of dry skin. This, in turn, ensures the restoration of the skin barrier and prevents possible relapses of the disease, as evidenced by the assessment of the prevalence of skin lesions according to the EASI index.

Discussion

Today, multifaceted studies of the relationship between allergic skin diseases, in particular atopic dermatitis and allergic contact dermatitis, and metabolic disorders are undergoing active development. A study of adult Korean women with atopic dermatitis found an association with metabolic syndrome (MS) ($p = 0.02$) and elevated triglyceride levels ($p = 0.05$) [18]. One possible explanation is that both diseases share altered expression of T-cell cytokines. According to a systematic review, central obesity is a well-established component that is positively correlated with AD and is associated with increased prevalence and severity of the disease [19].

It is also worth noting that excessive release of proinflammatory cytokines, including TNF- α and IL-1, can lead to chronic systemic inflammation, which is central to the pathophysiology of insulin resistance, visceral obesity, hypertension, and dyslipidemia [20, 21].

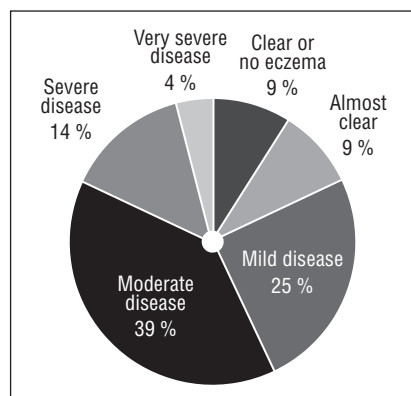


Figure 5. Distribution of patients by the severity of eczema according to the EASI score before the start of treatment

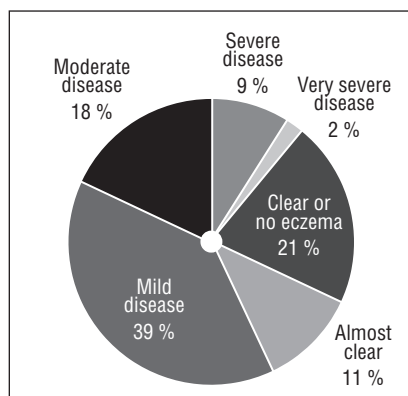


Figure 6. Distribution of patients by the severity of eczema according to the EASI score 1 month after the start of treatment

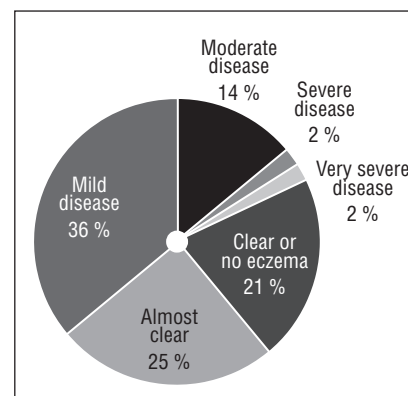


Figure 7. Distribution of patients by the severity of eczema according to the EASI assessment 3 months after the start of treatment

Studies and meta-analyses have shown that AD is positively correlated with various components of MS, including central obesity and hypertriglyceridemia, especially in women [20–22]. Studies have also shown a significantly increased risk of hyperlipidemia, hypertension, and type 2 diabetes in patients with AD [21], and weight loss in turn improves the outcome of AD treatment [22].

It should also be added that adiponectin is produced exclusively by adipose tissue, the level of which in MS and obesity increases in response to chronic inflammation and oxidative stress [23–25]. Inflammation and oxidative stress, which are observed in metabolic syndrome [26, 27], have been shown to be inextricably linked to allergic contact dermatitis, since reactive oxygen species are involved in the initial sensitization to the allergen, as well as in the development of pathogenic allergic reactions [28]. It is interesting to note that adiponectin is also expressed by adipocytes in conditions of chronic inflammation in atopic dermatitis [29, 30].

Taking into account the above literature data and the results of our own research, we can make a reasonable conclusion that disorders of lipid and carbohydrate metabolism largely accompany chronic allergic skin diseases. For example, among a cohort of 79 patients with OS AD + ACD, 44 (55.7 %) were identified as overweight and prediabetic and became the subject of this study.

Given the chronic inflammation and oxidative stress that occurs in both metabolic syndrome and OS AD + ACD, it is urgent to integrate appropriate diet therapy and physical activity into the management scheme of this category of patients. After all, the normalization of lipid and carbohydrate metabolism creates conditions for reducing the intensity of chronic inflammation while simultaneously reducing the activity of chronic oxygen species, which play one of the key roles in the disruption of the skin barrier and recurrence of chronic allergic dermatoses.

Conclusions

Metabolic syndrome is a prerequisite for the occurrence of chronic inflammation and can be a risk factor for the development of widespread allergic dermatoses, and can also affect their clinical course, provoking relapses.

For patients with AD and ACD OS who are overweight, it is advisable to conduct lipidograms and screening for glycemic indicators in order to establish probable disorders of lipid metabolism and prediabetes and adjust the treatment regimen accordingly.

The proposed algorithm for the management of patients with AD and ACD OS who have metabolic syndrome and prediabetes is effective, as evidenced by the obtained data on glycemic indicators and lipidograms in dynamics, as well as the results of the EASI clinical index assessment.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077–2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.

2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S6–S13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
3. Singh A, Shadangi S, Gupta PK, Rana S. Type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review of pathophysiology, comorbidities, and emerging therapies. *Compr Physiol*. 2025;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph4.70003.
4. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025;405(10478):583–596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02519-4.
5. Yevtushenko YV, Litus VI, Litus OI, Kovalenko OY. Atopic dermatitis: current state of the problem in Ukraine and the world. *Clin Prev Med*. 2023;5:100–109. doi: 10.31612/2616-4868.5.2023.14.
6. Pixley JN, et al. A retrospective study of pediatric allergic contact dermatitis from 2017–2022. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(2):445–452. doi: 10.1007/s13555-024-01314-w.
7. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1184289. doi: 10.3389/fmed.2023.1184289.
8. Sargen M, Sasaki A, Maskey AR, Li XM. Biomarkers to aid in diagnosis of allergic contact dermatitis. *Front Allergy*. 2025;6:1564588. doi: 10.3389/falgy.2025.1564588.
9. Pootongkam S, Nedorost S. Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2014;1:329–336. doi: 10.1007/s40521-014-0028-7.
10. Luan X, Cui X, Jia Y, Wang Z, Yang Y, Wang K, Luo D. Does atopic dermatitis increase the risk of allergic contact dermatitis? *Immunol Lett*. 2025;272:106969. doi: 10.1016/j.imlet.2025.106969.
11. Lu F, Wu B, Wang Y. Mendelian randomization indicates that atopic dermatitis contributes to the occurrence of diabetes. *BMC Med Genomics*. 2023;16:132. doi: 10.1186/s12920-023-01575-y.
12. Lin CH, Wei CC, Lin CL, Lin WC, Kao CH. Childhood type 1 diabetes may increase the risk of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):88–94. doi: 10.1111/bjd.14166.
13. Shalom G, Dreier J, Kridin K, Horev A, Khoury R, Batat E, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1762–1767. doi: 10.1111/jdv.15642.
14. Pragati G, Paolo P. Divergence in prediabetes guidelines: a global perspective. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;223:112142. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112142.
15. Dal Grande A, van Herck M, et al. Incidence of prediabetes and diabetes in a European longitudinal general population cohort and its associated factors: results from the Austrian LEAD study. *J Diabetes Res*. 2025;2025:5540276. doi: 10.1155/jdr/5540276.
16. Cosentino F, Grant PJ, 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;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
17. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index — a Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187–192. doi: 10.1097/DER.0000000000000895.
18. Fatima F, Das A, Kumar P, Datta D. Skin and metabolic syndrome: an evidence-based comprehensive review. *Indian J Dermatol*. 2021;66(3):302–307. doi: 10.4103/ij.d.IJD_728_20.
19. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic syndrome and skin diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:788. doi: 10.3389/fendo.2019.00788.

20. Lee JH, Jung HM, Han KD, Lee SH, Lee JY, Park YG, et al. Association between metabolic syndrome and atopic dermatitis in Korean adults. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:77-80.
21. Xia J, Ding L, Liu G. Metabolic syndrome and dermatological diseases: association and treatment. *Nutr Metab (Lond).* 2025;22(1):36. doi: 10.1186/s12986-025-00924-1.
22. Jung MJ, Kim HR, Kang SY, Kim HO, Chung BY, Park CW. Effect of weight reduction on treatment outcomes for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2020;32:319-326.
23. Kreouzi M, Theodorakis N, Nikolaou M, Feretzakis G, Anastasiou A, Kalodanis K, Sakagianni A. Skin microbiota: mediator of interactions between metabolic disorders and cutaneous health and disease. *Microorganisms.* 2025;13(1):161. doi: 10.3390/microorganisms13010161.
24. Sodagar S, Ghane Y, Heidari A, Heidari N, Khodadust E, Ahmadi SAY, et al. Association between metabolic syndrome and prevalent skin diseases: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Health Sci Rep.* 2023;6(9):e1576. doi: 10.1002/hsr2.1576.
25. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
26. Kuniyoshi Y, Tsujimoto Y, Banno M, Taito S, Arie T, Kimoto T. Association of obesity or metabolic syndrome with various allergic diseases: an overview of reviews. *Obes Rev.* 2025;26(3):e13862. doi: 10.1111/obr.13862.
27. Pankiv I. Insulin resistance in patients with psoriasis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021;17(7):570-574. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973.
28. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. Allergic contact dermatitis is associated with significant oxidative stress. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:415638. doi: 10.1155/2014/415638.
29. Zhang S, Zhang B, Liu Y, Li L. Adipokines in atopic dermatitis: the link between obesity and atopic dermatitis. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):26. doi: 10.1186/s12944-024-02009-z.
30. Seo HS, Seong KH, Kim CD, Seo SJ, Park BC, Kim MH, Hong SP. Adiponectin attenuates the inflammation in atopic dermatitis-like reconstructed human epidermis. *Ann Dermatol.* 2019;31(2):186-195. doi: 10.5021/ad.2019.31.2.186.

Received 02.04.2025

Revised 20.05.2025

Accepted 04.06.2025

Information about authors

Liudmyla V. Konovalenko, Dermatovenereologist, Allergist, PhD-student, Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dermatology@i.ua; <https://orcid.org/0009-0009-3444-8499>

Viktor I. Litus, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: derma-nmapo@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1006-2489>

Yuliia I. Komissarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.komissarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Oleksandr I. Litus, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: litusukraine@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5947-8680>

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 study was conducted without external funding.

Authors' contribution. L.V. Konovalenko — study design, patients management, collection of the data and their statistical analysis, writing the manuscript; Yu.I. Komissarenko — study design, manuscript review, article approval; V.I. Litus — manuscript review, article approval; O.I. Litus — supervision and guidance throughout this work, article approval.

Коноваленко Л.В.¹, Літус В.І.¹, Комісаренко Ю.І.², Літус О.І.¹

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Перехресний синдром atopічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту: метаболічні аспекти

Резюме. Актуальність. Останніми роками активно проводяться дослідження взаємозв'язків алергічних захворювань шкіри, зокрема atopічного дерматиту (АД) та алергічного контактного дерматиту (АКД), із метаболічними порушеннями. Встановлено, що цукровий діабет 2-го типу може збільшувати ризик розвитку АД. Запалення й оксидативний стрес, які спостерігаються при метаболічному синдромі, виявилися нерозривно пов'язаними з АКД, адже активні форми кисню беруть участь у початковій сенсibiliзації до алергену, а також у розвитку патогенних алергічних реакцій. **Мета:** вивчити клінічну ефективність лікування оверлап-синдрому (ОС) atopічного дерматиту й алергічного контактного дерматиту в пацієнтів із метаболічними порушеннями. **Матеріали та методи.** Проведене комплексне лікування пацієнтів з ОС АД та АКД, які мали порушення глікемії та ліпідного обміну. До початку терапії, через 1 та 3 місяці вивчали ліпідограму, показники глюкози і глікованого гемоглобіну натще. Також проводили оцінку за індексом поширеності й тяжкості екзemi (EASI). **Результати.** Після призначення лікування визначалася тенденція до зниження рівнів глюкози крові (з $6,80 \pm 0,18$ ммоль/л до $5,20 \pm 0,11$ ммоль/л) та глікова-

ного гемоглобіну (з $6,40 \pm 0,22$ % до $5,10 \pm 0,16$ %) з 1-го до 3-го місяця спостереження, також нормалізувалися показники ліпідограми: зменшувалася концентрація загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, натомість рівень ліпопротеїнів високої щільності продемонстрував тенденцію до зростання. Оцінка за індексом EASI показала, що до початку лікування ураження легкого ступеня були в 11 (25,0 %) пацієнтів, середнього — у 17 (38,6 %), а питома вага хворих із тяжкими й поширеними ураженнями становила 18,2 %. Наприкінці періоду моніторингу у 20 (45,5 %) осіб явних клінічних проявів захворювання не було, у 20 (45,5 %) — спостерігалися ураження легкого ступеня, у 6 (13,6 %) — середнього, у 4,6 % — тяжкі й поширені. **Висновки.** Запропонований алгоритм менеджменту хворих на ОС АД + АКД, які мають метаболічний синдром і стан предіабету, є ефективним, про що свідчать показники глікемії та ліпідного профілю в динаміці, а також результати оцінки за індексом EASI.

Ключові слова: atopічний дерматит; алергічний контактний дерматит; оверлап-синдром; метаболічні порушення; предіабет; ліпідограма

V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, V.L. Vasiuk², V.A. Maslyanko², S.M. Koval³
¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Predictors of diabetes distress in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Diabetes-related distress (DRD) is a psychological syndrome with poor prognosis in uncontrolled diabetic patients. The risk of DRD progression is increased by uncontrolled DM, development of complications, concomitant medical conditions, and complex treatment regimens. There is limited data regarding the predictors of DRD in people with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The study purposed to determine the predictors of diabetes distress in adult people with T2DM in Ukraine. **Materials and methods.** In a cross-sectional study, patients with T2DM on pharmacotherapy for at least 1 year were evaluated. A survey was conducted using the Diabetes Distress Scale (DDS-17). Clinically meaningful data regarding diabetes complications, anthropometry, and biochemical parameters were recorded. **Results.** One hundred and thirty people completed the study (mean age 56.3 ± 8.9 years, 57 % males). Overall, 96 (73.9 %) patients had diabetes distress (mean DDS-17 score ≥ 2). Clinically significant diabetes distress (CSDD) that requires a physician's attention (mean DDS-17 score ≥ 3) was detected in 48 (36.9 %) of the study participants. The mean glycated hemoglobin (HbA1c) was significantly higher in patients with CSDD (10.18 ± 2.17 vs. 7.83 ± 1.16 ; $p < 0.01$). Both microvascular (retinopathy (33.1 vs. 5.4 %; $p < 0.001$), neuropathy (70.8 vs. 29.2 %; $p < 0.001$), nephropathy (39.2 vs. 6.8 %; $p < 0.05$)) and macrovascular complications (coronary artery disease (36.9 vs. 6.8 %; $p < 0.001$)) significantly correlated with CSDD. Medication adherence was significantly lower in patients with CSDD ($p < 0.05$). An increased number of insulin injections increased body mass index and HbA1c, and the presence of nephropathy was independent predictor of CSDD. **Conclusions.** Diabetes distress is a common comorbid condition in people with T2DM. CSDD had a significant correlation with poor glycemic control, higher body mass index, presence of nephropathy, and higher number of insulin injections.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetes-related distress; diabetes complications; retinopathy; neuropathy; nephropathy; coronary artery disease

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic condition characterized by long-term treatment, weight gain, diet changes, fear of insulin injections, hypoglycemia, and complications [1]. DM affects an estimated 537 million adults worldwide between the age of 20 to 79 (10.5 % of all adults in this age range). By 2030, 643 million people will have diabetes globally, increasing to 783 million by 2045 [2].

The conflict and violence that followed the military invasion of Ukraine in late February, 2022, has already left substantial scars on the population [3, 4].

DM one of the most common non-communicable diseases requires ongoing medical treatment and multifactorial risk-reduction strategies along with strict regulation of glycemia [5]. Poor glycemic control engenders vast complications that can manifest either as macrovascular complications or as microvascular complications [6, 7]. The progression of the complications can be delayed by achieving the target glycemic goal through improving patient medication compliance and enhancing awareness about self-management behaviors [8].

Diabetes-related distress (DRD) is an emotional response characterized by anxiety, discomfort, and dejection [5, 9]. It leads to poor glycemic control, lower adherence to antihyperglycemic

regimens, and deficit in self-care behavior, increasing the risk of long-term complications and poor quality of life [10]. DRD, the most common psychological comorbid condition. Encompasses various negative feelings as worrying, frustration, and dependency among T2DM [11, 12]. The manifestation of DRD can be elucidated by patients' emotional response to the diagnosis, the menace of complications, apprehension about support and access to care, and the multi self-management strategies as frequent monitoring of blood glucose, regular follow up with both a healthy dietary plan, and physical activity. It is further associated with detrimental consequences as it impedes the achievement of optimal therapeutic outcomes, impairs appropriate self-care and hinders medication adherence [13].

Risk of DRD progression is increased by uncontrolled DM, development of complications, concomitant medical conditions, and complicated treatment regimens [11, 14]. In addition to the disease burden, there are other factors that heighten the risk of DRD as lower level of education, younger age, sedentary life, unhealthy diet, and poor self-care behavior [15, 16].

Diabetic patients suffer from both DRD and depression where DRD is viewed as a predisposing factor for depression [17]. Several studies have shown that depression and DRD can interrupt self-management, impair glycemic control, increase the risk of complications and, mortality, and decrease the quality of life.

Two questionnaires were developed to assess DRD, the Problem Areas in Diabetes (PAID) questionnaire and the Diabetes Distress Scale (DDS-17) [18]. Both questionnaires have their advantages in appraising DRD, but the DDS-17 is more precise and has an improved questionnaire structure compared with PAID [18]. Since participants with DM are susceptible to develop microvascular and macrovascular complications and psychological manifestations, and are at higher risk to have distress so, we conduct this study among patients with T2DM.

There is limited data regarding the of DRD in Ukrainian people living with T2DM.

The purpose of the study was hence to determine the predictors of diabetes-related distress and its association with glycemic control, complications of T2DM, and adherence to antihyperglycemic medications, in patients with T2DM from Ukraine.

Materials and methods

A cross-sectional survey was carried out between September 2024 and February 2025 enrolling 130 diabetic patients from Ukrainian regions (Kyiv, Kharkiv, Chernivtsi). To be eligible for participation, individuals had to be Ukrainian citizens who were T2DM patients, 30 years of age or older, regardless of gender with diagnosis of at least one-year duration at the time of enrolment, on antidiabetic medication and/or on insulin therapy (those requiring medical intervention for the correction of glycemia) for at least 1 year and with absence of diagnosis of depression/anxiety before the diagnosis of T2DM (not on any antidepressant or anxiolytics medication). Once participants provided their digital informed consent, they were asked to complete a set of instruments. These instruments were presented in a pre-randomized sequence to mitigate any potential order-related effects. The survey was conducted anonymously, and participants willingly took part without receiving any compensation.

Excluded participants were individuals with diabetes other than T2DM (type 1 diabetes, pancreatic diabetes, secondary diabetes, gestational diabetes), and people with current psychiatric disorder (having diagnosed depression on anti-depressants or anxiolytics treatment or other psychiatric medications).

The study protocol was approved by the Research and Ethics Committee of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine. Participation was voluntary and informed consent was obtained from all participants before filling the questionnaire. Privacy and confidentiality of participants were respected.

The self-administered questionnaire was in Ukrainian and required approximately 15–20 min to complete. The first section of the questionnaire covered the sociodemographic factors, including gender, age, weight, and height. Body mass index (BMI) was calculated using the weight and height. The second section consisted of the DDS-17 score. It was developed by W.H. Polonsky et al. [19] and was translated into the Ukrainian language.

DDS-17 was used for the diagnosis of diabetes distress as they have shown to be the most popular, reliable, and sensitive to detect distress in T2DM patients. DDS includes 17 items measuring four dimensions: emotional burden (EB, 5 items), physician-related distress (PD, 4 items), regimen-related distress (RD, 5 items), and diabetes-related interpersonal distress (ID, 3 items). These items use a six-point Likert scale ranging from 1 (no distress) to 6 (high distress). A total score is calculated by adding the 17 items and dividing the sum by 17. Higher scores indicate greater distress. For all analyses related to diabetes distress, the mean score of DDS-17 was taken into consideration in the present study.

Statistical analysis was performed with the help of Epi Info™ 7.2.2.2. Epi Info is a trademark of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The results were presented as means $\pm$ standard deviations (SD). For categorical variables (retinopathy, nephropathy, neuropathy), proportions and frequencies were reported. Associations between categorical variables were assessed using the chi-square (χ^2) test. Logistic regression analysis was used to examine the association between diabetes distress and the occurrence of complications (retinopathy, nephropathy, and hypoglycemia). The strength of associations was expressed as odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidence intervals (CIs). A P value of < 0.05 was considered statistically significant for all analyses.

Results

130 consecutive people living with T2DM between 32 and 77 years of age were included. The mean age (mean $\pm$ SD) of the participants was 56.3 ± 8.9 years. Out of the total participants, 59 % were males.

The duration of T2DM was > 10 years among 58.5 % of the patients. Mean ($\pm$ SD) fasting blood glucose (FBG), post-prandial blood glucose (PPBG), and HbA1c of study participants were 7.89 ± 2.53 mM/L, 11.54 ± 2.79 mM/L and 8.85 ± 1.93 % respectively. The diabetes-related microvascular complications nephropathy, retinopathy, and neuropathy were seen in 20.8, 29.2, and 54.6 % of participants, respectively; while a history of coronary artery disease (CAD) was reported in 31.5 % of participants.

Overall, 96 (73.9 %) of study participants had DRD. Clinically significant diabetes distress (CSDD) (DDS-17 mean score ≥ 3) was observed in 48 (36.9 %) of the study participants. All the further correlations and other analyses related to DRD have been done with CSDD in our study.

The mean HbA1c was significantly higher in participants with CSDD (10.18 ± 2.17 vs. 7.83 ± 1.16 %; $p < 0.01$). Both microvascular (retinopathy (33.1 vs. 5.4 %; $p < 0.001$), neuropathy (70.8 vs. 29.2 %; $p < 0.001$), nephropathy (39.2 vs. 6.8 %; $p < 0.05$)) and macrovascular (coronary artery disease 36.9 vs. 6.8 %; $p < 0.001$) complications were significantly correlated with CSDD. Medication adherence was significantly lower in patients with CSDD ($p < 0.05$). An increased number of insulin injections increased BMI and HbA1c, and the presence of nephropathy were independent predictors of CSDD.

Binary logistic regression was assessed with all the variables likely to influence diabetes distress (age, sex, smoking, duration of DM, number of oral diabetes medications used per day, number of hypoglycemia events per year, number of insulin injections per day, HbA1c, body mass index (BMI), presence of end-organ damage like CAD, neuropathy, nephropathy, retinopathy, number of self-monitoring of blood glucose per week and diabetes education). Variables with P values less than 0.2 were included in the final model. Age (0.078), gender (0.092), number of insulin injections per day (< 0.001) had P value 0.001, CAD (0.082), nephropathy (0.017), retinopathy (0.064), BMI (0.04), and HbA1c (< 0.01) had P value < 0.2 and were included in multivariate binary regression. Binary logistic regression analysis revealed an increase in the number of insulin injections per day, an increase in BMI and HbA1c, and the presence of nephropathy were significantly associated with increased occurrence of CSDD.

Discussion

DRD is a common health issue that frequently accompanies DM [20]. Our study showed that a noted percentage of participants had moderate to high DRD, with emotional distress being the most common type of distress (73.9 %).

Our study found a high prevalence of CSDD in adults with T2DM, which was linked to poor glycemic control and higher diabetes complications. CSDD was associated with increased insulin therapy and lower medication adherence. Increased number of insulin injections, BMI, HbA1c, and nephropathy were independent predictors of CSDD.

In our study, the prevalence of CSDD was 36.9 %, which is comparable to what is reported in previous studies (18–35 %) [16, 17]. Chronic diseases like diabetes often cause apprehension, discomfort, and difficulty in adjusting to a new lifestyle and daily drug use. Like in our study, other studies have also shown poor glycemic control to be associated with DRD [18, 19]. Studies have clearly shown DRD to be a better predictor of poor glycemic control than depression in people with T2DM [20]. Diabetes complications have been consistently shown to predict diabetes distress in individuals with T2DM in several previously published studies [21, 22].

Our study revealed that increased obesity (BMI) is a significant predictor of CSDD. Obesity is linked to end-organ damage, sleep apnea, and impaired sleep, poor quality of life, and DRD [23]. Additionally, increased hypoglycemia and insulin injections contribute to CSDD. The severity of DRD is

influenced by the underlying disease state. These results were in accordance with a study conducted in other countries [5, 23]. This study showed that emotional-related distress had the highest prevalence among the DRD subscales, followed by regimen-, physician-, and interpersonal-related distress.

Our study showed that participants who are obese had more emotional distress. Obesity might be associated with total distress since obese people may have poor body estimation and require extra attention in diets, exercise, and weight-loss medications; all of these variables may exacerbate their mental health [24, 25].

As a higher level of HbA1c reflects treatment failure and this could be attributed to more distress [26, 27]. Our study revealed that young patients who's (age is between 32 and 45 years) had more interpersonal distress, but for the other sub-scores, it was more common among older participants (age > 50 years).

Our study did not assess the mental and physical health in the recruited participants population, and we did not correlate it with socioeconomic and sociodemographic characteristics. This study was the first of its kind to be conducted in Ukraine to study the association between patients' characteristics and DRD.

A few limitations of this study need to be mentioned. First, the lack of evaluation of a control group is a limitation of this study. The inclusion of limited participants, single-center settings, and interview sheet-based questionnaires may introduce bias and limit generalizability. However, the study has enough power to demonstrate that the sample size was sufficient to detect significant associations, particularly between HbA1c and CSDD, as well as to identify other predictors. Multicenter studies involving a large number of subjects are further needed to validate our findings.

Conclusions

The prevalence of DRD is high in Ukraine. CSDD was significantly correlated with a longer duration of T2DM, poor glycemic control, lower medication adherence, and higher diabetes complications. Increased number of insulin injections, BMI, HbA1c, and nephropathy predicted CSDD.

Timely diagnosis and effective management of DRD can improve glycemic control, and medication adherence, decrease complications, and improve quality of life in people living with T2DM.

References

1. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9.
2. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: early detection should be focused. *Health Sci Rep.* 2024;7(3):e2004. doi: 10.1002/hsr2.2004.
3. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine.* 2024;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008.
4. Musio F. The evolving Ukrainian refugee health care crisis — a platform for the true meaning of the physician's and health care professional's healing work. *J Emerg Med.* 2023;64(3):380-384. doi: 10.1016/j.jemermed.2022.12.009.

5. Gupta J, Khandelwal D, Gupta L, Dutta D, Mittal S, Khandelwal R, Chittawar S. Occurrence and predictors of diabetes distress in adult patients with type 2 diabetes from North India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2025;29(2):202-208. doi: 10.4103/ijem.ijem_170_24.
6. McDaniel CC, Lo-Ciganic WH, Chou C. Diabetes-related complications, glycemic levels, and healthcare utilization outcomes after therapeutic inertia in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2024;18(2):188-195. doi: 10.1016/j.pcd.2023.12.004.
7. Yang T, Qi F, Guo F, Shao M, Song Y, Ren G, et al. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Mol Med.* 2024;30(1):71. doi: 10.1186/s10020-024-00824-9.
8. Li X, Donnelly LA, Sliker RC, Beulens JWJ, 't Hart LM, Elders PJM, et al. Trajectories of clinical characteristics, complications and treatment choices in data-driven subgroups of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2024;67(7):1343-1355. doi: 10.1007/s00125-024-06147-y.
9. Valentine WJ, Norrbacka K, Boye KS. Utilities for complications associated with type 2 diabetes: a review of the literature. *Adv Ther.* 2024;41(7):2655-2681. doi: 10.1007/s12325-024-02878-x.
10. Nguyen VB, Tran TT, Dang TL, Nguyen VVH, Tran BT, Le CV, Toan ND. Diabetes-related distress and its associated factors among patients with diabetes in Vietnam. *Psychol Res Behav Manag.* 2020;13:1181-1189. doi: 10.2147/PRBM.S285291.
11. McInerney AM, Lindekilde N, Nouwen A, Schmitz N, Deschênes SS. Diabetes distress, depressive symptoms, and anxiety symptoms in people with type 2 diabetes: a network analysis approach to understanding comorbidity. *Diabetes Care.* 2022;45(8):1715-1723. doi: 10.2337/dc21-2297.
12. 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.
13. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med.* 2019;36(7):803-812. doi: 10.1111/dme.13967.
14. Verdecias N, McQueen A, von Nordheim DA, Broussard DJ Jr, Smith RE, Kreuter MW. Diabetes distress in a Medicaid sample: the role of psychosocial and health-related factors. *J Diabetes Complications.* 2023;37(7):108495. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108495.
15. Presley CA, Mondesir FL, Juarez LD, Agne AA, Riggs KR, Li Y, et al. Social support and diabetes distress among adults with type 2 diabetes covered by Alabama Medicaid. *Diabet Med.* 2021;38(4):e14503. doi: 10.1111/dme.14503.
16. Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet Med.* 2020;37(3):393-400. doi: 10.1111/dme.14157.
17. Chew BH, Vos R, Mohd-Sidik S, Rutten GE. Diabetes-related distress, depression and distress-depression among adults with type 2 diabetes mellitus in Malaysia. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152095. doi: 10.1371/journal.pone.0152095.
18. Nygaard M, Willaing I, Joensen LE, Lindgreen P, Stenov V, Hessler D, et al. A short-form measure of diabetes distress among adults with type 1 diabetes for use in clinical practice: development and validation of the T1-DDS-7. *Diabetes Care.* 2023;46(9):1619-1625. doi: 10.2337/dc23-0460.
19. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, Jackson RA. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care.* 2005;28(3):626-631. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.
20. De Wit M, Pouwer F, Snoek FJ. How to identify clinically significant diabetes distress using the Problem Areas in Diabetes (PAID) scale in adults with diabetes treated in primary or secondary care? Evidence for new cut points based on latent class analyses. *BMJ Open.* 2022;12(3):e056304. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056304.
21. Hiasat DA, Salih MB, Abu Jaber AH, Abubaker OF, Qandeel YA, Saleem BA, et al. The prevalence of diabetes distress among patients with type 2 diabetes in Jordan. *J Taibah Univ Med Sci.* 2023;18(6):1237-1243. doi: 10.1016/j.jtumed.2023.04.002.
22. AlOtaibi AA, Almesned M, Alahaideb TM, Almasari SM, Alsuwayt SS. Assessment of diabetes-related distress among type 2 diabetic patients, Riyadh, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(9):3481-3489. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_488_21.
23. Park HS, Cho Y, Seo DH, Ahn SH, Hong S, Suh YJ, et al. Impact of diabetes distress on glycemic control and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2024;14(1):5568. doi: 10.1038/s41598-024-55901-0.
24. Hoffman RP, Damilano CP, Hong KMC, Glick BA, Kamboj MK. Glycemic control, depression, diabetes distress among adolescents with type 2 diabetes: effects of sex, race, insurance, and obesity. *Acta Diabetol.* 2022;59(8):1083-1089. doi: 10.1007/s00592-022-01902-2.
25. Ibrahim A, Rida A, Dakroub D, Cherri S, Fahs H, Hammoud J, et al. Association between diabetes distress and sociodemographic and/or socioeconomic factors among adults: a cross-sectional study. *Heliyon.* 2023;9(11):e21767. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21767.
26. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
27. Hong KMC, Glick BA, Kamboj MK, Hoffman RP. Glycemic control, depression, diabetes distress among adolescents with type 1 diabetes: effects of sex, race, insurance, and obesity. *Acta Diabetol.* 2021;58(12):1627-1635. doi: 10.1007/s00592-021-01768-w.

Received 17.03.2025

Revised 29.05.2025

Accepted 02.06.2025 ■

Information about authors

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; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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

Valentyna Vasiuk, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vasiuk.valentyna@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

Vitaliy Maslyanko, PhD, Associate Professor, Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5773-9525>

Sergiy Koval, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>

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

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

Authors' contribution. Pankiv V.I. — research concept and design, data collection and analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article; Yuzvenko T.Yu. — editing, critical review, final approval of the article; Vasiuk V.L., Maslyanko V.A., Koval S.M. — data collection and analysis, statistical analysis, preparation of literary sources, text correction.

Паньків В.І.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Васюк В.А.², Маслянко В.А.², Коваль С.М.³

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

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

³ Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Предиктори діабетичного дистресу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Дистрес, пов'язаний із діабетом (діабетичний дистрес), — це психологічний синдром, що характеризується поганим прогнозом у пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом (ЦД). Ризик прогресування діабетичного дистресу підвищується при декомпенсації ЦД, розвитку ускладнень, наявності супутніх захворювань і складних схемах лікування. Даних щодо предикторів діабетичного дистресу в осіб із ЦД 2-го типу (ЦД2) недостатньо. **Мета:** визначити предиктори дистресу, пов'язаного з діабетом, у дорослих осіб із ЦД2 в Україні. **Матеріали та методи.** У перехресному дослідженні обстежені особи з ЦД2, які отримували фармакотерапію протягом принаймні одного року. Проведено анкетування з використанням шкали дистресу, пов'язаного з діабетом (DDS-17). Реєстрували клінічно значущі дані щодо мікро- і макросудинних ускладнень ЦД, антропометричні та біохімічні параметри. **Результати.** Дослідження завершили 130 осіб (середній вік $56,3 \pm 8,9$ року, 57 % чоловіків). Загалом 96 (73,9 %) пацієнтів мали діабетичний дистрес (середній бал за шкалою DDS-17 ≥ 2). Клінічно значущий діабетичний дистрес (КЗДД), що

потребує уваги лікаря (середній бал за шкалою DDS-17 ≥ 3), спостерігався в 48 (36,9 %) учасників дослідження. Середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) був вірогідно вищим в осіб із КЗДД ($10,18 \pm 2,17$ проти $7,83 \pm 1,16$; $p < 0,01$). Як мікрovasкулярні (ретинопатія (33,1 проти 5,4 %; $p < 0,001$), нейропатія (70,8 проти 29,2 %; $p < 0,001$), нефропатія (39,2 проти 6,8 %; $p < 0,05$)), так і макроваскулярні ускладнення (ішемічна хвороба серця (36,9 проти 6,8 %; $p < 0,001$)) вірогідно корелювали з наявністю КЗДД. Дотримання схеми лікування було значно нижчим у пацієнтів із КЗДД ($p < 0,05$). Більша кількість ін'єкцій інсуліну призводила до збільшення індексу маси тіла й рівня HbA1c, а наявність нефропатії була незалежним предиктором КЗДД. **Висновки.** Діабетичний дистрес є поширеним супутнім станом в осіб із ЦД2. КЗДД вірогідно корелює з незадовільним глікемічним контролем, вищим індексом маси тіла, наявністю нефропатії та більшою кількістю ін'єкцій інсуліну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетичний дистрес; ускладнення діабету; ретинопатія; нейропатія; нефропатія; ішемічна хвороба серця

K.S. Smelyakov¹, I.A. Lurin^{2,3}, K.V. Misiura⁴, A.S. Chupryna¹,
T.V. Tyzhnenko⁴, O.D. Dolhanenko¹, V.M. Repikhov¹

¹ Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine

² National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Center of Innovative Healthcare Technologies, Kyiv, Ukraine

⁴ V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

Smart diabetes management: remote monitoring and predictive health insights

Abstract. The article explores how modern technology is revolutionizing diabetes care by integrating continuous glucose monitoring (CGM), predictive analytics, and remote healthcare solutions. With over 500 million people globally affected by diabetes, and rising prevalence in countries like Ukraine, effective and adaptive management is critical. The goal of this paper is to present how modern technologies, specifically the GluComp platform, enhance diabetes management by integrating continuous glucose monitoring and personalized machine learning models. It aims to demonstrate how real-time data, predictive analytics, and modular design enable proactive and adaptive care for patients with diabetes. Traditional diabetes monitoring methods, such as fingerstick blood tests, are limited in providing real-time data. Newer CGM technologies like Dexcom and Freestyle Libre enable continuous, non-invasive monitoring of glucose levels, producing time series data essential for detecting patterns and predicting dangerous fluctuations (hypo- or hyperglycemia). The use of deep learning and neural network algorithms enhances the accuracy of these predictions by capturing complex data trends over time. A key innovation discussed is GluComp, a modular digital health platform designed to improve diabetes management. GluComp integrates CGM systems with personalized machine learning models to deliver real-time alerts, predictive insights, and adaptive care. It supports offline functionality for rural or under-resourced areas, and offers intuitive dashboards for patients and healthcare providers, boosting engagement and treatment adherence. The article also addresses the challenges in Ukraine's healthcare system, especially for diabetes patients in economically disadvantaged or rural areas, where access to CGMs and insulin pumps is limited due to high costs. Despite these challenges, progress is being made through public health initiatives, mobile health apps, and government support programs aimed at increasing awareness and access to care. Special attention is given to the military population, for whom CGM technology could be critical due to high physical and psychological stress levels, irregular routines, and limited access to immediate medical care. Implementing CGM in military settings could enhance operational readiness and transfer innovations to civilian healthcare. Smart diabetes management using platforms like GluComp — through real-time monitoring, predictive modeling, and personalized care — is a transformative step in chronic disease management. It holds promise for improving outcomes, reducing complications, and enhancing quality of life, especially when adapted to meet the needs of underserved populations.

Keywords: diabetes mellitus; remote monitoring; personalized approach; health care; modular digital health platform GluComp; review

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a public health priority with a global prevalence estimate of approximately 450 million people affected and the numbers are rising [1]. DM is one of the most common chronic diseases today, which requires constant monitoring of blood glucose levels to prevent complications and maintenance of patients' quality of life. Diabetes is a complicated condition which can take many different forms [2, 3].

In addition, millions of people in low-income regions experience DM complications and an accompanying reduction in general well-being [4], which creates a ripple effect through multiple sectors of the economy [5]. In low-income countries, in particular, DM management can be significantly complicated by a lack of access to modern medications, the necessary equipment for glucose monitoring, and a lack of educational programs for the population on proper disease management. The lack of effective treatment and control can lead to an increase in deaths and serious complications among patients with DM in such countries [6].

One of the main problems is that the treatment of DM requires a multifaceted approach, which includes not only drug treatment, but also lifestyle changes, diet and regular physical activity. Traditional methods of monitoring, such as periodic invasive measurements, can be inconvenient and do not provide the possibility of continuous monitoring dynamics of glucose levels. Modern technologies, particularly systems of continuous glucose monitoring (CGM) [7] and digital health systems [8], allow to receive measurements in real time, which forms time series of indicators. Analysis of these time series is key to understanding individual trends in glucose levels [9] and prediction of possible hypo- or hyperglycemic states. The use of deep learning algorithms [10] creates new opportunities for accurate prediction of glucose levels based on time series. These models allow to effectively take into account complex nonlinear dependencies and long-term relationships in data that are important for adaptive and personalized predictions. Integration of continuous glucose monitoring systems such as Dexcom [11] and Freestyle Libre with mobile devices not only provides access to dynamics of the glucose level [12], but also allows for quick analysis of data for using neural networks. This creates the possibility of implementing personalized decision support systems [13] capable of timely alerts and insights about potential health risks [14]. A combination of time series analysis, neural network algorithms [15] and mobile technology forms new approaches to diabetes management, contributing to increasing the accuracy of forecasting and improving the quality of life of patients.

The purpose of this paper is to present how modern technologies, specifically the GluComp platform, enhance diabetes management by integrating continuous glucose monitoring and personalized machine learning models. It goals to demonstrate how real-time data, predictive analytics, and modular design enable proactive and adaptive care for patients with diabetes.

State of DM monitoring and treatment in Ukraine

DM is one of the largest medical and social problems in Ukraine. According to reports, Ukraine has a significant number of people with undiagnosed diabetes, which makes

early detection and management critical. According to the Ministry of Health, 531,200 new cases of DM were registered in 2023, which is a significant increase compared to 489,934 cases in 2022 [16]. The state of DM monitoring and treatment in Ukraine has seen some progress in recent years, but it still faces significant challenges, particularly due to limited resources and infrastructure in the healthcare system [17].

DM is primarily diagnosed through blood tests like fasting glucose and HbA1c, which are available at most hospitals and clinics. For effective control of diabetes, it is important to regularly check blood glucose levels, as well as glycosylated hemoglobin (HbA1c), which reflects the average glucose level over the past 8–12 weeks [18]. However, routine monitoring of blood glucose levels at home can be a financial challenge for many people living with diabetes in Ukraine. Additionally, continuous glucose monitoring (CGM) technology, which is crucial for improving diabetes management, is available in Ukraine and other countries, but is often out of reach for many patients due to high cost, both in Ukraine and other countries [19]. Regular screening for DM is carried out in Ukraine, especially among children from risk groups, starting from the age of 10, with a frequency of every two years [20]. Screening during pregnancy is also recommended, especially for women with risk factors [21].

Moreover, in today's conditions of armed conflicts and high physical and psychological stress, maintaining a stable state of health of military personnel is critically important. One of the current medical problems that has a direct impact on the combat capability and general functional state of the military is DM and impaired glucose metabolism. In this regard, individual monitoring of glucose levels in military service is of particular importance.

Modern technologies, such as CGM, allow real-time monitoring of blood glucose fluctuations, detection of hypo- and hyperglycemic episodes and prevention of complications. Research into the effectiveness of individual glucose monitoring in the military will allow: to improve the quality of medical support for the Armed Forces of Ukraine and other armies around the world; to assess the feasibility of using CGM systems as part of standard medical equipment; to develop recommendations for the prevention and timely correction of hypoglycemia/hyperglycemia in the military; to reduce the risk of complications and maintain the combat readiness of personnel. In addition, the introduction of innovative technologies in the field of military medicine will contribute to the transfer of advanced developments to civilian medicine, which will positively affect the nationwide level of combating DM. Research into individual glucose monitoring in the military is not only relevant, but also strategically important. It will allow adapting existing technologies to the needs of a specific contingent, increasing the level of DM prevention and control, and reducing the number of acute medical conditions in a combat zone or in field conditions.

The Ministry of Health of Ukraine is actively working to increase public awareness of DM, its prevention and management. Since DM is a chronic disease that requires constant monitoring and attention the Ukrainian healthcare system is actively working to improve the monitoring, diagnosis and

treatment of diabetes. Fortunately, modern technology has not bypassed this problem, and offers many mobile applications that can become faithful helpers in this fight.

Manual DM management

The state of diabetes monitoring and treatment in Ukraine is characterized by both progress and challenges. While the country has made strides in improving access to care and medications, significant gaps remain, particularly in rural areas. The healthcare system continues to face obstacles such as economic instability, inconsistent supply of medications, and a need for more comprehensive patient education. Addressing these issues will be key to improving the quality of life for people with diabetes in Ukraine and ensuring more effective long-term management of the disease.

There are some tests are required for diagnosing diabetes: fasting blood glucose (FBG), oral glucose tolerance test (OGTT), glycated hemoglobin (HbA1c) test.

An additional negative contribution to overall high risk of disease in urban inhabitant added by higher frequency of diabetes heredity, insufficient of physical activity and unbalanced diet [22, 23].

Ukraine has a universal healthcare system, and diabetes care is generally available through public healthcare facilities. However, access to modern treatments and technologies (like insulin pumps or CGMs) may be limited, especially in rural areas. There are specialized clinics and hospitals in major cities like Kyiv, Lviv, and Kharkiv where patients can receive comprehensive diabetes care, including endocrinology consultations, blood sugar monitoring, and specialized training for managing the condition. To date, a significant number of studies have looked at single nucleotide polymorphisms (SNPs) in various candidate genes that are associated with the development of diabetes and its complications [24, 25].

The Ukrainian government, alongside non-profit organizations, conducts campaigns to raise awareness about diabetes prevention, especially type 2 DM. In Ukraine, the healthcare system has faced challenges in terms of resources, access to medications, and modern technologies, particularly in rural or economically disadvantaged areas. With the advancement of digital health, medicine has become an emerging tool in Ukraine for managing chronic conditions, including DM. Remote monitoring, especially during the COVID-19 pandemic, has allowed patients to consult with healthcare providers without needing to travel long distances.

In summary, the diagnosis and treatment of DM in Ukraine involve a combination of clinical evaluation, lifestyle changes, and medications. The country is making progress in diabetes management, though there are still significant challenges, particularly in terms of accessibility to advanced care and technologies.

DM monitoring technology in Ukraine is still developing. Basic glucometers are widely available, but CGM systems, which are crucial for more precise and effective management of diabetes, remain out of reach for most patients due to their high cost. Although CGM technology is gradually being introduced in the country, it remains inaccessible for many, particularly those in lower-income brackets or rural areas. Improving access to affordable glucose monitoring systems is a critical step toward better diabetes management.

DM management with CGM

Continuous glucose monitoring systems (CGMs) have revolutionized the approach to DM treatment by enabling real-time monitoring of glucose levels. Systems such as Dexcom, FreeStyle Libre, and Eversense traditionally integrate with mobile applications like XDrip and Juggluco, providing patients and medical professionals with detailed insights into glucose level trends. This section considers the characteristics of CGM data, the general problems and nuances related to the processes of collecting and processing such data, and their significance for predicting tasks related to glucose levels.

CGM devices continuously monitor the interstitial glucose level using minimally invasive sensors. These sensors usually record glucose readings every 5 minutes (in some cases, every minute) resulting in 288 (or 1440) data points per day.

User apps like XDrip and Juggluco make it easy to visualize and analyze these time series data sets, which makes it possible to conduct retrospective analysis and decision-making in real-time (digital diabetes journals) [26].

The nature of the time series of the CGM data shows the decisive dynamics of the glucose level, in particular:

- trends, i.e. a gradual increase or decrease associated with food intake, insulin administration [27], heart rate [15] or physical activity. Even at identical external conditions, each person has an amplitude of oscillation, trends and thresholds will vary;
- abnormalities such as sudden jumps or falls that indicate hypoglycemia or hyperglycemia events, often caused by factors such as diet, stress or sensor calibration problems.

Modern CGM systems are implemented with the possibility of uninterrupted transmission of data to mobile devices via the Bluetooth channel. This integration makes it easier to implement real-time patient alerts and trend tracking. Open-source tools like Juggluco significantly simplified the process of aggregating data from sensors, making them available to a wider range of users and developers. This allows users to integrate CGM data from various sources into their own applications or systems, providing greater flexibility and personalization in glucose monitoring.

However, manufacturers of CGM devices, such as the Freestyle Libre, are constantly working on strengthening access control to their data. With each new version additional authorization and protection mechanisms are introduced to the device, which limits the possibility of obtaining data by third-party applications. This creates certain barriers for independent software developers, making access difficult to data without official manufacturer support. This policy is often explained by security and privacy considerations, but at the same time, it reduces opportunities to create innovative solutions based on this data.

Health data aggregation platform for precise glucose level prediction

The integration of real-time health data aggregation platforms marks a significant advancement in diabetes management. By harnessing data streams from CGM devices, wearable health trackers, and external applications, these platforms enable a unified view of a patient's health metrics.

These innovations not only empower users to take proactive measures but also provide healthcare professionals with actionable insights to refine treatment strategies [28].

Existing glucose data aggregation solutions

The concept of glucose monitoring has evolved significantly over the years, transitioning from basic blood glucose meters (BGM) to integrated continuous glucose monitoring (iCGM) systems. Initial BGM devices provided single-point readings that required manual intervention and frequent calibration. As technology advanced, CGM devices emerged, offering real-time monitoring capabilities that greatly improved diabetes management. These were followed by RT-CGM (real-time CGM) systems, which provided live data streaming and customizable alerts, allowing for proactive glycemic control.

The latest innovation, integrated CGM (iCGM), combines sensor data with mobile applications to create a seamless monitoring experience. These systems enhance user accessibility and enable data sharing with healthcare providers, paving the way for collaborative care. Despite these advancements, challenges such as device compatibility, affordability, and data accuracy remain, emphasizing the need for continuous innovation in glucose monitoring technologies.

Numerous Android and iOS applications serve as critical tools for patients and healthcare providers in the current landscape of diabetes management. Popular applications such as mySugr, Dexcom G6, Glucose Buddy, and LibreLink cater to various aspects of diabetes care, including glucose monitoring, insulin dosage calculation, meal tracking, and activity logging. Despite their utility, these solutions exhibit distinct limitations and differences.

The app mySugr offers comprehensive features for tracking blood glucose, carbohydrates, and insulin usage. However, its subscription-based model restricts access to advanced features, potentially limiting its accessibility for users without financial resources. Additionally, while mySugr excels in user interface design, its integration with third-party devices is limited compared to other platforms.

Dexcom G6, a dedicated app for Dexcom CGM devices, provides real-time glucose readings and customizable alerts. Its main limitation lies in its hardware dependence, as it exclusively supports Dexcom devices. This constraint reduces its applicability for users employing other CGM brands or those without access to Dexcom products.

Glucose Buddy emphasizes data visualization and comprehensive logging. While effective in providing users with an overview of their health metrics, the app's lack of predictive analytics diminishes its utility for forward-looking diabetes management. Its reliance on manual data entry further adds to the burden on users.

LibreLink, developed for Abbott's FreeStyle Libre system, simplifies glucose monitoring by enabling users to scan sensors for instant readings. Despite its convenience, the app lacks robust data sharing and predictive modeling capabilities, limiting its scope for collaborative healthcare and proactive interventions.

Across these applications, common limitations include fragmented integration with external devices, limited predictive analytics, and variable support for multilingual inter-

faces. These gaps underscore the need for unified platforms that can address diverse user requirements, streamline device integration, and offer advanced data-driven insights for precise glucose management [29].

Open-source glucose data aggregation solutions

Open-source applications for glucose monitoring represent a unique and innovative approach to diabetes management. Notable platforms such as Nightscout and xDrip+ empower users to customize and expand functionalities through community-driven contributions. These applications are particularly advantageous for users seeking enhanced device compatibility and integration with non-traditional or legacy CGM systems.

Nightscout enables real-time glucose monitoring and data sharing via cloud-based platforms, supporting a range of CGM devices. Its open-source nature allows developers to integrate additional features, such as predictive analytics and advanced visualization tools, tailored to individual or group needs. However, the setup process may be challenging for non-technical users, requiring improvements in accessibility and documentation.

xDrip+, designed for Android, enhances data accuracy and user experience by enabling offline functionality and supporting diverse CGM hardware. Its flexibility is a significant advantage, though its reliance on community support for updates and troubleshooting may limit widespread adoption.

GluComp health data aggregation platform overview. System architecture design

The current advancements in diabetes management underscore the need for a unified, modular, and user-friendly platform capable of aggregating multiple health data streams for accurate glucose prediction and actionable health insights. While existing solutions, including open-source and proprietary apps, provide valuable features, they often lack modularity, ease of use, or comprehensive predictive capabilities. GluComp aims to fill this gap by offering a versatile, all-in-one solution tailored for both individuals and healthcare providers.

The platform is designed to leverage data from various sources, such as CGM devices, wearable health trackers, and external health apps, to create personalized neural models for real-time glucose predictions. By supporting both online and offline modes, GluComp ensures accessibility in diverse scenarios, including remote monitoring by parents and healthcare professionals.

It is also worth noting that the architecture incorporates a secure remote monitoring feature, enabling parents, guardians, or healthcare professionals to monitor glucose levels and receive critical alerts. This feature fosters collaborative care and enhances patient safety.

By integrating these components, the GluComp system ensures a comprehensive, adaptable, and user-centric solution for diabetes management, addressing the limitations of existing platforms while paving the way for future advancements.

Real-time predictions with personalized neural models

At the core of GluComp lies its advanced machine learning engine, which generates personalized neural models for each user. At the current stage, these models are trained exclusively on glucose data provided by CGM devices. The platform plans to expand its capabilities by integrating other health data streams, such as activity levels, dietary habits, and sleep patterns, as additional health data providers are incorporated. This foundational approach ensures highly accurate, real-time glucose predictions that adapt dynamically to individual needs. This feature not only empowers users with actionable insights but also reduces the risks associated with hypo- and hyperglycemia by enabling timely interventions [30].

Since data is the core of any deep learning system, it is designed to be modular. This enables it to collect and integrate health data streams available on the user's device. For example, if a user's device collects sleep or heart rate data, these variables will be incorporated into the model to enhance its predictive capabilities. The base neural architecture will dynamically adapt to the data available for each user, ensuring a personalized and optimized approach.

Once the foundational model is tailored to the user's data, it will be fine-tuned on the backend to improve accuracy further. The completed model will then be downloaded to the app, allowing offline prediction capabilities. This design ensures both flexibility in adapting to different devices and robustness in providing reliable real-time glucose predictions.

Performance metrics are essential for assessing the accuracy and effectiveness of machine learning models. They offer valuable insights into a model's predictive capabilities and help quantify its performance across different tasks [31].

Critical alerts and remote monitoring

Remote monitoring and critical alerts are becoming increasingly vital in healthcare, offering several practical benefits for both patients and healthcare providers. Patients with chronic conditions such as diabetes, hypertension, heart disease require continuous monitoring to manage their health effectively. Remote monitoring devices can track vital signs like blood glucose levels, blood pressure, oxygen saturation, and heart rate. These systems can alert healthcare providers to any dangerous changes in real-time, allowing for timely interventions and adjustments to treatment plans. As the population ages, more people live with multiple comorbidities that require ongoing monitoring. Remote monitoring tools can help track vital signs, detect falls, and even monitor cognitive function. Alerts can notify caregivers or medical professionals when intervention is necessary, which is especially critical for elderly patients who may not be able to communicate their needs effectively.

Without advanced technologies like CGMs or insulin pumps, individuals in Ukraine often struggle to maintain consistent monitoring of their blood glucose levels. Blood glucose levels can fluctuate throughout the day based on various factors, and without continuous monitoring, it is difficult to make real-time adjustments to insulin doses. This can result in patients either over- or under-insulinating themselves, which can lead to dangerous swings in blood sugar levels.

Remote monitoring puts control of DM management directly in the hands of patients, allowing them to make informed decisions. Critical alerts can be sent directly to their mobile devices, enabling them to take quick actions, such as administering insulin, consuming food, or seeking medical help when necessary.

The ability to monitor glucose levels remotely provides a more comprehensive picture of a patient's glycemic control over time. Continuous monitoring allows both the patient and healthcare provider to assess trends and make adjustments to the treatment plan accordingly.

Remote monitoring is especially beneficial for high-risk patients who may experience more frequent fluctuations in blood sugar, such as those with type 1 diabetes, elderly individuals, or patients with co-existing conditions like hypertension or kidney disease. Additionally, patients living in remote areas or those who have difficulty accessing healthcare facilities benefit from having their condition monitored remotely.

Real-time monitoring data stream

GluComp's real-time monitoring data stream functionality provides a continuous, seamless flow of glucose and other relevant health data from the user's device to the platform. This feature ensures that data is not only available in real-time but also securely processed and visualized for both users and their caregivers.

The platform is designed to gather glucose data directly from CGM devices, integrating additional health metrics (e.g., activity levels, sleep, or heart rate) when available. Data is transmitted securely through encrypted channels to ensure privacy and compliance with HIPAA and GDPR regulations.

GluComp will provide intuitive and interactive dashboards for monitoring glucose trends, daily summaries, and predictive insights. Critical trends, such as rapid glucose fluctuations, are highlighted in real-time, allowing for prompt action. Graphical tools highlight critical patterns and offer forecasts for better glycemic control.

For consistency, the platform is designed to support edge processing to ensure that monitoring remains functional even when the user is offline. Data collected during offline periods is synchronized with the backend once connectivity is restored.

Critical state alerts

The critical alert system in GluComp is essential for ensuring the safety of users by notifying them and their caregivers about potentially dangerous glucose trends. Various technical approaches can be employed to implement this functionality effectively:

1. Local device alerts. Given the offline-first nature of the system, alerts can be generated directly on the user's device through the GluComp app. This approach relies on preconfigured thresholds and predictive algorithms running in real-time within the app.
2. Cloud-based alerts with push notifications. Since the health data is being aggregated on the backend, critical alerts can be processed and triggered on the backend server, when the aggregated health data is analyzed. With this approach

allows sending the alerts to multiple users at the same time (e.g. the patient, their doctor or parent, etc.). However, this approach requires continuous internet connectivity for the best reaction time, which may not be feasible in all situations. Moreover, depending on the push notification service provider, there may be slight delays.

3. SMS or email alerts. Similar to push notifications, alerts can be sent via text message or email to users and their caregivers. The advantage of this approach is that the receiver does not need to have any specialized application installed to receive notifications.

4. Wearable device integration. This approach can co-exist with the others, as it provides an additional form of notification. Integration with smartwatches or fitness bands can enable haptic feedback (e.g., vibrations) or visual alerts, which can be noticed sooner by the user. It usually offers discreet and immediate notifications, ideal for users who may not always have their phones at hand.

5. Predictive trend alerts. Instead of static thresholds for the current glucose value, the system can analyze glucose trends to predict and preemptively alert users of potential critical states in advance. However, such an approach requires real-time data availability for high accuracy, so it should only be implemented locally on the device.

Practical implementation and end-to-end experiment

To validate the feasibility of the GluComp system, an experiment was conducted to assess the end-to-end functionality of the mobile and backend components. This integration test ensured that all subsystems — sensor connectivity, authentication, data collection, cloud synchronization, and predictive analytics — function as intended. The primary goal was to confirm the system's ability to collect glucose data, upload it securely, receive machine learning predictions, and present actionable insights to users.

On the mobile side, the GluComp Android application was developed with the following key capabilities:

- sensor connectivity: the app successfully integrates with CGM sensors, utilizing Bluetooth and proprietary APIs to fetch glucose readings;
- user authentication: secure login mechanisms were implemented using Google Authentication to ensure data privacy and restricted access;
- data collection and storage: the app collects glucose readings, timestamps, and metadata, storing them securely for real-time access and offline synchronization;
- data upload: collected records are encrypted and transmitted to the backend using RESTful APIs, ensuring HIPAA-compliant data handling;
- receiving predictions: the app fetches machine learning-based glucose level predictions from the backend and visualizes them for the user, allowing proactive decision-making.

On the backend, several critical components were developed to support seamless data processing and predictive analytics:

1) API gateway: a secure API layer was implemented to handle requests from mobile clients, ensuring data integrity and authentication;

2) data storage: a scalable cloud database was used to store time-series glucose data along with user profiles and system logs;

3) machine learning engine: the backend hosts a trained neural network model that processes incoming glucose data and create personalized prediction models;

4) security measures: encryption, role-based access control, and audit logging were implemented to comply with privacy regulations.

The results of this experiment demonstrated the system's ability to operate as a fully functional glucose monitoring and prediction platform. The successful integration of mobile and backend components validates the system's viability for real-world deployment and further enhancements. All glucose records that were collected from the CGM device have been successfully transferred to the backed and used.

The next steps include a closed beta test experiment with real patients, where the accuracy of the personalized prediction models will be evaluated.

Conclusions

Diabetes management is rapidly evolving with the integration of modern technologies, such as CGM systems and machine learning algorithms, into everyday care.

The advent of CGM systems, combined with advanced data aggregation platforms like GluComp, addresses these limitations by delivering personalized, adaptive, and actionable solutions for patients and healthcare providers. CGM systems provide continuous, real-time glucose readings, enabling patients to better track their blood glucose fluctuations and make informed decisions regarding diet, exercise, and insulin usage. However, when combined with platforms like GluComp, the data is not just captured — it is analyzed and integrated into actionable insights that enhance overall diabetes management.

The inclusion of personalized neural models in the platform enhances its ability to predict and adjust for future glucose trends, further improving blood glucose control. These models are continuously updated as more data is collected, enabling the system to learn from a patient's individual responses over time, making predictions more accurate and relevant. Critical alert mechanisms are another key feature, warning patients and healthcare providers of potential risks such as impending hypoglycemia or hyperglycemia well before they occur, thus mitigating serious events.

Moreover, GluComp offers offline support, ensuring that users in areas with limited connectivity can still benefit from the system's insights and alerts. This feature significantly expands the accessibility of advanced diabetes care to rural and underserved regions, where access to continuous, real-time healthcare monitoring may otherwise be restricted.

As diabetes prevalence continues to grow globally, platforms like GluComp hold the potential to redefine the standard of care, improving quality of life for patients and enabling proactive interventions. The ability to monitor glucose levels in real-time, combined with predictive capabilities, allows for a level of foresight that traditional methods cannot offer. It enables patients and healthcare providers to anticipate and prevent complications before they arise, leading to better long-term outcomes.

The future of diabetes management lies in the synergy between technology and healthcare, fostering more accurate predictions, better control, and a patient-centric approach to chronic disease management. With the integration of platforms like GluComp, the next generation of diabetes care is not only about treating the condition but also about empowering patients to take charge of their health, thereby enhancing their quality of life and minimizing the burden of this chronic disease.

References

1. Frank LD, Adhikari B, White KR, Dummer T, Sandhu J, Demlow E, et al. Chronic disease and where you live: Built and natural environment relationships with physical activity, obesity, and diabetes. *Environ Int.* 2022;158:106959. doi: 10.1016/j.envint.2021.106959.
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2024. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
4. Gammeltoft TM, Bui THD, Vu TKD, Vu DA, Nguyễn TÁ, Lê MH. Everyday disease diplomacy: An ethnographic study of diabetes self-care in Vietnam. *BMC Public Health.* 2022;22:828. doi: 10.1186/s12889-022-13157-1.
5. Sonmez A, Haymana C, Demirci I, Cesur M, Rizzo M, Tasci I. Critical questions in diabetes management: What are the most compelling challenges and how can we handle them? *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2022;15:200160. doi: 10.1016/j.ijcrp.2022.200160.
6. Maina PM, Pienaar M, Reid M. Self-management practices for preventing complications of type II diabetes mellitus in low and middle-income countries: A scoping review. *Int J Nurs Stud Adv.* 2023;5:100136. doi: 10.1016/j.ijnsa.2023.100136.
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Continuous Glucose Monitoring. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/managing-diabetes/continuous-glucose-monitoring>.
8. Lu HY, Ding X, Hirst JE, Yang Y, Yang J, Mackillop L, Clifton DA. Digital health and machine learning technologies for blood glucose monitoring and management of gestational diabetes. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2024;17:98–117. doi: 10.1109/RBME.2023.3242261.
9. Campanella S, Paragliola G, Cherubini V, Pierleoni P, Palma L. Towards personalized AI-based diabetes therapy: A review. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2024;28(11):6944–6957. doi: 10.1109/JBHI.2024.3443137.
10. Zhu T, Li K, Herrero P, Georgiou P. Deep learning for diabetes: A systematic review. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021;25(7):2744–2757. doi: 10.1109/JBHI.2020.3040225.
11. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, Bailey TS, Akturk HK, Welsh JB, et al. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(6):373–380. doi: 10.1089/dia.2022.0011.
12. Wittman JT, Bullard KM, Benoit SR. Trends in preventive care services among U.S. adults with diagnosed diabetes, 2008–2020. *Diabetes Care.* 2023;46(12):2285–2291. doi: 10.2337/dc23-1119.
13. Zou Y, Chu Z, Yang T, Guo J, Li D. Research progress and prospects of intelligent diabetes monitoring systems: A review. *IEEE Sensors J.* 2024;24(15):23401–23435. doi: 10.1109/JSEN.2024.3411570.
14. Badawy M, Ramadan N, Hefny H. Healthcare predictive analytics using machine learning and deep learning techniques: A survey. *J Electr Syst Inf Technol.* 2023;10:1–19. doi: 10.1186/s43067-023-00108-y.
15. Li K, Daniels J, Liu P, Pand H, Georgiou P. Convolutional recurrent neural networks for glucose prediction. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2020;24(2):603–613. doi: 10.1109/JBHI.2019.2908488.
16. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: A survey study. *EClinicalMedicine.* 2024;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008.
17. Pankiv V, Yuzvenko T, Vasiuk V, Nykytiuk L, Yuzvenko V, Mikulets L. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(5):394–399. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S83–S96. doi: 10.2337/dc22-S006.
19. Moon JS, Kang S, Choi JH, Lee KA, Moon JH, Chon S, et al. 2023 Clinical practice guidelines for diabetes management in Korea: Full version recommendation of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J.* 2024;48(4):546–708.
20. Mityuryayeva-Korniyko IO, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Burlaka IA, Polukhina MO, Shevchenko TA, et al. Epidemiological assessment of diabetes mellitus in children of Ukraine during the last 20 years (2002–2021) of peacetime. *SAGE Open Med.* 2024;12:20503121241255213. doi: 10.1177/20503121241255213.
21. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet.* 2024;404(10467):2077–2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
22. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B/benfotiamine. *International Neurological Journal.* 2025;21(1):96–107. doi: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.
23. Ilina IM, Kravchun NA, Goncharova O, Kazakov A, Misyura K. The contribution of individual factors in the development of type 2 diabetes in the formation of the overall high risk of disease in cohorts of urban and rural population. *Probl Endocr Pathol.* 2013;44(2):62–66. doi: 10.21856/j-PEP.2013.2.10.
24. Tyzhnenko T, Misiura K, Kravchun N, Gorshunska M, Pochernyaev A, Krasova N, et al. The polymorphism -308G/A of the TNF gene and metabolic imbalance in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease, taking into account cardiovascular complications. *Probl Endocr Pathol.* 2023;80(2):38–49. doi: 10.21856/j-PEP.2023.2.05.
25. Tyzhnenko T, Misiura K, Kravchun N, Gorshunska M, Pochernyaev A, Krasova N, et al. Investigation of 2548G>A leptine gene polymorphic variant impact on risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Probl Endocr Pathol.* 2022;79(3):42–52. doi: 10.21856/j-PEP.2022.3.06.
26. Yang J, Li L, Shi Y, Xie X. An ARIMA model with adaptive orders for predicting blood glucose concentrations and hypoglycemia. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2019;23(3):1251–1260. doi: 10.1109/JBHI.2018.2840690.
27. Kalita D, Sharma H, Mirza KB. Continuous glucose, insulin and lifestyle data augmentation in artificial pancreas using adaptive generative and discriminative models. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2024;28(8):4963–4974. doi: 10.1109/JBHI.2024.3396880.

28. Piersanti A, Salvatori B, Göbl C, Burattini L, Tura A, Morettini M. A machine-learning framework based on continuous glucose monitoring to prevent the occurrence of exercise-induced hypoglycemia in children with type 1 diabetes. 2023 IEEE 36th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). L'Aquila, Italy, 2023. 281-286. doi: 10.1109/CBMS58004.2023.00231.

29. Dib W, Kerdjidi O, Zergoug N, Allaoui M. Identifying high-risk patients for diabetes using machine learning. 2024 8th International Conference on Image and Signal Processing and their Applications (ISPA). Biskra, Algeria, 2024. 1-6. doi: 10.1109/ISPA59904.2024.10536738.

30. Langarica S, de la Vega D, Cariman N, Miranda M, Andrade DC, Nunez F, Rodriguez-Fernandez M. Deep learning-based glucose prediction models: A guide for practitioners and a curated dataset for improved diabetes management. IEEE Open J Eng Med Biol. 2024;5:467-475. doi: 10.1109/OJEMB.2024.3365290.

31. Jain A. A comprehensive guide to performance metrics in machine learning. Available from: <https://medium.com/@abhishek-jainindore24/a-comprehensive-guide-to-performance-metrics-in-machine-learning-4a5e5bd8208c5e>.

Received 03.03.2025

Revised 14.05.2025

Accepted 19.05.2025 ■

Information about authors

Kyrylo Smelyakov, Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kyrylo.smelyakov@nure.ua; phone: +380 (95) 844-42-12; <https://orcid.org/0000-0001-9938-5489>

Ihor Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: lurinnam@ukr.net, lurin.igor@icloud.com; phone: +380 (50) 135-30-39; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, Center of Innovative Healthcare Technologies, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>
Kateryna Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; phone: +380 (57) 700-40-15, +380 (50) 182-79-25; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Anastasiia Chupryna, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: anastasiya.chupryna@nure.ua; phone: +380 (50) 833-41-02; <https://orcid.org/0000-0003-0394-9900>

Tetiana Tyzhnenko, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; phone: +380 (67) 952-35-44; <https://orcid.org/0000-0003-1223-6240>

Oleksandr Dolhanenko, PhD-student, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oleksandr.dolhanenko@nure.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3996-6940>

Vadym Repikhov, PhD-student, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vadym.repikhov@nure.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1274-4205>

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.

Смеляков К.С.¹, Лурін І.А.^{2,3}, Місюра К.В.⁴, Чуприна А.С.¹, Тижненко Т.В.⁴, Долганенко О.Д.¹, Репіхов В.М.¹

¹ Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна

² Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

³ ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, м. Київ, Україна

⁴ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Автоматизоване управління цукровим діабетом: дистанційний моніторинг та прогнозування здоров'я

Резюме. У статті досліджується, як сучасні технології революціонізують лікування діабету, інтегруючи безперервний моніторинг глюкози (CGM), прогнозу аналітику та рішення для дистанційної охорони здоров'я. З огляду на те, що понад 500 мільйонів людей у світі страждають на цукровий діабет (ЦД), а поширеність захворювання зростає, ефективне й адаптивне управління є критично важливим. Метою цієї наукової роботи є представлення можливостей сучасних технологій, зокрема платформи GluComp, у вдосконаленні управління ЦД шляхом інтеграції систем безперервного моніторингу рівня глюкози та персоналізованих моделей машинного навчання. У дослідженні показано, як дані в реальному часі, прогностична аналітика й модульна архітектура забезпечать проактивний і адаптивний підхід до надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД. Традиційні методи моніторингу ЦД, наприклад аналізи крові, обмежені в наданні інформації в режимі реального часу. Новіші технології CGM, як-от Dexcom та Freestyle Libre, дозволяють безперервний, неінвазивний моніторинг рівня глюкози, створюючи часові ряди, необхідні для виявлення закономірностей та прогнозування небезпечних коливань (гіпо- або гіперглікемія). Використання алгоритмів глибокого навчання та нейронних мереж підвищує точність цих прогнозів, фіксуючи тенденції складних даних із плином часу. Ключовою інновацією, що обговорюється, є GluComp — модульна цифрова платформа охорони здоров'я, розроблена для поліпшення лікування ЦД. GluComp інтегрує системи CGM із персоналізованими моделями машинного навчання для надання сповіщень у режимі реального часу, прогнозних висновків й

адаптивного догляду. Вона підтримує офлайн-функціональність, а також пропонує інтуїтивно зрозумілі панелі інструментів для пацієнтів та медичних працівників, підвищуючи залученість і дотримання режиму лікування. У статті також розглядаються проблеми в системі охорони здоров'я України, особливо для пацієнтів із ЦД в економічно неблагополучних або сільських районах, у яких доступ до CGM та інсулінових pomp обмежений через високу вартість. Незважаючи на ці проблеми, прогрес досягається завдяки ініціативам у сфері охорони здоров'я, мобільним додаткам і державним програмам підтримки, спрямованим на підвищення обізнаності й доступу до медичної допомоги. Особлива увага приділяється військово-вслужбовцям, для яких технологія CGM може бути критично важливою через високий рівень фізичного та психологічного стресу, нерегулярний розпорядок дня й обмежений доступ до невідкладної медичної допомоги. Впровадження CGM у військових умовах може підвищити оперативну готовність та перенести інновації в цивільну охорону здоров'я. Розумне управління ЦД за допомогою таких платформ, як GluComp, завдяки моніторингу в режимі реального часу, прогнозованому моделюванню й персоналізованому догляду є трансформаційним кроком у лікуванні хронічних захворювань і має потенціал щодо поліпшення результатів, зменшення ускладнень та підвищення якості життя, особливо якщо адаптувати її до потреб малозабезпечених верств населення.

Ключові слова: цукровий діабет; дистанційний моніторинг; персоналізований підхід; охорона здоров'я; модульна цифрова платформа охорони здоров'я GluComp; огляд

Для нотаток

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я