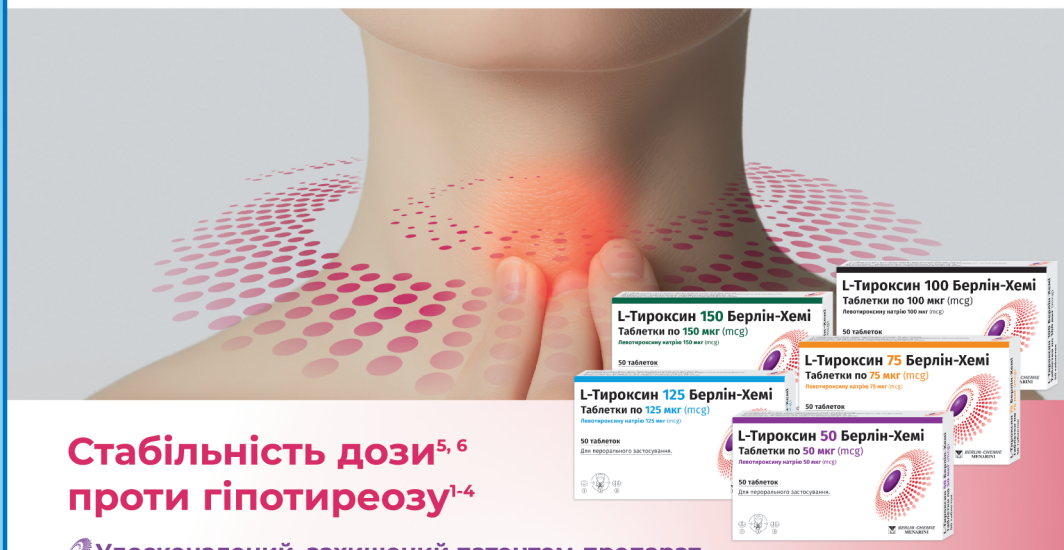
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

International journal of endocrinology

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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



Стабільність дози[5, 6] проти гіпотиреозу[1-4]

- **Удосконалений, захищений патентом препарат левотироксину натрію для лікування гіпотиреозу[5, 6]***
- **Висока стабільність у будь-якому кліматі протягом 3 років[5, 6]**
  - Збільшення температури зберігання до 30 °С і терміну зберігання до 3 років[1-4]
  - Фольгований блістер[1-4]
- **Жодних додаткових застережень для пацієнтів[1-4, 7, 8]**
  - Немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування (лактози, натрію, манітолу та інших)[1-4, 6]
- **Без компонентів тваринного походження[1-4]**
- **Таблетку можна розділити на рівні дози[1-4]**

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; неліковний гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкардит; 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. Глініккер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua
UA-Thy-09-2025-V1-Press. Останній перегляд 14.11.2025.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01, останній перегляд 08.09.2025. **2.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, останній перегляд 08.09.2025. **3.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, останній перегляд 08.09.2025. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05, останній перегляд 08.09.2025. **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.** Патент Національного органа інтелектуальної власності ДП «Український інститут інтелектуальної власності» № UA124642C2 від 20.10.2021. Доступний за посиланням: Бюлетень «Промислова власність» №42, 2021 рік. **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. **8.** 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.

* Зміна складу таблеток у частині допоміжних речовин.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Том 22, № 7, 2026

ZASLAVSKY Publishing house
mif-ua.com

Буковинський державний медичний університет

International journal of endocrinology (Ukraine)

Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 22, № 7, 2026

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

Open Journal System

Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 22, № 7, 2026

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)
DOI: 10.22141/2224-0721 УДК 616.43/.45

ZASLAVSKY Publishing house

Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,

Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

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 29.10.2026 р., протокол № 2

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04748. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 20,46
Тираж 3000 прим. Зам. 2026-iej-159.

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-journal.com

Видавець Заславський О.Ю.
oleksandrzaslavsky@gmail.com
Свідоцтво 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)
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)
Пасєчко Н.В. (Тернопіль, 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. Holick Michael (Бостон, США)
Prof. Mascarenhas Mário Rui G. (Лісабон, Португалія)

Відповідальний секретар
Ріпецький Роман Йосипович *(Івано-Франківськ, Україна)*

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

© Буковинський державний медичний університет, 2026
© Заславський О.Ю., 2026

International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 22, № 7, 2026

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)
DOI: 10.22141/2224-0721 UDC 616.43/.45

ZASLAVSKY Publishing house

Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine" (29.10.2026, Protocol № 2)

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 20,46
Circulation 3000. Order 2026-iej-159.

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-journal.com

Publisher Zaslavsky O.Yu.
oleksandrzaslavsky@gmail.com
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)
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)
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. Holick M. (Boston, USA)
Prof. Mascarenhas M. (Lisbon, Portugal)

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, 2026
© Zaslavsky O.Yu., 2026

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 6

Оригінальні дослідження

Царик І.О., Пашковська Н.В.
Статус вітаміну D та ліпідний профіль як фактори ризику ураження печінки при латентному автоімунному діабеті дорослих і молоді 8

Тижненко Т.В., Місюра К.В., Колеснікова А.О., Плохотніченко О.О., Почерняєв А.К., Мараховський І.О., Горшунська М.Ю., Лещенко Ж.А., Тиха І.А., Karolina Biernot Pamuła, Курінний В.В.
Потенційна роль поліморфізму SLC22A1 rs628031 A>G у патогенетичних механізмах гормональної та метаболічної відповіді на антигіперглікемічну терапію 14

Булдигіна Ю.В., Белякова Ю.І., Вацик М.М., Терехова Г.М.
Овуляційний резерв у жінок з автоімунним тиреоїдитом: зв'язок із функціональним станом щитоподібної залози та тиреоїдною автоімунністю 22

Курята О.В., Гречаник М.М.
Перспективи корекції високими дозами L-аргініну ендотеліальної дисфункції у профілактиці кардіоренальних ускладнень: у фокусі цукровий діабет 30

Паньків В.І.
Вплив фізіологічної дози селену на функціональний стан щитоподібної залози та маркери автоімунітету у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом 41

Міщук В.Г., Козінчук Г.В., Куцик Р.В., Венгрович О.З., Шаламай У.П., Салижин Т.І.
Вплив пробіотиків на окремі механізми регуляції та функціональний стан щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз із порушенням функції кишечника 45

Іванько О.В., Стець М.М., Петринич В.В., Жуковський О.О., Русак О.Б., Сидорчук Р.І.
Двоцентрове когортне дослідження дистальних доброякісних обструкцій жовчовивідних шляхів, ускладнених холелітіазом, у пацієнтів із серцево-судинно-нирково-метаболічним синдромом 53

Остафійчук М.В., Гуда Б.Б., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Зінич П.П., Ковзун О.І., Тронько М.Д.
Експресія кислотно-чутливого іонного каналу 1 в пухлинах папілярної карциноми щитоподібної залози та метастатичних ураженнях 60

Семьонкович І.
Біологічне відновлення інформації при цукровому діабеті: трансляційна модель перепрограмування клітинної сигналізації при всіх типах цукрового діабету 65

Narzullaev Sh.Sh., Davlatov S.S., Rakhmanov K.E., Khamdamov B.Z., Babajanov A.S.
Комплексна діагностика та хірургічне лікування вузлового нетоксичного зоба: клінічний досвід і вдосконалена хірургічна тактика 74

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 6

Original Researches

I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska
Vitamin D status and lipid profile as risk factors for liver damage in latent autoimmune diabetes in adults and youth 8

T.V. Tyzhnenko, K.V. Misiura, A.O. Kolesnikova, O.O. Plohotnichenko, A.K. Pocherniaiev, I.O. Marakhovskyi, M.Yu. Gorshunska, Zh.A. Leshchenko, I.A. Tykha, Karolina Biernot Pamuła, V.V. Kurinnyi
The potential role of the SLC22A1 rs628031 A>G polymorphism in the pathogenetic mechanisms of hormonal and metabolic response to antihyperglycemic therapy 14

Yu.V. Buldyhina, Yu.I. Beliakova, M.M. Vatsyk, H.M. Terekhova
Ovarian reserve in women with autoimmune thyroiditis: association with thyroid functional status and thyroid autoimmunity 22

O.V. Kuriata, M.M. Grechanyk
Prospects for correcting endothelial dysfunction with high doses of L-arginine in the prevention of cardiorenal complications: a focus on diabetes mellitus 30

V.I. Pankiv
Influence of a physiological dose of selenium on thyroid function and markers of autoimmunity in patients with autoimmune thyroiditis 41

V.H. Mishchuk, H.V. Kozinchuk, R.V. Kutsyk, O.Z. Vengrovych, U.P. Shalamai, T.I. Salyzhyn
Effects of probiotics on selected regulatory mechanisms and thyroid function in patients with hypothyroidism and bowel dysfunction 45

O.V. Ivanko, M.M. Stets, V.V. Petrynych, O.O. Zhukovskyi, O.B. Rusak, R.I. Sydorchuk
Two-centre cohort study of the distal biliary system benign obstructions complicated by cholelithiasis in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome 53

M.V. Ostafiichuk, B.B. Guda, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, P.P. Zinych, O.I. Kovzun, M.D. Tronko
Expression of acid-sensing ion channel 1 in papillary thyroid carcinoma and metastatic lesions 60

I. Siemionkowicz
Biological Information Repair in diabetes: a translational model for reprogramming cellular signalling in all types of diabetes mellitus 65

Sh.Sh. Narzullaev, S.S. Davlatov, K.E. Rakhmanov, B.Z. Khamdamov, A.S. Babajanov
Comprehensive diagnosis and surgical treatment of nodular nontoxic goiter: clinical experience and improved surgical strategy 74

Karimova N., Subanova G., Karimova G., Tursunova V., Egemkulova A.
Переваги застосування натурального мікронізованого прогестерону у формі песаріїв для лікування гіперплазії ендометрія без атипії 80

Стародуб Г.С., Горяінова Н.В.
Комплексна корекція метаболічних порушень у хворих на мієлодиспластичний синдром 89

Sabreen Malik Nayef, Faris S. Kata
Оцінка біомаркерів кісткового метаболізму в жінок похилого віку з остеопорозом 95

Zainab M. Qassam, Fatima Malallah Mohammed, Aya Khudhair Khalaf, Osama A. Mohsein
Зв'язок дефіциту тестостерону й інсулінорезистентності зі ступенем тяжкості раку передміхурової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу 100

Кобринська Н.Я., Децик О.З., Костіцька І.О., Юкіш Г.Я.
Соціально-демографічні особливості якості життя осіб із раком щитоподібної залози та автоімунними тиреоїдними захворюваннями за умов повномасштабної війни в Україні 107

Shaimaa Hussein Ali, Hamzah H.K. Al-Shukri, Rawaa S.A. Al-Azawi, Abbas Abed Sharhan
Оцінка рівня 25-гідроксивітаміну D та інсуліноподібного фактора росту 1 у сироватці крові, показника нутритивної недостатності й запалення, а також експресії генів VDR та IGFBP-3 у пацієнтів із діабетичною нефропатією 114

Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Подунайчук С.П.
Фактори, що впливають на віддалену виживаність пацієнтів з адренокортикальним раком після хірургічного лікування 122

Дейнеко І.В., Товкай О.А., Юзвенко Т.Ю.
Вплив чоловічої статі як фактора ризику на ефективність лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози 129

N. Karimova, G. Subanova, G. Karimova, V. Tursunova, A. Egemkulova
The benefit of using natural micronised progesterone pessaries for the treatment of endometrial hyperplasia without atypia 80

H.S. Starodub, N.V. Horiainova
Comprehensive correction of metabolic disorders in patients with myelodysplastic syndrome 89

Sabreen Malik Nayef, Faris S. Kata
Estimation of bone metabolic biomarkers in elderly women with osteoporosis 95

Zainab M. Qassam, Fatima Malallah Mohammed, Aya Khudhair Khalaf, Osama A. Mohsein
Association of testosterone deficiency and insulin resistance with prostate cancer severity in patients with type 2 diabetes mellitus 100

N.Ya. Kobrynska, O.Z. Detsyk, I.O. Kostitska, H.Ya. Yukish
Sociodemographic determinants of health-related quality of life in patients with thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases during the full-scale war in Ukraine 107

Shaimaa Hussein Ali, Hamzah H.K. Al-Shukri, Rawaa S.A. Al-Azawi, Abbas Abed Sharhan
Assessment of serum 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor 1, malnutrition-inflammation score, and gene expression of VDR and IGFBP-3 in patients with diabetic nephropathy 114

M.Yu. Bolhov, O.V. Omelchuk, S.P. Podunaichuk
Factors influencing long-term survival in adrenocortical carcinoma after surgical treatment 122

I.V. Deineko, O.A. Tovkay, T.Y. Yuzvenko
The impact of male sex as a risk factor on the efficacy of treatment for thyroid malignancies 129

Огляд

Антонів А.А., Каньовська Л.В., Антонів Н.А., Мікулець Л.В., Яринич Ю.М.
Портальна гіпертензія при метаболічно асоційованій стеатозній хворобі печінки: механізми ендотеліальної дисфункції, синусоїдального ремоделювання та перспективні терапевтичні мішені (огляд літератури) 138

Сегін В.Б., Сергієнко О.О., Сегін В.В., Гоцко М.Є., Сергієнко В.О.
Вплив дистресу гібридної війни на психічний і фізичний стан пацієнтів з метаболічним синдромом і посттравматичним стресовим розладом (огляд літератури і власні спостереження) 145

Куц Л.В., Лобода А.М., Мелеховець О.К., Бокова С.І.
Роль інсулінорезистентності в патогенезі вульгарного акне та розацеа: наративний огляд 161

Review

A.A. Antoniv, L.V. Kanovska, N.A. Antoniv, L.V. Mikulets, Yu.M. Yarynych
Portal hypertension in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms of endothelial dysfunction, sinusoidal remodeling, and emerging therapeutic targets (review) 138

V.B. Sehin, A.A. Serhiyenko, V.V. Sehin, M.Ye. Hotsko, V.A. Serhiyenko
The impact of distress caused by hybrid warfare on the mental and physical health of patients with metabolic syndrome and post-traumatic stress disorder (a literature review and our own observations) 145

L.V. Kuts, A.M. Loboda, O.K. Melekhovets, S.I. Bokova
The role of insulin resistance in the pathogenesis of acne vulgaris and rosacea: a narrative review 161

Клінічний випадок

Михайлюк П.І., Бойко В.В., Олексюк Г.А., Крижанівська А.Є.
Гігантська аденома прищитоподібної залози, що маскується під пухлини кістки з патологічним переломом: клінічний випадок 171

Clinical Case

P.I. Mykhailiuk, V.V. Boiko, H.A. Oleksiuk, A.Ye. Kryzhanivska
Giant parathyroid adenoma masquerading as bone tumors with pathological fracture: a case report 171

International Journal of Endocrinology

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1770



Головною подією вересня для ендокринологічної спільноти стало щорічне засідання Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), яке відбулося в Мілані (Італія) та зібрало понад 16 тисяч учасників із багатьох країн світу.

Серед провідних тем конгресу — нове покоління інкретинової та комбінованої терапії, амілінові препарати, безперервний моніторинг глюкози й автоматизовані системи доставки інсуліну. Важливе місце у програмі посіли генетика та імунологія цукрового діабету (ЦД) 1-го типу, раннє виявлення доклінічних стадій захворювання, цифрові технології, штучний інтелект і персоналізована медицина.

Безперервний моніторинг рівня кетонів може зробити інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) безпечнішими у хворих на ЦД 1-го типу. Результати досліджень свідчать, що пристрої для безперервного моніторингу кетонів можуть допомогти знизити ризик серйозних побічних ефектів від прийому інгібіторів НЗКТГ-2. Це дозволяє людям із цукровим діабетом 1-го типу скористатися перевагами цих препаратів, зокрема зменшити добову потребу в інсуліні та поліпшити стан серця й нирок.

Багато літніх людей стикаються із саркопенією — втратою м'язової маси та сили. Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу, які виконували силові вправи, не виникло жодних критичних проблем зі здоров'ям; вони стали сильнішими та відзначили поліпшення якості свого життя. Силові тренування (віджимання, присідання тощо) можуть бути безпечними й ефективними для літніх людей із ЦД 2-го типу. Також доведено, що такі тренування допомагають контролювати

рівень цукру в крові у молодших людей, а також у тих, хто має ЦД 1-го типу.

Фінеренон нещодавно був схвалений Food and Drug Administration (FDA) для людей з ЦД 1-го типу та хронічною хворобою нирок. Дослідження, представлене на EASD, показало, що фінеренон знижує співвідношення альбуміну й креатиніну сечі (показник пошкодження нирок) на 21 % серед людей віком до 65 років та на 41 % серед осіб віком 65 років і старше. Дослідники не виявили жодних доказів того, що вік впливає на ефективність препарату. Ці результати свідчать про те, що фінеренон може бути корисним для хворих різних вікових груп. При цьому слід ретельно контролювати рівень калію в крові, особливо при використанні інсулінових помп.

Ретатрутид (потрійний агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), гастроінгібіторного пептиду та глюкагону) продемонстрував високу ефективність як засіб для зниження маси тіла у людей із ЦД 2-го типу. Нещодавно дослідники завершили клінічне випробування пізньої фази, яке тривало 80 тижнів і в якому взяли участь 1152 людини із ЦД 2-го типу та надмірною вагою або ожирінням. Учасники, які отримували найвищу дозу ретатрутиду, втратили майже 19 % маси тіла, а рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у них знизився на 1,45 %. При цьому 15 % учасників вибули з дослідження до його завершення; основною причиною стали побічні ефекти, особливо серед тих, хто приймав вищі дози препарату.

Інтервальне голодування знижує ризики, пов'язані із серцево-судинними захворюваннями, у людей з ожирінням. Дослідження за участю понад 2300 учасників показало, що інтервальне голодування (режим харчування, що передбачає чергування періодів вживання їжі та утримання від неї) є ефективнішим для зниження ваги, ніж щоденне обмеження калорій. Крім того, воно сприяє поліпшенню рівня інсуліну натще. Найдієвішим підходом виявилося голодування через день — різновид інтервального голодування, за якого дні повного або суворого обмеження калорій чергуються з днями без обмежень у харчуванні. Такий метод дозволяє зменшити фактори ризику серцево-судинних захворювань завдяки подоланню інсулінорезистентності та зниженню маси тіла.

У новому дослідженні проаналізували дані системи безперервного моніторингу глюкози у майже 100 000 осіб, які мали або нормальний рівень цукру в крові, або прediабет. Виявилося, що час перебування у «вузькому» діапазоні (3,7–7,7 ммоль/л) є кращим показником для прогнозування рівня HbA1c, ніж час у «стандартному» діапазоні (3,7–9,9 ммоль/л). Крім того, показник часу у «вузькому» діапазоні дозволив виявити порушення метаболізму глюкози навіть у тих людей, чий рівень HbA1c залишався в межах норми.

Експериментальний препарат сурводутид, що діє на рецептори ГПП-1 та глюкагону, сприяє зниженню маси тіла й рівня цукру в крові. Дослідники отримали дані щодо безпеки та ефективності сурводутиду для людей із ЦД 2-го типу. У 76-тижневому клінічному дослідженні, в якому взяли участь 752 особи, учасники, які отримували найвищу дозу препарату, втратили 13 % маси тіла, а рівень HbA1c у них знизився на 1,2 %. Понад 80 % учасників, які приймали сурводутид, досягли показника HbA1c нижче 7 %, а майже 30 % — нижче 5,7 %. В осіб, які приймали сурводутид, спостерігалося значне зменшення вмісту жиру в печінці.

Дворічні результати SURPASS-EARLY демонструють потенціал тирзепатиду для поліпшення контролю глікемії та маси тіла при ЦД 2-го типу.

Стрес, порушення сну та чинники довкілля залишаються важливими напрямами наукової уваги, зокрема в контексті українського досвіду війни.

Спільний вектор сучасної діабетології — комплексний підхід, який враховує не лише рівень глюкози, а й масу тіла, ризик ускладнень, фізичний стан і потреби конкретного пацієнта.

Вітання читачам з Мадейри — острова вічної весни, який є частиною португальського архіпелагу в Атлантичному океані. Після участі в конгресі Європейської тиреоїдної асоціації в Порту неможливо було утриматися від відвідання цього мальовничого куточка планети. Цей напрям — не про класичний відпочинок за системою «лежак, все включено», а про яскраві емоції, єднання з природою, смак океану та відчуття свободи. Острів з екзотичним характером, океаном і гірськими пейзажами став відкриттям, яке запам'ятається надовго. За день можна побачити тропічні сади, реліктові ліси та чорні вулканічні пляжі. Аеропорт Мадейри входить до десяти найнебезпечніших у світі, і на це є вагомі причини. Злітно-посадкова смуга розташована між океаном та горами, частково побудована на естакаді над водою, яку підтримують 180 колон. Попри всі складнощі, переліт з Порту тривав дві години, але захопливі види острова з висоти пташиного польоту компенсували будь-які незручності.

Саме тут мені згадалося японське поняття «ікіґай». Це слово перекладають приблизно як «щастя жити». Воно містить надію, що дає вам змогу сміливо дивитись у майбутнє, навіть якщо зараз ви почуваєтеся жахливо. Водночас слово «життя» у багатьох мовах означає як життя взагалі, так і повсякденне. Однак у японській мові ці поняття позначено двома різними словами: «дзінсеї» — усе життя та «сейкацу» — життя в теперішньому моменті, — пояснюють японські фахівці. Поняття «ікіґай» пов'язане саме з повсякденним життям. Японці впевнені, що маленькі щоденні радощі поліпшують життя загалом.

На Заході ця концепція відоміша у формі діаграми Венна. На ній ікіґай лежить на перетині чотирьох речей, які ви робите в житті: того, що ви любите, що вам добре вдається, чого потребує світ і чим ви можете заробити на життя. Ікіґай — це те, заради чого варто прокидатися зранку й вставати з ліжка. Пошук свого ікіґай — того, заради чого варто прокидатися вранці, — допомагає прожити більш значуще та повноцінне життя навіть «після роботи». У цьому й полягає японське мистецтво жити.

Головний редактор
Володимир Іванович Паньків

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.379-008.64-06:616.36-002.17:577.161.2 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1771*

I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D status and lipid profile as risk factors for liver damage in latent autoimmune diabetes in adults and youth

Abstract. ***Background.*** *Latent autoimmune diabetes represents a heterogeneous spectrum of autoimmune diabetes characterized by progressive β-cell dysfunction and destruction, with variable clinical and metabolic phenotypes that may overlap with those observed in type 2 diabetes mellitus (T2DM). This spectrum includes latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and latent autoimmune diabetes in youth (LADY). The purpose of the study was to assess the relationship between lipid profile indicators, vitamin D status and severity of subclinical liver damage (according to the FIB-4 index) in patients with latent forms of autoimmune diabetes compared to those with classical type 1 diabetes and T2DM.* ***Materials and methods.*** *One hundred and forty-one patients were examined, divided into 4 groups: LADA (n = 36), LADY (n = 30), classical type 1 diabetes (n = 40) and T2DM (n = 35). Anthropometric profile, glycemia, HbA1c, lipid profile, liver enzymes, 25(OH)D level were determined and the FIB-4 index was calculated. Statistical analysis included Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests with Bonferroni correction (α = 0.0083).* ***Results.*** *The LADY subtype showed more favorable values of body mass index, weight-to-height ratio, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and FIB-4 compared to LADA (p < 0.01). 25(OH)D levels were equally low in all autoimmune diabetes groups (deficiency), while the lowest values were observed in T2DM (p = 0.000). Vitamin D deficiency is a risk factor for fibrosis across the spectrum of autoimmune diabetes, while it is the difference in the severity of the metabolic/lipid component (secondary to age of onset and insulin resistance) that explains the difference in FIB-4 between subtypes.* ***Conclusions.*** *25(OH)D deficiency is a common background factor for the entire spectrum of autoimmune diabetes regardless of the age of onset, while age-dependent differences in insulin resistance determine a more favorable lipid profile and lower FIB-4 values in the LADY subgroup compared to LADA. The results obtained justify the need for differentiated clinical monitoring of the lipid spectrum and non-invasive markers of liver damage in patients with latent forms of autoimmune diabetes.*

Keywords: *latent autoimmune diabetes; latent autoimmune diabetes in adults; latent autoimmune diabetes in youth; liver damage; dyslipidemia; vitamin D*

Introduction

Latent autoimmune diabetes (LAD) combines heterogeneous forms of diabetes mellitus (DM) — autoimmune genesis with clinical and metabolic features of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Among them, classical latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and a recently characterized clinical phenotype, latent autoimmune diabetes in youth (LADY), are distinguished [1, 2]. Patients with LAD often retain individual components of the metabolic syndrome, occupying an intermediate position between classical type 1 diabetes mellitus (cT1DM) and T2DM in terms of adiposity, triglycerides (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels.

Vitamin D deficiency is considered an independent risk factor for metabolically associated steatosis and fibrosis. The active form of vitamin D, calcitriol, exerts its effects through the vitamin D receptor (VDR), which is expressed in hepatocytes, hepatic stellate cells, Kupffer cells, and cholangiocytes, modulating fibrogenesis, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance [3]. VDR interacts with hepatocyte nuclear factor 4α, and VDR deficiency exacerbates steatosis and insulin resistance in animal models, whereas vitamin D supplementation attenuates high-fat diet-induced steatosis. At the cellular level, vitamin D counteracts profibrogenic TGF-β signaling in human hepatic

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Царик Ірина Олександрівна, доктор філософії з медицини, доцент, кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; тел.: +380 (99) 442-76-94
For correspondence: Iryna Tsaryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94
Full list of authors information is available at the end of the article.

stellate cells, both through VDR-dependent and VDR-independent pathways, and this effect may depend on VDR gene polymorphisms. The mechanisms of vitamin D's antifibrotic effects include suppression of profibrogenic gene expression in stellate cells, and low vitamin D levels are associated with an increased risk of liver fibrosis in various chronic liver diseases [4–6].

In a cross-sectional study of NHANES-based patients with diabetes, higher serum vitamin D levels were associated with a lower likelihood of liver fibrosis (OR 0.33; 95% CI 0.19–0.59) and progressive fibrosis (OR 0.31; 95% CI 0.17–0.55), with this association being particularly pronounced in subgroups with hepatic steatosis (OR 0.28; 95% CI 0.13–0.59) and dyslipidemia (OR 0.31; 95% CI 0.14–0.66). This indicates that the protective effect of vitamin D on liver fibrosis in diabetes may be realized precisely in the presence of concomitant dyslipidemia, which is key to interpreting the results obtained. A meta-analysis of randomized controlled trials also showed that vitamin D intake in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) significantly reduces the level of TG, fasting glycemia, insulin, HOMA-IR and alanine aminotransferase (ALT), and increases high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), confirming its effect on lipid and carbohydrate metabolism in the context of liver damage [7, 8].

For screening of liver fibrosis in clinical practice, in particular in patients with diabetes, the FIB-4 index is widely used as a cost-effective initial tool. However, the accuracy of FIB-4 in patients with diabetes is limited compared to individuals without diabetes, which emphasizes the need for careful interpretation of this index in patients with different types of DM, in particular autoimmune forms, where age and body composition also differ.

The purpose of the study was to assess the relationship between lipid profile indicators, vitamin D status and severity of liver fibrosis (according to the FIB-4 index) in patients with latent forms of autoimmune diabetes (LADA and LADY) compared to patients with classical type 1 diabetes and type 2 diabetes.

Materials and methods

Study design and clinical characteristics of the sample. A cross-sectional comparative study was performed at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University and the Chernivtsi Regional Clinical Hospital. The study involved 141 patients with different phenotypes of DM, who were divided into 4 comparative groups:

— LADA group (n = 36): patients with latent autoimmune diabetes in adults with an age of manifestation over 30 years;

— LADY group (n = 30): patients with latent autoimmune diabetes in youth with an age of manifestation from 15 to 29 years inclusive;

— cT1DM group (n = 40): individuals with classical type 1 diabetes (a model of isolated autoimmunity and rapid destruction of beta cells);

— T2DM group (n = 35): individuals with classical type 2 diabetes mellitus (model of primary metabolic syndrome and insulin resistance).

Criteria for verification of diagnosis and inclusion in groups. Verification of LADA was carried out in accordance with the international consensus of the Expert Panel [1]. Verification of LADY was carried out in accordance with the criteria of modern multicenter studies of phenotypic heterogeneity of diabetes in young individuals [2, 9–11].

Common mandatory diagnostic criteria for both latent autoimmune forms (LADA and LADY) were:

— the presence of a positive titer of at least one of the autoimmune serological markers: autoantibodies to glutamate decarboxylase (GADA/GAD65), tyrosine phosphatase (IA-2) or zinc transporter-8 (ZnT8);

— preserved initial endogenous insulin secretion (fasting C-peptide level above 0.1 ng/ml);

— no need for exogenous insulin therapy for at least the first 6 months from the moment of diagnosis.

The difference between the phenotypes was determined by the age of manifestation of the disease: 15–29 years for LADY and over 30 years for LADA.

The diagnosis of classical T1DM was verified by the presence of autoantibodies, low or undetectable C-peptide levels (less than 0.1 ng/ml) and the need for immediate insulin therapy from the moment of manifestation. The diagnosis of T2DM was established in the absence of autoimmune markers (GADA, IA-2, ZnT8 negative), the presence of insulin resistance, preserved or hypercompensated C-peptide secretion.

Exclusion criteria. Patients with chronic viral hepatitis B and C, toxic or alcoholic liver damage (alcohol consumption of more than 20 g/day for women and more than 30 g/day for men), acute diabetic complications (ketoacidosis, hyperosmolar state), chronic kidney disease stages 4–5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m²), severe liver failure, oncological pathologies, systemic connective tissue diseases, acute inflammatory processes, as well as pregnant and lactating women were excluded from the study.

Anthropometric profile. Anthropometric measurements were performed according to World Health Organization standards. Height (cm), body weight (kg), waist circumference (WC, cm) and hip circumference (HC, cm) were measured. Body mass index (BMI = kg/m²), WC/HC ratio and WtHR ratio (WC/height) were calculated.

Laboratory research methods. Venous blood was collected in the morning after a 12-hour fast. Fasting glucose was determined by the glucose oxidase method, and glycated hemoglobin (HbA1c) by high-performance liquid chromatography.

Lipid spectrum parameters — total cholesterol (TC) and its fractions (low-density lipoprotein (LDL-C), very-low-density lipoprotein (VLDL-C), HDL-C, TG) — were determined by enzymatic colorimetric methods. LDL-C and VLDL-C concentrations were calculated by the Friedwald formula. The activity of hepatic enzymes ALT, aspartate aminotransferase (AST), GGT and alkaline phosphatase (ALP) was determined by the kinetic colorimetric method. Vitamin D levels were determined by the immunochemiluminescent method. According to the 2022 Central and Eastern European Expert Consensus on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency, cholecalciferol concentrations < 20 ng/mL are defined as deficiency, concentrations between 21 and 29 ng/mL as insufficiency, and serum levels > 30 ng/mL as normal [12].

Ultrasonographic methods. Ultrasound examination of the abdominal organs was performed on an expert-class ultrasound system according to a single standardized protocol. Liver size, parenchymal echogenicity, structural uniformity, vascular smoothness and clarity of visualization of the diaphragmatic contour were assessed.

Mathematical calculation of the FIB-4 index. The mathematical index of liver fibrosis FIB-4 was calculated using the formula:

$$FIB\text{-}4 = (Age\ [years] \times AST\ [U/L]) / / (Platelets\ [10^9/L] \times \sqrt{(ALT\ [U/L])}.$$

The threshold value of FIB-4 < 1.30 indicates a low risk of hepatocellular fibrosis, 1.30–2.67 belongs to moderate risk ("gray zone"), and > 2.67 indicates a high risk of severe fibrosis (F3-F4).

Statistical data processing. Statistical analysis were performed using Statistica 13.3 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Excel 2016. The normality of distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. As the majority of variables demonstrated non-normal distribution, quantitative data are presented as median (Me) and interquartile range [Q25; Q75].

Differences between the four independent groups (LADA, LADY, cT1DM, T2DM) were first assessed using the Kruskal-Wallis test. When a statistically significant overall difference was detected, pairwise post-hoc comparisons were performed using the Mann-Whitney U-test. Given three pairwise comparisons per variable (relative to LADA (p_1), LADY (p_2), and cT1DM (p_3)), a Bonferroni correction was applied to control for the inflation of type I error associated with multiple testing: the adjusted significance threshold was set at $\alpha = 0.05/6 \approx 0.0083$ (6 total unique pairwise comparisons among 4 groups). Accordingly, only p-values ≤ 0.0083 were considered statistically significant after correction, while p-values between 0.0083 and 0.05 are reported as indicating a trend toward significance rather than a confirmed difference.

Additionally, given the exploratory nature of the study, less conservative methods were used — the Holm stepwise method and the Benjamini-Hochberg false discovery rate control procedure, which allowed us to assess the stability of the obtained results to the choice of the method of correction for multiplicity.

Bioethical standards. The study was conducted in accordance with the main provisions of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the Bioethics Commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 2 dated October 17, 2019; protocol No. 4 dated December 18, 2025). Written informed consent was obtained from all participants.

Results

Anthropometric indicators demonstrated the expected gradient (Table 1). BMI was statistically different when comparing all groups with each other. It was the lowest in cT1DM compared to LADY, LADA and T2DM by 9.4 % (p = 0.005), 17.8 % (p = 0.000) and 32.3 % (p = 0.000), respectively. In LADY this indicator was registered lower by 9.2 % compared to LADA (p = 0.002). In T2DM this parameter was the highest — by 47.7 % compared to cT1DM, 33.8 % compared to LADY and 21.5 % compared to LADA (p = 0.000).

The WtHR showed similar trends and was also determined to be the highest in the T2DM group — by 17.0 % compared to LADA (p = 0.001) and 37.8 % compared to cT1DM and LADY (p = 0.000). In LADA, this indicator was higher by 15.1 % compared to LADY and cT1DM (p = 0.000). The cT1DM and LADA groups did not show statistically significant differences when comparing the obtained WtHR values.

Fasting glycemia and HbA1c did not significantly differ between the studied groups, which indicates a comparable degree of diabetes compensation at the time of examination and allows us to conduct their comparative analysis.

Vitamin D levels were the lowest in the T2DM cohort and were statistically different compared to all subgroups of autoimmune diabetes: it was 2.6 times lower compared to LADA, LADY and cT1DM (p = 0.000). All three groups met the criteria for vitamin D deficiency.

The TC rate in the LADA group was 12.3 % higher compared to patients with LADY (p = 0.018), but 8.0 % lower compared to the cT1DM group (p = 0.020), but after applying the Bonferroni correction (p < 0.0083) the difference lost statistical significance and can be regarded as a trend that requires verification in a larger sample. In T2DM, TC underwent significant changes only when compared to the LADY group and was 17.2 % higher (p = 0.002). In patients of the LADY group, TC was the lowest: by 10.9 % compared to LADA (p = 0.018), 18.1 % compared to cT1DM (p = 0.000) and 14.6 % compared to T2DM (p = 0.002).

The level of LDL-C was higher by 14.5 % in the LADA group compared to LADY (p = 0.008). In cT1DM, this index was higher by 12.9 and 29.2 % compared to LADA and LADY, respectively (p = 0.003 and p = 0.000, respectively). In the T2DM group, LDL-C was recorded as 22.6 % higher than that in LADA (p = 0.000) and 40.3 % higher than that in LADY (p = 0.000) without statistically significant changes compared to the cT1DM cohort.

Despite the nominal significance in the univariate comparison, the adjusted significance level of the VLDL-C index did not reach the threshold value and tended to decrease in LADY compared to LADA by 11.3 % (p = 0.018). In cT1DM, the index of this lipoprotein fraction did not undergo significant changes compared to other autoimmune diabetes groups. In the case of T2DM, the VLDL-C level was the highest: by 43.4, 61.7 and 58.3 % compared to LADA, LADY and cT1DM, respectively (p = 0.000).

The level of HDL-C did not significantly differ between all comparison groups, but the obtained TG index was radically different. In the LADY group, it was recorded as 27.7 % lower compared to LADA (p = 0.000), but did not significantly differ from the value obtained in cT1DM, which was 26.2 % lower than that in LADA (p = 0.000). In T2DM, the TG level was almost identical to the LADA group, but significantly higher by 36.3 and 33.6 % for such indicators in the LADY and cT1DM groups, respectively (p = 0.000).

AI was 7.8 % lower in LADY compared to LADA (p = 0.017), but lost statistical significance after applying the correction for multiple comparisons (p < 0.0083). In cT1DM it was recorded higher by 12.0 % (p = 0.040) compared to LADA, which can be regarded as an upward trend taking into account the correction for multiple comparisons,

Table 1. Anthropometric, metabolic indicators, liver profile parameters and vitamin D levels in patients of the compared groups (n = 141)

Indicators	LADA, n = 36	LADY, n = 30	cT1DM, n = 40	T2DM, n = 35
BMI, kg/m^2	26.61 [24.99; 29.21]	24.16 [22.86; 26.30] p_1 = 0.002	21.88 [21.00; 24.97] p_1 = 0.000 p_2 = 0.005	32.32 [30.08; 33.79] p_1 = 0.000; p_2 = 0.000; p_3 = 0.000
WHtR	0.53 [0.49; 0.55]	0.45 [0.40; 0.48] p_1 = 0.000	0.45 [0.43; 0.51] p_1 = 0.000 p_2 = 0.153	0.62 [0.53; 0.70] p_1 = 0.001; p_2 = 0.000; p_3 = 0.000
Fasting plasma glucose, mmol/L	9.37 [8.44; 10.78]	9.97 [8.32; 10.32] p_1 = 0.767	9.56 [8.08; 10.37] p_1 = 0.536 p_2 = 0.465	8.72 [6.30; 10.60] p_1 = 0.131; p_2 = 0.113; p_3 = 0.355
HbA1c, %	8.63 [7.55; 9.17]	8.50 [7.20; 9.40] p_1 = 0.832	8.85 [8.62; 9.38] p_1 = 0.095 p_2 = 0.219	8.80 [7.60; 10.75] p_1 = 0.392; p_2 = 0.391; p_3 = 0.812
25(OH)D, nmol/L	18.85 [16.21; 23.13]	19.08 [15.03; 26.30] p_1 = 1.000	19.06 [17.65; 20.48] p_1 = 0.385 p_2 = 0.458	7.22 [5.02; 11.17] p_1 = 0.000; p_2 = 0.000; p_3 = 0.000
Total cholesterol, mmol/L	5.30 [4.50; 5.84]	4.72 [4.08; 5.27] p_1 = 0.018*	5.76 [5.30; 6.19] p_1 = 0.020* p_2 = 0.000	5.53 [4.84; 5.92] p_1 = 0.447; p_2 = 0.002; p_3 = 0.084
LDL-C, mmol/L	3.72 [3.02; 4.10]	3.25 [2.79; 3.61] p_1 = 0.008	4.20 [3.86; 4.45] p_1 = 0.003 p_2 = 0.000	4.56 [3.62; 4.86] p_1 = 0.000; p_2 = 0.000; p_3 = 0.108
VLDL-C, mmol/L	0.53 [0.45; 0.58]	0.47 [0.41; 0.53] p_1 = 0.018*	0.48 [0.44; 0.55] p_1 = 0.110 p_2 = 0.423	0.76 [0.60; 0.81] p_1 = 0.000; p_2 = 0.000; p_3 = 0.000
HDL-C, mmol/L	1.03 [0.90; 1.10]	1.01 [0.90; 1.11] p_1 = 0.923	1.03 [0.97; 1.13] p_1 = 0.331 p_2 = 0.247	0.96 [0.79; 1.15] p_1 = 0.363; p_2 = 0.492; p_3 = 0.075
TG, mmol/L	2.02 [1.66; 2.83]	1.46 [1.20; 1.61] p_1 = 0.000	1.49 [1.26; 1.73] p_1 = 0.000 p_2 = 0.510	1.99 [1.62; 2.38] p_1 = 0.564; p_2 = 0.000; p_3 = 0.000
AI	4.00 [3.62; 4.80]	3.69 [3.62; 3.75] p_1 = 0.017*	4.48 [4.00; 4.56] p_1 = 0.040* p_2 = 0.000	4.54 [3.59; 6.19] p_1 = 0.231; p_2 = 0.004; p_3 = 0.920
FIB-4	1.10 [0.74; 1.35]	0.48 [0.40; 0.59] p_1 = 0.000	0.65 [0.36; 0.94] p_1 = 0.000 p_2 = 0.178	0.91 [0.52; 1.36] p_1 = 0.204; p_2 = 0.001; p_3 = 0.029*

Notes: p_1 — probability of changes relative to LADA; p_2 — probability of changes relative to LADY; p_3 — probability of changes relative to cT1DM; data are presented as median [Q25; Q75]; to account for multiple comparisons, the Bonferroni correction was applied (α = 0.05/6 = 0.0083, six total unique pairwise comparisons among four groups); p < 0.0083 — statistically significant after Bonferroni correction; * — 0.0083 ≤ p < 0.05, trend toward significance, not statistically significant after correction for multiple comparisons.

but was significantly higher by 21.4 % compared to LADY (p = 0.000). In the T2DM group, this indicator underwent statistically significant changes only in comparison with the LADY group — it was higher by 23.0 % (p = 0.004).

The FIB-4 index in the LADY group was recorded lower by 2.3 times compared to LADA (p < 0.001). In cT1DM, this indicator was lower than that in LADA by 59 % (p < 0.001), but did not differ significantly compared to the LADY group. In patients with T2DM, the FIB-4 index did not undergo significant changes compared to LADA, was 89.6 % higher compared to the indicator obtained in the LADY group (p < 0.001) and showed a tendency to increase by 40 % compared to cT1DM (p < 0.05).

Discussion

The use of three methods of correction for multiplicity allowed us to differentiate the findings by the degree of statistical reliability. The most resistant to any method of correction were differences in BMI, WtHR and 25(OH)D levels (pronounced deficiency in T2DM) — these results can be interpreted as proven regardless of the conservatism of the chosen approach.

The LADY subgroup deserves special attention as a separate, age-dependent phenotype of autoimmune diabetes, which for most indicators (BMI, WtHR, TG, LDL-C, AI, FIB-4) demonstrated statistically significantly more favorable values compared to LADA — these differences remained significant for at least one of the correction methods, and FIB-4 (p = 0.000) and HRI (p = 0.001) — for all three. This result is consistent with the concept described in the literature of LADY as a phenotypically distinct, earlier-onset subtype of autoimmune diabetes with a potentially stronger, but shorter-lasting effect of the autoimmune component, which does not yet have time to lead to pronounced metabolic comorbidity, inherent in the older LADA group [13–15].

At the same time, a key and extremely important pathogenetic observation is that in terms of the level of 25(OH)D

supply, the LADY subgroup did not differ at all from either LADA (p = 1.000) or classical T1DM (p = 0.385) — that is, a pronounced deficiency of cholecalciferol was total and equally profound in all subtypes of autoimmune diabetes regardless of the age of the patients and the duration of the disease. This convincingly proves that the more favorable metabolic and fibrotic profile of the liver in LADY is due not to a better vitamin D status, but to a lower cumulative exposure to adverse metabolic factors [9, 13, 15].

The difference in the degree of metabolic disorders and FIB-4 between LADY and LADA is probably explained not by the level of 25(OH)D (it was equally low in both subgroups), but by age-dependent differences in the ratio of autoimmune and insulin-resistant components of the disease.

LADA is officially defined by the age of onset over 30 years, while LADY manifests at a younger age; according to the criteria of the Immunology of Diabetes Society, this age division is fundamental for the classification of subtypes of autoimmune diabetes. Evidence suggests that the contribution of insulin resistance increases with increasing age of onset: in elderly LADA (E-LADA) HOMA-IR and C-peptide levels approach those of T2DM, whereas in young LADA (Y-LADA) a purer autoimmune phenotype with lower insulin resistance predominates. This is consistent with the results obtained, where LADY (younger onset) had lower BMI, WtHR, TG, and AI compared to LADA [15].

Insulin resistance is a key driver of lipotoxicity and hepatic steatosis, which precede fibrogenesis; due to the lower degree of insulin resistance in LADA (compared to T2DM) and even lower in LADY, a lower metabolic burden on the liver is expected. Since LADA is characterized by a progressive, but slower than cT1DM, decline in β-cell function with gradual increase in hyperglycemia and dyslipidemia with disease duration, the younger age and probably shorter duration of LADY mean less cumulative exposure to lipotoxic factors — therefore the lower FIB-4 [15–17].

The role of vitamin D remains pathogenetically significant, but does not differentiate LADY from LADA. 25(OH)D deficiency promotes liver fibrogenesis by reducing VDR-mediated inhibition of the profibrotic TGF-β1/SMAD pathway in hepatic stellate cells, reducing collagen I/III expression, and impairing regulatory T-cell differentiation, which enhances autoimmune inflammation. In the NHANES setting, higher vitamin D levels were associated with reduced odds of liver fibrosis in diabetic patients (RR 0.33; 95% CI 0.19–0.59), especially in the presence of concomitant dyslipidemia (RR 0.31; 95% CI 0.14–0.66). Since 25(OH)D levels did not differ between LADA and LADY in our data, vitamin D deficiency is likely to be a common background risk factor for fibrosis across the spectrum of autoimmune diabetes, while it is the difference in the severity of the metabolic/lipid component (secondary to age of onset and insulin resistance) that explains the difference in FIB-4 between subtypes [3, 6, 7, 18]. A decrease in vitamin D levels acts as a nonspecific background enhancer of chronic inflammation and fibrogenesis, since the deficiency of VDR-mediated inhibition in hepatocytes increases oxidative stress. Our own previous studies also confirm the importance of detailed analysis of metabolic endotypes and comorbid conditions in diabetes [19–21].

Conclusions

25(OH)D deficiency is a common background factor for the entire spectrum of autoimmune diabetes regardless of the age of onset, while age-dependent differences in insulin resistance determine a more favorable lipid profile and lower FIB-4 values in the LADY subgroup compared to LADA.

Comprehensive analysis confirmed the high reliability of intergroup differences in anthropometric parameters and a consistently pronounced cholecalciferol deficiency in patients with type 2 diabetes compared to autoimmune forms.

The results obtained justify the need for differentiated clinical monitoring of the lipid spectrum and non-invasive markers of liver damage in patients with latent forms of autoimmune diabetes: with an emphasis on early prevention of metabolic complications in patients with LADA as a high-risk category and maintaining a favorable profile in patients with the younger LADY phenotype.

References

1. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020 Oct;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.

2. Cheng J, Tang X, Yan X, Huang G, Luo S, Zhou Z, Li X. Latent autoimmune diabetes in youth shows greater autoimmunity than latent autoimmune diabetes in adults: Evidence from a nationwide, multicenter, cross-sectional study. Pediatr Diabetes. 2022 Aug;23(5):578-587. doi: 10.1111/pedi.13348.

3. Guerrero-Guerrero R, Mendez-Guerrero O, Carranza-Carrasco A, Tejeda F, Ardon-Lopez A, Navarro-Alvarez N. Beyond bones: Revisiting the role of vitamin D in chronic liver disease. World J Hepatol. 2025 Nov 27;17(11):112315. doi: 10.4254/wjh.v17.i11.112315.

4. Zhang H, Shen Z, Lin Y, Zhang J, Zhang Y, Liu P, et al. Vitamin D receptor targets hepatocyte nuclear factor 4α and mediates protective effects of vitamin D in nonalcoholic fatty liver disease. J Biol Chem. 2020 Mar 20;295(12):3891-3905. doi: 10.1074/jbc.RA119.011487.

5. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. Gut. 2015 May;64(5):791-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307024.

6. Udomsinprasert W, Jittikoon J. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies. Biomed Pharmacother. 2019 Jan;109:1351-1360. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.140.

7. Li J, Yan N, Li X, He S. Association between serum vitamin D concentration and liver fibrosis in diabetes mellitus patients: a cross-sectional study from the NHANES database. Acta Diabetol. 2024 Nov;61(11):1393-1402. doi: 10.1007/s00592-024-02292-3.

8. Chen X, Zhao Y, Zhang R, Zhao Y, Dai L. The effect of vitamin D supplementation on some metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 8 RCTs. Medicine (Baltimore). 2023 Oct 20;102(42):e35717. doi: 10.1097/MD.0000000000035717.

9. Sun Q, Yang M, Jing Y, Meng L, Zhang C, Ruan J, et al. Latent autoimmune diabetes in youth. Front Immunol. 2025;16:1691377. doi: 10.3389/fimmu.2025.1691377.

10. Lundholm MD, Zhou K. Latent autoimmune diabetes in adults: Not type 1, not type 2, a little of both. Cleve Clin J Med. 2025 Dec 1;92(12):757-763. doi: 10.3949/ccjm.92a.25069.

11. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V. Latent autoimmune diabetes in youth: characteristics of the metabolic endotype and anthropometric markers for differential diagnosis. Child's Health. 2026;21(4): 201-6. doi: 10.22141/2224-0551.21.4.2026.1959.

12. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.

13. Weston CS, Boehm BO, Pozzilli P. Type 1 diabetes: A new vision of the disease based on endotypes. Diabetes Metab Res Rev. 2024 Feb;40(2):e3770. doi: 10.1002/dmrr.3770.

14. Peng Y, Li X, Xiang Y, Yan X, Zhou H, Tang X, et al. GAD65 Antibody Epitopes and Genetic Background in Latent Autoimmune Diabetes in Youth (LADY). Front Immunol. 2022 Mar 9;13:836952. doi: 10.3389/fimmu.2022.836952.

15. Niu X, Luo S, Li X, Xie Z, Xiang Y, Huang G, et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults: LADA China Study 8. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3068. doi: 10.1002/dmrr.3068.

16. Kumar A, de Leiva A. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in Asian and European populations. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Jul;33(5). doi: 10.1002/dmrr.2890.

17. Lytvyak E, Hirschfield G, Shreekumar D, Wong YJ, Montano-Loza AJ. Pathogenesis, Non-Invasive Assessments and Treatment of Hepatic Fibrosis in Autoimmune Liver Diseases. Liver Int. 2025 Aug;45(8):e70190. doi: 10.1111/liv.70190.

18. Saiprasad S, Swamy N. When Type 2 Diabetes Isn't Type 2: Latent Autoimmune Diabetes in a Lean, Highly Physically Active Adult. Cureus. 2026 Feb 4;18(2):e102964. doi: 10.7759/cureus.102964.

19. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. Nutrients. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.

20. Pisal T, Gupta PR, Mestry DB, Arke AD. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Case Series and Clinical Insights. Cureus. 2025 Aug 24;17(8):e90879. doi: 10.7759/cureus.90879.

21. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2025;32(2):203-209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.

Received 21.05.2026
Revised 17.08.2026
Accepted 27.08.2026

Information about authors

Iryna Tsaryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94; https://orcid.org/0000-0002-5781-2558

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

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

Information about funding. The research is a part of the planned research and development work of the Bukovinian State Medical University "Clinical-pathogenic justification of differentiated treatment of patients with combined pathology of internal organs" (state registration number 0122U002209).

Informed consent. Written informed consent was obtained from the participants.

Authors' contribution. I. Tsaryk — results of the study, writing; N. Pashkovska — conceptualization, results of the study, writing, review and editing.

Царик І.О., Пашковська Н.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Статус вітаміну D та ліпідний профіль як фактори ризику ураження печінки при латентному автоімунному діабеті дорослих і молоді

Резюме. ***Актуальність.*** Латентний автоімунний діабет являє собою гетерогенний спектр автоімунного діабету, що характеризується прогресуючою дисфункцією та руйнуванням β-клітин і має варіабельні клінічні й метаболічні фенотипи, які можуть перекриватися з такими, що спостерігаються при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2). Цей спектр охоплює латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA) та латентний автоімунний діабет у молоді (LADY). ***Мета:*** оцінити зв'язок між показниками ліпідного профілю, статусом вітаміну D і тяжкістю субклінічного ураження печінки (за індексом FIB-4) у пацієнтів із латентними формами автоімунного діабету порівняно з особами з класичним ЦД 1-го типу та ЦД2. ***Матеріали та методи.*** Обстежено 141 пацієнта, розділених на 4 групи: LADA (n = 36), LADY (n = 30), класичний ЦД 1-го типу (n = 40), ЦД2 (n = 35). Визначали антропометричний профіль, глікемію, рівень глікованого гемоглобіну, ліпідний профіль, печінкові ферменти, уміст 25(OH)D та розраховували індекс FIB-4. Статистичний аналіз включав тести Краскела — Уолліса і Манна — Уїтні з поправкою Бонферроні ($\alpha = 0{,}0083$). ***Результати.*** Підтип LADY мав більш сприятливі значення індексу маси тіла, співвідношення окружності талії та зросту, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності та індексу FIB-4 порівняно з LADA ($p < 0{,}01$). Рівні 25(OH)D були однаково низькими в усіх групах автоімунного діабету (дефіцит), тоді як найнижчі значення спостерігалися при ЦД2 ($p = 0{,}000$). Дефіцит вітаміну D є фактором ризику виникнення фіброзу при всіх формах автоімунного діабету, тоді як саме різниця в тяжкості метаболічного/ліпідного компонентів (вторинна щодо віку початку захворювання й інсулінорезистентності) пояснює різницю у FIB-4 між підтипами. ***Висновки.*** Дефіцит 25(OH)D є загальним фоновим фактором для всього спектра автоімунного діабету незалежно від віку початку захворювання, а віково-залежні відмінності інсулінорезистентності обумовлюють більш сприятливий ліпідний профіль та нижчі значення FIB-4 у підгрупі LADY порівняно з LADA. Отримані результати обґрунтовують необхідність диференційованого клінічного моніторингу ліпідного спектра та неінвазивних маркерів ураження печінки в пацієнтів із латентними формами автоімунного діабету.

Ключові слова: латентний автоімунний діабет; латентний автоімунний діабет у дорослих; латентний автоімунний діабет у молоді; ураження печінки; дисліпідемія; вітамін D

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1772

T.V. Tyzhnenko[1], K.V. Misiura[1], A.O. Kolesnikova[1], O.O. Plohotnichenko[1], A.K. Pocherniaiev[1, 2], I.O. Marakhovskyi[1], M.Yu. Gorshunska[3], Zh.A. Leshchenko[1], I.A. Tykha[1], Karolina Biernot Pamuła[4], V.V. Kurinnyi[5, 6]

[1] *V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine*
[2] *Poltava Scientific Research Forensic Center of MIA of Ukraine, Poltava, Ukraine*
[3] *V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*
[4] *5th Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ, Kraków, Poland*
[5] *Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine*
[6] *Kharkiv Military Garrison, Kharkiv, Ukraine*

The potential role of the SLC22A1 rs628031 A>G polymorphism in the pathogenetic mechanisms of hormonal and metabolic response to antihyperglycemic therapy

Abstract. ***Background.*** *Metformin is widely used as a first-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM); however, individual variability in treatment response remains an important clinical issue. Genetic variations in the solute carrier family 22 member 1 (SLC22A1) gene, encoding the organic cation transporter 1 (OCT1), may influence metformin pharmacokinetics and metabolic effects. The purpose of this study was to evaluate the potential role of the SLC22A1 rs628031 A>G (Met408Val) polymorphism in the pathogenetic mechanisms of hormonal and metabolic responses to antihyperglycemic therapy in patients with T2DM and obesity.* ***Materials and methods.*** *The study included 61 patients with T2DM aged 28–80 years (35 men and 26 women) with metabolic syndrome and obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²). All patients received oral antihyperglycemic therapy, including metformin, sulfonylureas, or their combinations. According to the antihyperglycemic therapy received, the patients were retrospectively divided into two groups: those receiving metformin-based therapy and those treated with other glucose-lowering agents (sulfonylureas or their combinations without metformin). Clinical, anthropometric, biochemical, hormonal, and metabolic parameters were assessed, including carbohydrate and lipid metabolism indices, liver function markers, adipokine profile, and oxidative stress parameters. Genotyping of the SLC22A1 rs628031 A>G polymorphism was performed using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis with MscI restriction enzyme.* ***Results.*** *Metformin-based therapy was associated with favorable changes in glycemic control, lipid profile, adipokine status, and oxidative stress markers in patients with T2DM and obesity. Carriers of the AG genotype of the SLC22A1 rs628031 polymorphism receiving metformin demonstrated significantly lower levels of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, omentin, osteoprotegerin, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase compared with other genotype groups. At the same time, AG genotype carriers showed higher omentin and osteoprotegerin concentrations compared with AA genotype carriers, suggesting genotype-dependent modulation of metformin-associated metabolic effects.* ***Conclusions.*** *The obtained results indicate that the SLC22A1 rs628031 A>G polymorphism may contribute to variability in hormonal and metabolic responses to metformin therapy in patients with T2DM and obesity. Genetic differences in OCT1 function may influence lipid metabolism, adipokine regulation, liver homeostasis, and potentially bone-related metabolic processes. Assessment of SLC22A1 genetic variants may contribute to the development of personalized approaches for optimizing antihyperglycemic therapy and improving metabolic outcomes in patients with diabetes and metabolic disorders.*

Keywords: *type 2 diabetes mellitus; metformin; SLC22A1 gene; rs628031 polymorphism; organic cation transporter 1; pharmacogenetics; metabolic syndrome; obesity; adipokines*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Тижненко Тетяна Василівна, кандидат біологічних наук, старший дослідник, завідувач відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; тел.: +380 (67) 952-35-44
For correspondence: Tetiana V. Tyzhnenko, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Alchevskyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; phone: +380 (67) 952-35-44
Full list of authors information is available at the end of the article.

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a polygenic disease, the development of which requires the interaction of hereditary predisposition and environmental factors. Most often, the predisposition to the development of T2DM is associated with the inheritance of certain alleles of "healthy" genes. Previous studies have demonstrated that the integral assessment of risk factors provides an effective approach for identifying individuals at high risk of developing T2DM, emphasizing the importance of early detection and personalized preventive strategies [1]. The first works devoted to the molecular genetic mechanisms T2DM were carried out on the basis of the study of linkage disequilibrium, somewhat later — in the studies of "candidate genes" [2]. The identification of polymorphic markers in candidate genes involved in the pathogenesis of T2DM has allowed the identification of genes associated with insulin resistance (IR), obesity, β-cell dysfunction, and decreased incretin response [3]. The greatest progress in determining the genetic prerequisites for the development of T2DM has been achieved with the advent of genome-wide studies, in particular GWAS (Genome-Wide Association Study).

Therefore, etiological variants are clarified in the framework of further studies on sequencing of genome regions of interest identified during genome-wide studies [4]. To date, more than 100 polymorphic variants of genes that increase the risk of developing T2DM have been described. The most extensively investigated genes are those involved in the susceptibility to β-cell dysfunction and insulin resistance (IR). In addition, genes that affect lipid metabolism and eating behavior, as well as genes encoding some cytokines, are assumed to be involved in the formation of genetic predisposition to the development of T2DM [5].

Pharmacogenomics is a branch of pharmacology that studies the influence of genetic variation on the response to drugs in patients by correlating gene expression or single nucleotide polymorphisms with the efficacy or toxicity of drugs [6]. Genetic variability in response to therapy has recently been demonstrated in several independent studies for common drugs used to treat T2DM. A better understanding of the mechanisms of action of metformin may certainly allow for the creation of more tailored and precise treatments for T2DM [7]. Recent pharmacogenetic studies have demonstrated that genetic polymorphisms may contribute to interindividual variability in the metabolic response to metformin therapy, supporting the concept of personalized antihyperglycemic treatment [8].

Thus, information regarding the functional significance of specific single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the etiology of diabetes or in the metabolism of a particular drug provides a modern model of genetic diagnostics for pharmacological treatment, which can be used for the future implementation of pharmacogenetic findings in clinical recommendations.

The inconsistency of the results regarding the nature of the influence of candidate gene SNPs on the development of T2DM in the presence of metabolic syndrome and obesity, taking into account the pharmacogenetic characteristics of the patient, as well as the lack of development of this problem in Ukraine (with the exception of the work of the authors of this project and literature reviews on related topics), determines the relevance of conducting studies to identify functionally significant candidate gene SNPs and their impact on the effectiveness of specific and additional antidiabetic therapy.

Genomic variability likely contributes to variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, including metformin [9]. The major route of metformin elimination is renal excretion with a genetic component (rGC) > 0.6, indicating that genetic factors play a significant role in the variability of metformin renal clearance [10]. Due to the hydrophilic nature of the cationic form (> 99.9 %) at physiological pH, metformin pharmacokinetics are efficient and dependent on transporter function [11]. The major transporters that play a key role in metformin pharmacokinetics to date are organic cation transporter 1 (OCT1) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1). Several studies have shown that genetic variation in SLC22A1 results in different metformin steady-state concentrations and different glycemic responses [12–14]. In addition, recent studies have shown that such genetic variations have been associated with metformin intolerance in the gastrointestinal tract [15, 16].

Since metformin exists in humans predominantly as a cation at physiological pH, its distribution and renal excretion are also mediated by endogenous transporters such as OCT1, OCT2, and OCT3; PMAT; multiple drug and toxin extrusion transporters 1 and 2 (MATE1 and MATE2 or SLC47A1 and SLC47A2); carnitine/organic cation transporter (OCTN1 or SLC22A4); serotonin reuptake transporter (SERT); and thiamine transporter 2 (THTR2 or SLC19A3) [17, 18]. OCT1 is mainly expressed in the intestine, controlling oral absorption, while OCT1 and OCT2 regulate renal clearance, respectively, on the luminal and basolateral sides of the proximal and distal tubules [19].

Transporter proteins are differentially expressed in human tissues and have high genetic polymorphism, which creates a wide interindividual variability in metformin pharmacokinetics, which explains the dosage range and different antidiabetic efficacy [20, 21]. Met408Val significantly reduced the decreasing in ALP or HbA1c levels and was clearly correlated with the side effects of metformin, according to Latvian studies ($P = 0.02$). The OCT1 polymorphism is thought to decrease metformin levels in hepatocytes, its primary site of action, thereby reducing its hypoglycemic effect [22].

The purpose of the study was to identify the influence of potential pathogenetically significant single nucleotide polymorphisms of candidate genes in the implementation of hormonal and metabolic effects of pharmacological factors.

Materials and methods

The examined population (except for control subjects) consisted exclusively of patients with T2DM mellitus with a long-term existence of the disease on the background of metabolic syndrome, with varying degrees of glycemic control and disorders of hepatic homeostasis in the absence of renal failure. A general clinical examination was performed on 61 patients with T2DM aged 28 to 80 years (35 men, mean age 54.79 ± 0.68 years; 26 women, mean age 58.00 ± 0.56 years), with normal body weight and with metabolic syn-

drome (MS), in whom the body mass index (BMI) was not lower than 30 kg/m^2. All patients received oral hypoglycemic drugs — sulfonamides, biguanides or their combination before hospitalization in the clinic.

According to the antihyperglycemic therapy received, the patients were retrospectively divided into two groups: those receiving metformin-based therapy and those treated with other glucose-lowering agents (sulfonylureas or their combinations without metformin). Patients underwent a general clinical examination: height, weight, waist circumference (WC), hip circumference (H), BMI and WC/H ratio were measured, clinical blood and urine analysis, microalbuminuria (MAU), C-reactive protein (CRP), carbohydrate, protein, and lipid metabolism, liver and kidney function, and blood coagulation system.

The analysis included assessment of the features of the single nucleotide polymorphism in the SLC22A1 gene for retrospective groups of patients. The *SNP* rs628031 in the SLC22A1, was assessed using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) using Msc*I* endonucleases, respectively. The restriction products were analyzed by electrophoresis in 2% agarose gel. As a molecular weight marker, pUC19 DNA hydrolyzed by endonuclease MspI was used. The following primers were used for PCR: forward: 5'-TTTCTTCAGTCTCTGACTCATGCC-3'; reverse: 5'-AAAAAACTTTGTAGACAAAGGTAGCACC-3'. Allele frequencies for the studied genotypes were calculated.

Results

Comparison of the proportions of the respective genotypes in the groups that took or did not take metformin.

When comparing the allele frequencies, the odds ratio is not statistically significant, the differences between the groups that took or did not take metformin are not statistically proven

The pharmacological response to metformin varies considerably between individuals. The pharmacological response to metformin may vary depending on individual factors such as age, renal function, comorbidities, drug interactions, and genetics. These factors should be considered when prescribing metformin because they may affect the efficacy and safety of therapy.

Earlier studies have shown that metformin did not achieve optimal glycemic control in 35 % of patients, requiring dose escalation or the use of a combination hypoglycemic agent [23]. Other studies have shown that African Americans had better glycemic control with metformin than European Americans [24].

Table 1. Distribution of genotypes of the SLC22A1 rs628031 A>G gene

Group	n	Genotype proportion, n (%)			Allele frequencies	
		AA	AG	GG	P_A	P_G
Took metformin	20	5 (25)	15 (75)	0 (0)	0.63	0.37
Did not take metformin	8	3 (37)	5 (63)	0 (0)	0.69	0.31

Table 2. Biochemical characteristics of patients with diabetes and obesity depending on the genotypes of rs628031 A>G in the groups that took (yes) or did not take (no) metformin as the main hypoglycemic drug

Indicator	Metformin intake	AA	AG	P
1	2	3	4	5
Glycemia, mmol/l	Yes	10.51 ± 1.58	8.63 ± 0.60	0.19
	No	7.18 ± 1.85	9.54 ± 1.62	0.38
	p	0.23	0.51	
Insulin, pmol/l	Yes	98.20 ± 17.34	116.96 ± 17.67	0.57
	No	159.82 ± 70.84	165.12 ± 49.29	0.95
	p	0.32	0.25	
HOMA-IR	Yes	6.86 ± 1.15	6.88 ± 1.11	0.99
	No	6.61 ± 1.59	10.74 ± 3.11	0.37
	p	0.90	0.15	
HOMA-HBC	Yes	52.26 ± 11.75	93.75 ± 22.41	0.31
	No	557.77 ± 501.14	102.16 ± 34.82	0.26
	p	0.21	0.85	
β-lipoproteins	Yes	100.00 ± 21.30	91.08 ± 8.88	0.64
	No	190.33 ± 82.00	102.00 ± 17.78	0.35
	p	0.22	0.59	
Total cholesterol, mmol/l	Yes	5.30 ± 0.55	5.45 ± 0.25	0.78
	No	7.85 ± 0.92	7.96 ± 0.68	0.93
	p	0.04	0.0004	

Table 2 (continued)

1	2	3	4	5
HDL cholesterol, mmol/l	Yes	0.94 ± 0.08	0.77 ± 0.03	0.04*
	No	0.92 ± 0.27	1.00 ± 0.23	0.84
	p	0.07	0.22	
LDL cholesterol, mmol/l	Yes	2.82 ± 0.46	3.01 ± 0.45	0.14
	No	4.98 ± 0.79	3.05 ± 0.70	0.12
	p	0.01	0.05	
Triglycerides, mmol/L	Yes	3.98 ± 1.60	2.75 ± 0.36	0.27
	No	5.24 ± 2.99	6.75 ± 3.62	0.78
	p	0.69	0.07	
AST	Yes	0.81 ± 0.17	0.61 ± 0.04	0.12
	No	0.85 ± 0.10	1.07 ± 0.14	0.41
	p	0.90	0.0006	
ALT	Yes	1.06 ± 0.15	0.83 ± 0.07	0.16
	No	1.48 ± 0.01	1.31 ± 0.25	0.69
	p	0.16	0.02	
Body mass index, kg/m^2	Yes	31.70 ± 3.09	31.75 ± 1.33	0.98
	No	35.17 ± 2.45	30.32 ± 1.07	0.07
	p	0.47	0.54	
Retinol-binding protein-4, mg/l	Yes	32.60 ± 3.51	38.49 ± 1.92	0.13
	No	30.10 (single measurement)	40.10 ± 9.60	0.65
	p	0.78	0.77	
Fetuin-A, mg/l	Yes	129.40 ± 8.39	128.11 ± 10.12	0.93
	No	147.00 (single measurement)	148.50 ± 7.50	0.92
	p	0.44	0.38	
Resistin, ng/ml	Yes	4.21 ± 0.69	4.02 ± 0.61	0.84
	No	2.48 (single measurement)	5.36 ± 0.73	0.26
	p	0.36	0.35	
Progranulin, ng/ml	Yes	27.71 ± 1.89	30.79 ± 2.11	0.35
	No	22.23 (single measurement)	40.83 ± 5.65	0.31
	p	0.30	0.08	
Fibrinogen, g/l	Yes	3.15 ± 0.61	2.89 ± 0.10	0.51
	No	2.45 ± 0.25	2.73 ± 0.11	0.31
	p	0.49	0.39	
Fibrin, mg	Yes	14.25 ± 2.81	13.00 ± 0.49	0.49
	No	11.00 ± 1.00	12.25 ± 0.48	0.25
	p	0.48	0.40	
IL-6, pg/ml	Yes	4.84 ± 0.81	7.38 ± 1.60	0.28
	No	5.59 (single measurement)	16.76 ± 10.27	0.64
	p	0.72	0.10	
Leptin, µg/l	Yes	44.68 ± 12.01	57.13 ± 15.15	0.59
	No	83.40 (single measurement)	47.80 ± 3.70	0.11
	p	0.25	0.78	
Total adiponectin, mg/l	Yes	5.54 ± 1.18	4.85 ± 0.78	0.62
	No	4.00 (single measurement)	6.47 ± 0.71	0.29
	p	0.62	0.37	

Table 2 (concluded)

1	2	3	4	5
High molecular weight adiponectin, mg/l	Yes	3.30 ± 0.45	2.30 ± 0.54	0.24
	No	1.65 (single measurement)	3.28 ± 1.08	0.54
	p	0.21	0.45	
Omentin-1, μg/l	Yes	586.40 ± 38.20	413.44 ± 37.94	0.01*
	No	410.00 (single measurement)	798.00 ± 7.00	0.02*
	p	0.13	0.001	
Vaspin, ng/ml	Yes	0.29 ± 0.08	1.48 ± 1.05	0.42
	No	0.68 (single measurement)	0.11 ± 0.03	0.05*
	p	0.12	0.57	
GSSG/GSH	Yes	0.13 ± 0.04	0.56 ± 0.25	0.38
	No	0.28 ± 0.09	0.56 ± 0.27	0.47
	p	0.15	0.99	
NGSP/HbA1c, %	Yes	8.65 ± 0.69	7.22 ± 0.37	0.07
	No	6.64 ± 1.00	7.66 ± 0.59	0.38
	p	0.14	0.55	
Osteoprotegerin, ng/l	Yes	399.00 ± 54.21	504.44 ± 66.92	0.31
	No	208.00 (single measurement)	948.50 ± 232.50	0.32
	p	0.22	0.02	
GPX, U/L	Yes	12,016.20 ± 974.83	14,880.93 ± 736.03	0.05*
	No	14,550.67 ± 1201.81	15,431.80 ± 1119.09	0.62
	p	0.15	0.69	

Note: * — significant differences in biochemical parameters of the group of genotype carriers according to the Student's t-test compared to the AA vs AG genotype groups of the rs628031 A>G polymorphism.

The Met408Val polymorphism in the SLC22A1 gene (is known to encodes the transport protein OCT1, which is responsible for transporting various substrates across cell membranes) refers to a change in the amino acid at position 408 of this protein: instead of methionine (Met), valine (Val) is found.

Carriers of the AG genotype for this polymorphism have one copy of the A allele (methionine) and one copy of the G allele (valine). This can have different consequences for the function of the protein, as a change in the amino acid can change the ability of OCT1 to transport certain molecules or change its affinity for certain substrates, which in turn can affect the metabolism of drugs or toxins.

Discussion

The effects of this polymorphism can include: alteration of transporter function — variations in the functioning of OCT1 can affect the absorption or elimination of drugs from the body. Individual drug sensitivity may also depend on genotype, as individuals with the AG genotype may have a different ability to metabolize or excrete drugs, which may affect the efficacy or toxicity of treatment. In our study, carriers of the AG genotype for the Met408Val polymorphism of the SLC22A1 gene who took metformin had significantly lower levels of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, omentin, osteoprotegerin, ALT, and AST ($p < 0.05–0.001$). Metformin has insulin-sensitizing properties because it improves tissue response to insulin, acting mainly in the liver, muscle, and adipose tissue [25, 26]. It reduces glycemia in patients with T2DM by lowering insulin levels, mainly by reducing gluconeogenesis and glycogenolysis in the liver [27, 28]. Blood glucose levels are reduced both after meals and during fasting, leading to a decrease in HbA1c, as reported in several clinical studies [29, 30]. Its antihyperglycemic effect is not manifested if insulin secretion is not occurring [30].

Studies that analyze the effect of the Met408Val polymorphism of the SLC22A1 gene on omentin levels and other metabolic markers may help to understand how genetic variations affect the efficacy of metformin in specific patients. This may be useful to better understand how metformin alters omentin levels in the body and how this relates to other effects of the drug, such as reducing inflammation or improving glucose metabolism. The finding of higher levels of omentin and osteoprotegerin in carriers of the AG genotype for the Met408Val polymorphism of the SLC22A1 gene has several key aspects that may be useful for the development of a personalized approach to the treatment of patients with T2DM and other metabolic diseases.

The Met408Val polymorphism in the SLC22A1 gene may affect not only the efficiency of metformin transport, but also the regulation of other molecules such as omentin and osteoprotegerin. This provides an opportunity to further study how changes in genes can determine a patient's metabolic profile and their response to drugs. If this polymorphism does indeed affect the levels of such molecules, it may provide a new

avenue for understanding various metabolic conditions such as insulin resistance, inflammation, and lipid metabolism.

The increase in osteoprotegerin levels in carriers of the AG genotype may also indicate the potential of metformin to improve bone health, as osteoprotegerin is an important factor in balancing bone resorption and formation, and its increase may be associated with a reduced risk of osteoporosis, an important aspect for patients with T2DM, in whom bone metabolism is often impaired.

The data obtained from the work emphasize the importance of genetic variations in the response to metformin treatment and may significantly impact the future treatment of patients with metabolic diseases. Understanding how the Met408Val polymorphism in the SLC22A1 gene affects omentin and osteoprotegerin levels has the potential to improve not only glucose control but also overall metabolic status and bone health in patients. This could be an important step towards creating more precise and personalized treatment regimens for patients with diabetes and other metabolic disorders. The study of pharmacogenetics plays a constructive role in identifying crucial genetic factors that significantly influence the typical body's response to drugs. High levels of polymorphism associated with certain genes tend to explain the subsequent response to drugs in certain individuals. This is a key step towards developing a personalized approach in medicine, where treatment is optimized according to the individual genetic characteristics of patients. Genetic variants can significantly change how the body responds to drugs. Certain variations can increase or decrease the overall exposure and activity of a drug in the body. Therefore, research into these factors is essential to achieve the desired response in patients [24]. Genetic variations can determine how the body responds to drug side effects, increasing or decreasing the risk of developing them. In addition, studies investigating the relationship between metabolites and the risk and symptoms of T2DM may also shed light on the pathophysiological processes of the disease and lead to the discovery of new reliable biomarkers that will help detect and treat type 2 diabetes more effectively [25, 26]. Pharmacogenetics can predict how a particular patient will respond to a particular drug, which is important for optimizing dosing, i.e., for patients with certain genotypes, the dose of the drug can be adjusted to maximize its effectiveness and minimize side effects. Pharmacogenetic studies can also help to select the most suitable drugs. Understanding genetic variations helps to choose the most effective and safe drugs for a particular patient.

The main goals of studies like ours are to deepen the mechanistic knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in T2DM and to study the effects of its pharmacogenetics and metabolomics. In patients with T2DM, for example, knowledge of genetic variations, such as polymorphisms in genes that affect metformin metabolism (e.g., SLC22A1), may help to identify those who respond better to treatment with this drug, as well as those who may require dosage adjustment. In patients, for example, with diabetes complicated by cardiovascular disease, genetic variations in genes responsible for the metabolism of antihypertensive drugs, statins, and anticoagulants may modify their efficacy and risk of side effects.

Conclusions

The results of the study demonstrated that the use of metformin as a basic therapy in patients with T2DMand obesity is associated with favorable changes in glycemic control, lipid spectrum, adipokine profile and oxidative stress markers. Carriers of the AG genotype according to the Met408Val polymorphism of the SLC22A1 gene who took metformin had significantly lower levels of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, omentin, osteoprotegerin, ALT and AST. This may indicate an interaction between the genetic variant and the effect of metformin on lipid metabolism.

Carriers of the AG genotype for the Met408Val polymorphism of the SLC22A1 gene have higher levels of omentin and osteoprotegerin than carriers of the AA genotype, which may be due to different mechanisms. One possible mechanism is the improved efficiency of metformin transport through OCT1 in carriers of this genotype, which may lead to a more pronounced effect of metformin on fat and lipid metabolism and bone regulation.

The data obtained as a result of the work emphasize the importance of genetic variations in the response to metformin treatment and may significantly affect the future treatment of patients with metabolic diseases. Assessment of how the studied polymorphic variants of the SLC22A1 gene affect omentin and osteoprotegerin levels has the potential to improve not only glucose control, but also the overall metabolic status and bone health in patients. This could be an important step towards creating more precise and personalized treatment regimens for patients with diabetes and other metabolic disorders.

References

1. Hu S, Ji W, Zhang Y, Zhu W, Sun H, Sun Y. Risk factors for progression to type 2 diabetes in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2025 Mar 31;25(1):1220. doi: 10.1186/s12889-025-21404-4.

2. Oliynyk RT. Future Preventive Gene Therapy of Polygenic Diseases from a Population Genetics Perspective. Int J Mol Sci. 2019 Oct 10;20(20):5013. doi: 10.3390/ijms20205013.

3. Anilkumar AS, Thomas SM, Veerabathiran R. Genetic susceptibility to type 2 diabetes: Insights from a comprehensive meta-analysis of FABP2 polymorphisms. J Diabetes Metab Disord. 2026 Jan 8;25(1):28. doi: 10.1007/s40200-025-01847-7.

4. Saxena M, Srivastava N, Banerjee M. Cytokine gene variants as predictors of type 2 diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. 2018;14:307-319.

5. Ramsey LB, Prows CA, Tang Girdwood S, Van Driest S. Current Practices in Pharmacogenomics. Pediatr Clin North Am. 2023 Oct;70(5):995-1011. doi: 10.1016/j.pcl.2023.05.010.

6. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, Danilova MM, Glotov AS. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes — Progress and Prospects. Int J Mol Sci. 2020 Sep 18;21(18):6842. doi: 10.3390/ijms21186842.

7. Bafail DA. Intracellular Pharmacokinetics of Antidiabetic Drugs: A Focused Narrative Review of Subcellular Distribution (2015–2025). Diseases. 2026 Feb 9;14(2):62. doi: 10.3390/diseases14020062.

8. Tyzhnenko T, Misiura K, Plokhotnichenko O, Pocherniaiev A, Kolesnikova A, Marakhovskyi I, et al. The potential role of the MTHFR C677T polymorphism in the pathogenetic mechanisms of hormonal

and metabolic response to antihyperglycemic therapy. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2025;21(6):619-625. doi: 10.22141/2224-0721.21.6.2025.1622.

9. Khan A. Genetic Prediction of Kidney Function: Why Measured GFR Matters. Kidney Int Rep. 2025 Dec 13;11(2):103724. doi: 10.1016/j.ekir.2025.103724.

10. Lee S, Chae S, Kwon M, Shim WS, Lee KT, Yim SV, Kim BH. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Metformin and Ojeok-san in Healthy Volunteers. Drug Des Devel Ther. 2025 Sep 6;19:7825-7836. doi: 10.2147/DDDT.S526915.

11. McCreight LJ, Stage TB, Connelly P, Lonergan M, Nielsen F, Prehn C, et al. Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2018 Jul;20(7):1593-1601. doi: 10.1111/dom.13264.

12. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Apr 16;11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191.

13. Umamaheswaran G, Praveen RG, Damodaran SE, Das AK, Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. Clin Exp Med. 2015 Nov;15(4):511-7. doi: 10.1007/s10238-014-0322-5.

14. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016 Mar;59(3):426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.

15. Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. Pharmacogenet Genomics. 2012 Sep;22(9):659-66. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283561666.

16. Liang X, Giacomini KM. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response. J Pharm Sci. 2017 Sep;106(9):2245-2250. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.078.

17. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H, Brosen K. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. Pharmacogenet Genomics. 2011 Dec;21(12):837-50. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834c0010.

18. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Román M, Camargo-Mamani P, et al. Identification of Transporter Polymorphisms Influencing Metformin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. J Pers Med. 2023 Mar 8;13(3):489. doi: 10.3390/jpm13030489.

19. Mahmood R, Maccourtney D, Vashi M, Mohamed A. A Case of Metformin-Associated Lactic Acidosis. Cureus. 2023 Apr 27;15(4):e38222. doi: 10.7759/cureus.38222.

20. Li L, Guan Z, Li R, Zhao W, Hao G, Yan Y, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). 2020 Nov 13;99(46):e23212. doi: 10.1097/MD.0000000000023212.

21. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. Diabetes. 2009 Mar;58(3):745-9. doi: 10.2337/db08-1028.

22. Damanhouri ZA, Alkreathy HM, Alharbi FA, Abualhamail H, Ahmad MS. A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. Int J Med Sci. 2023 Jan 1;20(1):142-150. doi: 10.7150/ijms.77206.

23. Williams LK, Padhukasahasram B, Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, González Burchard E, Lanfear DE. Differing effects of metformin on glycemic control by race-ethnicity. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):3160-8. doi: 10.1210/jc.2014-1539.

24. 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.eclinm.2024.103008.

25. Georgiou A, Zanos P, Onisiforou A. Metformin provides superior neuroprotective potential compared to semaglutide in preventing diabetes-associated Alzheimer's disease via dual actions. Commun Med (Lond). 2026 Feb 27;6(1):196. doi: 10.1038/s43856-026-01471-3.

26. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond). 2012 Mar;122(6):253-70. doi: 10.1042/CS20110386.

27. Gunst J, Galindo RJ, Umpierrez GE, Van den Berghe G. Diabetes Management Strategies in Intensive Care Settings. Med Clin North Am. 2026 May;110(3):429-443. doi: 10.1016/j.mcna.2026.01.015.

28. Bailey CJ. Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26 Suppl 3:3-19. doi: 10.1111/dom.15663.

29. Shchubelka K, Wolfsberger WW, Oleksyk O, Sverdliuk I, Kacur M, Tynta S, et al. Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine Initiative. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2025;21(4):343-350. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1557.

30. 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 Oct 2;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9.

Received 11.05.2026
Revised 17.08.2026
Accepted 28.08.2026

Information about authors

Tetiana V. Tyzhnenko, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, 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

Kateryna V. 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

Alla O. Kolesnikova, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kolesnikova.al.alex@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3799-0402

Olha O. Plohotnichenko, Junior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oplokhotnichenko@bigmir.net; https://orcid.org/0009-0006-3035-8208

Artem K. Pocherniaiev, Junior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pochernyaev.ak84@gmail.com; Poltava Scientific Research Forensic Center of MIA of Ukraine, Poltava, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-9520-4492

Ihor O. Marakhovskyi, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Experimental Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ihor1marahovskiy@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9744-8324

Mariana Yu. Gorshunska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: m.gorshunska@karazin.ua; https://orcid.org/0000-0002-4402-9441

Zhanna A. Leshchenko, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: zhanna.leshchenko.@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6141-689X

Inna A. Tykha, PhD in Medicine, Associate Professor, Endocrinologist, Scientific Developments Supervisor, Deputy Director for Science, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tykha_inna@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-6019-7114

Karolina Biernot Pamuła, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, 5th Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ, Kraków, Poland; e-mail: szpital@5wszk.com.pl; https://orcid.org/0009-0003-3212-0701

Viacheslav V. Kurinnyi, PhD in Medicine, Honored Doctor of Ukraine, Colonel of the Medical Service, Chief of the Medical Unit, Deputy Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: v.kurinnoy74@gmail.com; Chief of the Medical Service, Kharkiv Military Garrison, Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0009-0006-0391-1880

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.

Тижненко Т.В.[1], Місюра К.В.[1], Колеснікова А.О.[1], Плохотніченко О.О.[1], Почерняєв А.К.[1,2], Мараховський І.О.[1], Горшунська М.Ю.[3], Лещенко Ж.А.[1], Тиха І.А.[1], Karolina Biernot Pamuła[4], Курінний В.В.[5,6]

[1] ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

[2] Полтавський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України, м. Полтава, Україна

[3] Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

[4] 5th Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ, Kraków, Poland

[5] Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

[6] Харківський військовий гарнізон, м. Харків, Україна

Потенційна роль поліморфізму SLC22A1 rs628031 A>G у патогенетичних механізмах гормональної та метаболічної відповіді на антигіперглікемічну терапію

Резюме. ***Актуальність.*** Метформін є препаратом першої лінії в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), однак індивідуальна варіабельність відповіді на терапію залишається актуальною проблемою сучасної діабетології. Генетичні варіанти гена SLC22A1, що кодує транспортер органічних катіонів 1-го типу (OCT1), можуть впливати на фармакокінетику метформіну та його метаболічні ефекти. ***Мета:*** визначення потенційної ролі поліморфізму SLC22A1 rs628031 A>G (Met408Val) у патогенетичних механізмах гормональної та метаболічної відповіді на антигіперглікемічну терапію в пацієнтів із ЦД2 та ожирінням. ***Матеріали та методи.*** Обстежено 61 особу (35 чоловіків та 26 жінок віком від 28 до 80 років) із ЦД2, метаболічним синдромом та ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м^2). Усі пацієнти отримували пероральну антигіперглікемічну терапію, включаючи метформін, препарати сульфонілсечовини або їх комбінації. Залежно від цього учасників ретроспективно розподілили на дві групи: тих, хто отримував терапію на основі метформіну, і тих, кого лікували іншими цукрознижувальними засобами (препарати сульфонілсечовини або їх комбінації без метформіну). Проводили оцінку антропометричних, клінічних, біохімічних, гормональних і метаболічних показників, зокрема параметрів вуглеводного й ліпідного обміну, функції печінки, адипокінового профілю та маркерів оксидативного стресу. Генотипування поліморфізму SLC22A1 rs628031 A>G виконували методом полімеразної ланцюгової реакції з аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів із використанням рестриктази MscI. ***Результати.*** Встановлено, що в пацієнтів із ЦД2 та ожирінням терапія на основі метформіну супроводжувалася позитивною динамікою показників глікемічного контролю, ліпідного спектра, адипокінового профілю та маркерів оксидативного стресу. У носіїв генотипу AG за поліморфізмом SLC22A1 rs628031, які отримували метформін, визначено вірогідно нижчі рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності, загального холестерину, оментину, остеопротегерину, аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. Разом із тим у носіїв генотипу AG порівняно з носіями генотипу AA спостерігалися вищі концентрації оментину й остеопротегерину, що може вказувати на генетично зумовлену модифікацію метаболічної відповіді на терапію метформіном. ***Висновки.*** Отримані результати свідчать, що поліморфізм SLC22A1 rs628031 A>G є одним із факторів, які визначають індивідуальні особливості гормональної та метаболічної відповіді на лікування метформіном у пацієнтів із ЦД2 та ожирінням. Генетичні відмінності функціонування транспортера OCT1 можуть впливати на ліпідний обмін, регуляцію адипокінів, стан печінкового гомеостазу й процеси, пов'язані з метаболізмом кісткової тканини. Визначення варіантів гена SLC22A1 сприятиме розвитку персоналізованих підходів до оптимізації антигіперглікемічної терапії та поліпшення метаболічних результатів у пацієнтів із діабетом та метаболічними порушеннями.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; метформін; ген SLC22A1; поліморфізм rs628031; транспортер органічних катіонів 1-го типу; фармакогенетика; метаболічний синдром; ожиріння; адипокіни

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1773

Булдигіна Ю.В.[1], Белякова Ю.І.[1], Вацик М.М.[2], Терехова Г.М.[1]
[1] ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна
[2] ПП «Медичний центр «Мати і дитина», м. Київ, Україна

Оваріальний резерв у жінок з автоімунним тиреоїдитом: зв'язок із функціональним станом щитоподібної залози та тиреоїдною автоімунністю

Резюме. ***Актуальність.*** *Автоімунний тиреоїдит (АІТ) може супроводжуватися змінами репродуктивного потенціалу жінок, однак роль функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) та вираженості тиреоїдної автоімунності у формуванні цих змін остаточно не визначена.* ***Мета дослідження****: оцінити показники оваріального резерву в жінок з автоімунним тиреоїдитом залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та дослідити їхній зв'язок із функціональним станом ЩЗ.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження включено 127 жінок репродуктивного віку, яких розподілили на групи: АІТ в стані еутиреозу (n = 67), АІТ і ТТГ > 4,0 мМО/л (n = 40) та контрольна група без тиреоїдної патології (n = 20). Визначали рівні ТТГ, вільного тироксину, антитіл до тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну, антимюллерового гормону (АМГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), а також кількість антральних фолікулів (КАФ).* ***Результати.*** *В обох групах жінок з АІТ порівняно з контрольною групою встановлено статистично значуще нижчі рівні АМГ і КАФ та вищий рівень ФСГ (p < 0,01 або p < 0,001). Водночас групи жінок з АІТ та еутиреозом і з АІТ та ТТГ > 4,0 мМО/л статистично значуще не відрізнялися за рівнями АМГ і ФСГ та КАФ (p = 0,435, p = 0,117 і p = 0,171 відповідно). У групі з підвищеним рівнем ТТГ виявлено обернений зв'язок помірної сили між ТТГ та АМГ (r = –0,47; p < 0,01), тоді як послідовних зв'язків між титрами тиреоїдних автоантитіл і маркерами оваріального резерву не встановлено.* ***Висновки.*** *Отримані результати свідчать, що АІТ асоціюється з менш сприятливим профілем показників оваріального резерву незалежно від рівня ТТГ, що обґрунтовує доцільність його оцінювання в жінок з АІТ, які планують вагітність.*

Ключові слова: *автоімунний тиреоїдит; оваріальний резерв; антимюллерів гормон; фолікулостимулюючий гормон; кількість антральних фолікулів; тиреотропний гормон; тиреоїдна автоімунність; репродуктивний вік*

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) залишається найпоширенішим автоімунним захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ) у жінок репродуктивного віку. За наявними оцінками, частота його виявлення в цій віковій групі перебуває в межах від 2 до 17 % [1]. Діагноз найчастіше встановлюють саме на етапі планування вагітності або в межах обстеження з приводу безпліддя. Серед причин жіночого безпліддя понад половину становлять овуляторні розлади, у формуванні яких безпосередньо беруть участь ендокринні чинники [2]. У цій ситуації пацієнтку цікавить не стільки сам факт тиреоїдної патології, скільки її значення для репродуктивного прогнозу, і відповіді на це питання клініцист сьогодні здебільшого не має.

Історично зв'язок ЩЗ з репродуктивною системою вивчали через призму гіпотиреозу. Тиреоїдні гормони модулюють метаболізм і розвиток тканин яєчника та матки, тому їх дефіцит клінічно проявляється порушеннями менструального циклу, ановуляцією та зниженням фертильності [3], а тиреоїдна патологія загалом впливає як на спонтанне зачаття, так і на результатив-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Белякова Юлія Ігорівна, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: jbelyakova96@gmail.com
For correspondence: Yuliia Beliakova, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: jbelyakova96@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

ність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4]. Саме на цій логіці ґрунтуються чинні рекомендації, які оперують передусім рівнем тиреотропного гормону (ТТГ). Європейська тиреоїдна асоціація радить утримувати ТТГ нижче 2,5 мМО/л у жінок з гіпотиреозом, які отримують левотироксин перед застосуванням ДРТ, і зазначає, що показники запліднення та якість ембріонів можуть погіршуватися при ТТГ понад 4,0 мМО/л [5]. Американське товариство репродуктивної медицини натомість рекомендує спиратися на референтний інтервал конкретної лабораторії, а за відсутності вікових норм використовувати верхню межу 4,12 мМО/л для невагітних [6]. Обидва документи стосуються перебігу вагітності та результативності ДРТ, тоді як питання стану овариального резерву в них практично не порушується.

Овариальний резерв прийнято оцінювати за трьома показниками, які відображають різні сторони одного процесу. Антимюллерів гормон (АМГ) продукується гранульозними клітинами фолікулів на ранніх стадіях розвитку, і його сироваткова концентрація відображає розмір фолікулярного пулу [7]. Кількість антральних фолікулів (КАФ) є прямим морфологічним підрахунком і найточніше характеризує пул, доступний для рекрутування. Базальний фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) змінюється за механізмом зворотного зв'язку й реагує на виснаження резерву з певним запізненням. Саме на цих маркерах будується прогнозування овариальної відповіді та індивідуалізація протоколів стимуляції [8].

Дані щодо впливу тиреоїдної автоімунності на овариальний резерв суперечливі, причому розбіжність зберігається навіть на рівні метааналізів. Систематичний огляд, що охопив 26 досліджень маркерів резерву, не виявив впливу тиреоїдної автоімунності на рівні АМГ і базального ФСГ, КАФ та кількість отриманих ооцитів. Попри вірогідно вищий ризик невиношування, встановлено нижчу частоту імплантації та живонародження в цих жінок [9]. Натомість інший метааналіз засвідчив статистично значуще зниження рівня АМГ у дорослих еутиреоїдних жінок з тиреоїдною автоімунністю (середня різниця –0,12; 95% ДІ [–0,18; –0,06]), причому в підлітковому віці напрям змін був протилежним [10]. Не збігаються й результати окремих поперечних досліджень: у великій когорті еутиреоїдних жінок наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) не супроводжувалася зниженням АМГ або базального ФСГ [11], тоді як у пацієнток, що зверталися по допомогу з приводу безпліддя, було показано слабкі, але відтворювані асоціації між параметрами тиреоїдної функції та показниками резерву, які значною мірою залежали від віку [12].

Одна з причин цієї неузгодженості має методологічний характер. Більшість робіт розділяє вибірку за наявністю антитіл, порівнюючи носіїв з неносіями, і при цьому користується широким визначенням стану еутиреозу (до однієї групи потрапляють жінки з ТТГ 1,0 і 3,8 мМО/л). Стратифікація всередині самої когорти з АІТ за рівнем тиреоїдної функції застосовується нечасто, хоча саме вона дозволяє розділити два принципово різні механізми.

Перший передбачає, що зміни овариального резерву опосередковані дефіцитом тиреоїдних гормонів і мають дозозалежний характер: чим вираженіша тиреоїдна недостатність, тим гірші показники резерву. Другий виходить із того, що визначальним є сам автоімунний процес, а рівень ТТГ виступає лише супутнім маркером. Практичні наслідки застосування цих механізмів різняться суттєво. Якщо справедливий перший, компенсація тиреоїдної функції має поліпшувати репродуктивний прогноз, і оцінка резерву в еутиреоїдних пацієнток не є першочерговою. Якщо другий — нормальний ТТГ не дає підстав вважати овариальний резерв збереженим.

Патофізіологічні аргументи на користь другої моделі накопичуються. Тиреоїдні антитіла виявляють у фолікулярній рідині, причому їх концентрація корелює з сироватковою, що дозволило свого часу сформулювати гіпотезу локального впливу автоімунного процесу на мікросередовище фолікула [13]. Пізніші роботи підтвердили наявність змін імунологічного мікросередовища фолікулів у жінок з АІТ [14]. Обговорюється також роль хронічної імунної активації: порушення балансу Т-клітинної відповіді та підвищення продукції прозапальних цитокінів здатні впливати на фолікулогенез незалежно від рівня тиреоїдних гормонів [1]. За такого погляду тиреоїдні антитіла є радше маркером загальної імунної дисрегуляції, ніж безпосереднім ушкоджувальним чинником [15, 16].

У практичній площині це означає, що жінка з АІТ і нормальним ТТГ сьогодні зазвичай не отримує оцінки овариального резерву, оскільки формальних підстав для цього немає. Чи виправдана така тактика — питання відкрите, і відповідь на нього залежить від того, чи виявляються зміни резерву вже за умов еутиреозу і чи посилюються вони з наростанням тиреоїдної недостатності. Саме на це і було спрямоване наше дослідження.

Мета дослідження: оцінити маркери овариального резерву (АМГ, ФСГ, КАФ) у жінок репродуктивного віку з автоімунним тиреоїдитом залежно від рівня ТТГ та встановити, чи пов'язані ці показники з титрами антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження. Проведено двоцентрове поперечне аналітичне дослідження, у якому оцінювали маркери овариального резерву — АМГ, ФСГ та КАФ — у жінок репродуктивного віку з АІТ залежно від рівня ТТГ, а також кореляції цих маркерів з показниками тиреоїдного статусу (ТТГ, вільний Т4, АТ-ТПО, антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ)).

Дослідження здійснювали на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ) та Медичного центру «Мати та дитина» (м. Київ). У всіх центрах використовували стандартизовані процедури забору зразків і лабораторного аналізу.

Основну групу становили жінки репродуктивного віку з підтвердженим АІТ. До аналізу увійшли 107 пацієнток з відомим рівнем ТТГ, яких розподілили на дві підгрупи. Підгрупа 1 — еутиреоз, ТТГ 0,44–4,00 мМО/л

(n = 67). Підгрупа 2 — ТТГ понад 4,00 мМО/л (n = 40). Пацієнток з рівнем ТТГ нижче за 0,44 мМО/л до аналізу не включали, оскільки вони не відповідали жодній з підгруп. Контрольну групу становили 20 жінок без тиреоїдної патології.

Критерії включення: наявність підвищених рівнів АТ-ТПО та/або АТ-ТГ; характерні ультразвукові ознаки АІТ; відсутність тиреоїдної терапії або стабільна доза левотироксину; наявність письмової інформованої згоди.

Критерії виключення: системні автоімунні захворювання; прийом імуносупресантів; синдром передчасного виснаження яєчників; пухлини яєчників; вагітність на момент включення.

Методи дослідження. Усім учасницям проводили забір венозної крові натще.

У сироватці венозної крові визначали ТТГ, вільний Т4, АТ-ТПО, АТ-ТГ, АМГ та ФСГ. Усі визначення виконували на сертифікованих діагностичних наборах, що застосовувалися однаково в обох центрах; контроль якості проводили згідно з рекомендаціями виробника.

Рівні ТТГ, вільного Т4, АТ-ТПО та АТ-ТГ визначали електрохемілюмінесцентним методом (ECLIA) на аналізаторі Cobas (Roche Diagnostics). Референтні значення становили 0,27–4,20 мкОд/мл для ТТГ і 0,93–1,71 нг/дл для вільного Т4; для АТ-ТПО < 34 МО/мл, для АТ-ТГ < 115 МО/мл. Результати ≥ відповідного cut-off вважали позитивними.

Рівень АМГ визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (IChLIA) у сироватці венозної крові, референтний рівень становив 0,17–7,37 нг/мл.

Рівні ФСГ визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (IChLIA) у сироватці венозної крові. Референтні значення ФСГ на 3–5-й день менструального циклу становили 3,5–12,5 МО/л.

КАФ визначали методом трансвагінального ультразвукового дослідження органів малого таза на 3–5-й день менструального циклу. Підрахунок антральних фолікулів здійснювали в обох яєчниках з урахуванням фолікулів діаметром 2–10 мм.

Статистичний аналіз. Описова статистика подана як середнє ± стандартна похибка середнього (M ± m). Для міжгрупових порівнянь використовували t-критерій Стьюдента з поправкою Уелча (обрано через нерівні обсяги груп і нерівність дисперсій за критерієм Лівена). Кореляційний аналіз проводили за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Рівень статистичної значущості встановлювали як p < 0,05. Статистичну обробку даних виконували за допомогою Python 3 (SciPy, pandas).

Кореляційний аналіз проводили із використанням доступних випадків у зв'язку з наявністю пропущених даних для окремих показників, що зумовило різний обсяг вибірки для окремих порівнянь.

Етичні аспекти. Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (2013). Протокол затверджений локальними комітетами з біоетики обох установ. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду.

Результати

У процесі дослідження було проаналізовано клініко-лабораторні характеристики обстежених жінок з АІТ залежно від рівня ТТГ. Оцінювали основні антропометричні показники, тиреоїдний статус та маркери репродуктивної функції. Отримані дані дозволили охарактеризувати загальний профіль пацієнток досліджуваної групи та визначити особливості гормональних та метаболічних змін, асоційованих з тиреоїдною автоімунністю. Узагальнені клініко-лабораторні показники жінок з АІТ наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика жінок з АІТ залежно від функціонального стану щитоподібної залози (M ± m; Me [Q1; Q3])

Показник	АІТ, еутиреоз (n = 67)	АІТ, ТТГ > 4,0 мМО/л (n = 40)
Вік, роки	31,32 ± 0,82 31,00 [29,00; 36,00]	30,50 ± 1,19 31,00 [26,00; 36,00]
ІМТ, кг/м²	23,67 ± 0,38 23,60 [22,02; 25,62]	23,95 ± 0,61 24,15 [21,70; 26,15]
ТТГ, мМО/л	2,29 ± 0,11 2,30 [1,60; 2,94]	8,39 ± 0,67 7,14 [5,03; 10,40]
вТ4, нг/дл	1,18 ± 0,04 1,15 [0,95; 1,32]	0,90 ± 0,06 (n = 19) 0,79 [0,69; 1,12]
АТ-ТПО, МО/мл	418,60 ± 38,67 353,20 [133,50; 701,00]	409,05 ± 42,57 (n = 38) 370,00 [218,16; 549,50]
АТ-ТГ, МО/мл	58,00 ± 13,54 18,15 [0,90; 67,75]	68,53 ± 16,40 (n = 36) 37,00 [0,90; 110,50]
АМГ, нг/мл	2,49 ± 0,21 2,50 [1,20; 3,70]	2,31 ± 0,35 1,74 [1,10; 3,40]
ФСГ, МО/л	8,15 ± 0,85 7,30 [6,00; 8,70]	8,85 ± 0,77 9,10 [7,16; 10,86]
КАФ, шт.	7,86 ± 0,93 7,50 [3,00; 11,25]	5,00 ± 0,73 4,00 [4,00; 7,00]

Аналіз клініко-лабораторних характеристик обстежених жінок, що наведено в табл. 1, показав, що групи були близькими за віком та антропометричними показниками. Медіана віку становила 31,00 [29,00; 36,00] року в групі пацієнток з АІТ та еутиреозом і 31,00 [26,00; 36,00] року — у групі жінок з АІТ і рівнем ТТГ > 4,0 мМО/л.

Медіана ІМТ також суттєво не відрізнялася та становила відповідно 23,60 [22,02; 25,62] і 24,15 [21,70; 26,15] кг/м². Отже, виявлені особливості гормональних показників навряд чи могли бути зумовлені істотними відмінностями груп за віком або ІМТ.

Відповідно до критеріїв розподілу на групи, у жінок з АІТ і порушенням функціонального стану ЩЗ медіана рівня ТТГ була помітно вищою, ніж у пацієнток з еутиреозом: 7,14 [5,03; 10,40] проти 2,30 [1,60; 2,94] мМО/л. Водночас у цій групі спостерігався нижчий рівень вільного Т4: медіана показника становила 0,79 [0,69; 1,12] проти 1,15 [0,95; 1,32] нг/дл у групі еутиреозу. Таке співвідношення ТТГ і вільного Т4 відображає зниження функціональної активності ЩЗ в жінок із підвищеним рівнем ТТГ.

Показники тиреоїдної автоімунізації в обох групах загалом були подібними. Медіана рівня АТ-ТПО становила 353,20 [133,50; 701,00] МО/мл у групі еутиреозу та 370,00 [218,16; 549,50] МО/мл у групі з ТТГ > 4,0 мМО/л. Водночас у жінок із підвищеним ТТГ медіана АТ-ТГ була чисельно вищою — 37,00 [0,90; 110,50] проти 18,15 [0,90; 67,75] МО/мл. Значна ширина міжквартильних інтервалів свідчить про виражену індивідуальну варіабельність рівнів тиреоїдних антитіл у межах обох груп.

Під час оцінювання показників оваріального резерву встановлено, що в жінок з АІТ і рівнем ТТГ > 4,0 мМО/л медіана концентрації АМГ була дещо нижчою, ніж у пацієнток з еутиреозом: 1,74 [1,10; 3,40] проти 2,50 [1,20; 3,70] нг/мл. Водночас медіана рівня ФСГ у цій групі була вищою — 9,10 [7,16; 10,86] проти 7,30 [6,00; 8,70] МО/л. Медіана КАФ також була нижчою у жінок із підвищеним ТТГ і становила 4,00 [4,00; 7,00] порівняно із 7,50 [3,00; 11,25] у групі еутиреозу.

Таким чином, у жінок з АІТ і підвищеним рівнем ТТГ спостерігалася узгоджена спрямованість змін основних показників оваріального резерву: тенденція до нижчих значень АМГ і кількості антральних фолікулів та вищого рівня ФСГ порівняно з пацієнтками з АІТ та еутиреозом. Для визначення того, якою мірою виявлені особливості пов'язані з наявністю тиреоїдної автоімунності, а якою — з порушенням функціонального стану ЩЗ, проведено додаткове порівняння обох груп жінок з АІТ із контрольною групою. Результати порівняльного аналізу тиреоїдних і репродуктивних показників наведено в табл. 2.

Порівняльний аналіз тиреоїдних і репродуктивних показників, поданий у табл. 2, виявив закономірні відмінності функціонального стану ЩЗ між досліджуваними групами. У жінок з АІТ та еутиреозом медіана рівня ТТГ становила 2,30 [1,60; 2,94] мМО/л і була вищою порівняно з контрольною групою — 1,55 [1,19; 2,03] мМО/л ($p_1 < 0,01$). Найвищий рівень ТТГ спостерігався у групі жінок з АІТ і ТТГ > 4,0 мМО/л — 7,14 [5,03; 10,40] мМО/л, що статистично значуще перевищувало відповідний показник як у контрольній групі ($p_2 < 0,001$), так і в жінок з АІТ та еутиреозом ($p_3 < 0,001$).

Рівень вільного Т4 у жінок з АІТ та еутиреозом практично не відрізнявся від показника контрольної групи: 1,15 [0,95; 1,32] проти 1,17 [1,02; 1,31] нг/дл ($p_1 = 0,831$). Натомість у жінок з АІТ і підвищеним рівнем ТТГ медіана вільного Т4 була нижчою — 0,79 [0,69; 1,12] нг/дл — порівняно як із контрольною групою ($p_2 < 0,01$), так і з групою АІТ та еутиреозу ($p_3 < 0,001$). Отримані результати підтверджують вираженіше зниження функціональної активності щитоподібної залози у групі з ТТГ > 4,0 мМО/л.

Таблиця 2. Порівняння тиреоїдних та репродуктивних показників залежно від тиреоїдної автоімунності з контрольною групою (M ± m; Me [Q1; Q3])

Показник	АІТ, еутиреоз (n = 67)	АІТ, ТТГ > 4,0 мМО/л (n = 40)	Контроль (n = 20)	p_1	p_2	p_3
ТТГ, мМО/л	2,29 ± 0,11 2,30 [1,60; 2,94]	8,39 ± 0,67 7,14 [5,03; 10,40]	1,72 ± 0,18 1,55 [1,19; 2,03]	< 0,01	< 0,001	< 0,001
вТ4, нг/дл	1,18 ± 0,04 1,15 [0,95; 1,32]	0,90 ± 0,06 0,79 [0,69; 1,12]	1,17 ± 0,04 1,17 [1,02; 1,31]	0,831	< 0,01	< 0,001
АТ-ТПО, МО/мл	418,60 ± 38,67 353,20 [133,50; 701,00]	409,05 ± 42,57 370,00 [218,16; 549,50]	5,68 ± 0,49 6,15 [4,17; 7,20]	< 0,001	< 0,001	0,856
АТ-ТГ, МО/мл	58,00 ± 13,54 18,15 [0,90; 67,75]	68,53 ± 16,40 37,00 [0,90; 110,50]	2,31 ± 0,31 2,65 [1,05; 3,58]	0,013	< 0,01	0,427
АМГ, нг/мл	2,49 ± 0,21 2,50 [1,20; 3,70]	2,31 ± 0,35 1,74 [1,10; 3,40]	3,77 ± 0,26 3,60 [2,90; 4,30]	< 0,01	< 0,001	0,435
ФСГ, МО/л	8,15 ± 0,85 7,30 [6,00; 8,70]	8,85 ± 0,77 9,10 [7,16; 10,86]	5,06 ± 0,27 4,76 [4,05; 6,13]	< 0,001	< 0,001	0,117
КАФ, шт.	7,86 ± 0,93 7,50 [3,00; 11,25]	5,00 ± 0,73 4,00 [4,00; 7,00]	13,40 ± 0,52 12,50 [12,00; 15,25]	< 0,001	< 0,001	0,171

Примітки: p_1 — статистична значущість відмінностей між групою пацієнток з АІТ, еутиреозом і контрольною групою; p_2 — між групою пацієнток з АІТ, ТТГ > 4,0 мМО/л і контрольною групою; p_3 — між двома групами жінок з АІТ.

Закономірно, концентрації тиреоїдних автоантитіл у жінок з АІТ були значно вищими, ніж у контрольній групі. Медіана АТ-ТПО становила 353,20 [133,50; 701,00] МО/мл у групі АІТ та еутиреозу і 370,00 [218,16; 549,50] МО/мл у групі з підвищеним ТТГ проти 6,15 [4,17; 7,20] МО/мл у контрольній групі ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Аналогічні відмінності встановлено для АТ-ТГ: 18,15 [0,90; 67,75] і 37,00 [0,90; 110,50] МО/мл відповідно проти 2,05 [1,05; 3,58] МО/мл у контролі ($p_1 = 0,013$; $p_2 < 0,01$). Водночас рівні АТ-ТПО й АТ-ТГ між двома групами жінок з АІТ статистично значуще не відрізнялися ($p_3 = 0,856$ і $p_3 = 0,427$ відповідно). Це свідчить про відсутність чіткого зв'язку між вираженістю тиреоїдної автоімунності та функціональним станом щитоподібної залози в межах обстеженої вибірки.

Найбільш вагомі відмінності виявлено під час оцінювання овариального резерву. Медіана рівня АМГ у жінок з АІТ та еутиреозом становила 2,50 [1,20; 3,70] нг/мл, а в групі з ТТГ > 4,0 мМО/л — 1,74 [1,10; 3,40] нг/мл, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 3,60 [2,90; 4,30] нг/мл. Отже, рівень АМГ був статистично значуще нижчим в обох групах жінок з АІТ порівняно з контролем ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$).

Медіана рівня ФСГ, навпаки, була вищою у жінок з АІТ: 7,30 [6,00; 8,70] МО/л у групі еутиреозу та 9,10 [7,16; 10,86] МО/л у групі з підвищеним ТТГ проти 4,70 [4,05; 6,13] МО/л у контрольній групі. Відмінності між кожною групою жінок з АІТ і контролем були статистично значущими ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

Подібну закономірність встановлено для кількості антральних фолікулів. Медіана КАФ становила 7,50 [3,00; 11,25] у жінок з АІТ та еутиреозом і 4,00 [4,00; 7,00] — у жінок з АІТ і ТТГ > 4,0 мМО/л, що було статистично значуще нижче порівняно з контрольною групою — 12,50 [12,00; 15,25] ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

Водночас статистично значущих відмінностей між двома групами жінок з АІТ за рівнем АМГ, ФСГ та КАФ не встановлено: $p_3 = 0,435$, $p_3 = 0,117$ та $p_3 = 0,171$ відповідно. Попри числову тенденцію до нижчого рівня АМГ і КАФ та вищого рівня ФСГ у жінок із підвищеним ТТГ, ці відмінності не досягли статистичної значущості.

Таким чином, наявність АІТ незалежно від функціонального стану ЩЗ асоціювалася з менш сприятливим профілем показників овариального резерву порівняно з контрольною групою, а саме нижчими рівнями АМГ і КАФ та вищим рівнем ФСГ. Водночас отримані результати не підтвердили статистично значущого додаткового погіршення овариального резерву в разі підвищення ТТГ понад 4,0 мМО/л. Це дозволяє припустити, що виявлені зміни можуть бути більшою мірою пов'язані з наявністю тиреоїдної автоімунності, ніж з функціональним станом ЩЗ, однак таке припущення потребує підтвердження в багатофакторному аналізі з урахуванням віку, ІМТ та інших потенційних чинників.

Для уточнення взаємозв'язку між тиреоїдною автоімунністю та функціональним станом репродуктивної системи було проведено кореляційний аналіз між тиреоїдними показниками та маркерами овариального резерву у жінок з АІТ з різним функціональним станом ЩЗ. Оцінювали рівні ТТГ, вільного Т4, а також титри антитіл — АТ-ТПО і АТ-ТГ. Як маркери овариального резерву використовували АМГ, ФСГ та КАФ. Статистичну оцінку зв'язків проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r) із визначенням рівня вірогідності (p). Отримані результати дозволяють оцінити потенційний вплив тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл на показники овариального резерву. Дані кореляційного аналізу подані в табл. 3.

Таблиця 3. Кореляція між тиреоїдними показниками та маркерами овариального резерву у жінок з АІТ залежно від рівня ТТГ

Пара показників	АІТ, еутиреоз (n = 67)			АІТ, ТТГ > 4,0 мМО/л (n = 40)		
	n	r	p	n	r	p
ТТГ — АМГ	55	0,03	0,803	29	–0,47	< 0,01
ТТГ — ФСГ	25	–0,31	0,138	15	0,18	0,511
ТТГ — КАФ	36	–0,27	0,115	13	0,22	0,474
вТ4 — АМГ	46	0,09	0,567	17	0,03	0,899
вТ4 — ФСГ	19	0,04	0,858	8	–0,48	0,233
вТ4 — КАФ	34	0,15	0,412	11	–0,01	0,967
АТ-ТПО — АМГ	55	0,12	0,374	28	0,17	0,383
АТ-ТПО — ФСГ	25	–0,43	0,030	15	0,14	0,629
АТ-ТПО — КАФ	36	–0,13	0,462	12	0,10	0,758
АТ-ТГ — АМГ	47	–0,14	0,355	26	–0,11	0,598
АТ-ТГ — ФСГ	22	0,20	0,380	14	0,12	0,674
АТ-ТГ — КАФ	28	–0,12	0,538	11	0,00	0,989

Примітки: n — кількість пар; r — коефіцієнт кореляції Спірмена; p — рівень статистичної значущості.

У групі жінок з АІТ та еутиреозом статистично значущого зв'язку між рівнем ТТГ і показниками оваріального резерву не встановлено. Кореляція ТТГ з АМГ була практично відсутньою (r = 0,03; p = 0,803), тоді як зв'язки ТТГ із ФСГ (r = −0,31; p = 0,138) та КАФ (r = −0,27; p = 0,115) були слабкими або помірними за силою, але не досягли статистичної значущості.

Водночас у групі жінок з АІТ і ТТГ > 4,0 мМО/л виявлено статистично значущий обернений зв'язок помірної сили між рівнями ТТГ та АМГ (r = −0,47; p < 0,01). Отже, у межах цієї групи вищий рівень ТТГ асоціювався з нижчою концентрацією АМГ. Зв'язки ТТГ із рівнем ФСГ (r = 0,18; p = 0,511) та КАФ (r = 0,22; p = 0,474) були слабкими й статистично незначущими.

Рівень вільного Т4 не був статистично значуще пов'язаний з жодним із досліджуваних маркерів оваріального резерву в обох групах. У жінок з АІТ та еутиреозом коефіцієнти кореляції вільного Т4 з АМГ, ФСГ і КАФ становили відповідно r = 0,09, r = 0,04 та r = 0,15 (усі p > 0,05). У групі з ТТГ > 4,0 мМО/л також не встановлено статистично значущих зв'язків вільного Т4 з АМГ (r = 0,03; p = 0,899), ФСГ (r = −0,48; p = 0,233) та КАФ (r = −0,01; p = 0,967).

Під час аналізу показників тиреоїдної автоімунності у групі еутиреозу виявлено статистично значущий обернений зв'язок помірної сили між АТ-ТПО та ФСГ (r = −0,43; p = 0,030). Водночас АТ-ТПО не корелювали з рівнем АМГ (r = 0,12; p = 0,374) і КАФ (r = −0,13; p = 0,462). У жінок з АІТ і підвищеним рівнем ТТГ статистично значущих зв'язків АТ-ТПО з АМГ, ФСГ або КАФ не виявлено (усі p > 0,05).

Рівень АТ-ТГ також не мав статистично значущих кореляцій із показниками оваріального резерву в жодній із груп. Коефіцієнти кореляції були переважно слабкими, а їхня спрямованість — неоднорідною. Це не дозволяє стверджувати про наявність послідовного дозозалежного зв'язку між титрами тиреоїдних автоантитіл та показниками оваріального резерву.

Таким чином, найбільш вагомим результатом кореляційного аналізу було виявлення оберненого зв'язку між ТТГ та АМГ у жінок з АІТ і ТТГ > 4,0 мМО/л. Цей результат доповнює дані табл. 2: хоча між двома групами жінок з АІТ не було статистично значущої різниці за рівнем АМГ, у групі з підвищеним ТТГ його подальше зростання асоціювалося зі зниженням АМГ. Водночас відсутність узгоджених кореляцій ТТГ із ФСГ та КАФ, а також тиреоїдних автоантитіл з усіма трьома маркерами не дає підстав стверджувати про системний вплив тяжкості тиреоїдної дисфункції або рівня автоантитіл на оваріальний резерв.

Обговорення

Головний результат дослідження полягає в тому, що менш сприятливий профіль маркерів оваріального резерву в жінок з АІТ виявлявся незалежно від функціонального стану ЩЗ. Обидві підгрупи — з еутиреозом і з ТТГ > 4,0 мМО/л — відрізнялися від контрольної групи за всіма трьома показниками, тоді як між собою вони не різнилися. Така картина погано узгоджується з уявленням про дозозалежний вплив тиреоїдної недостатності, на якому здебільшого ґрунтувалися попередні роботи щодо зв'язку ЩЗ з фертильністю [3, 4].

Отримані дані частково розходяться з результатами метааналізу, який не підтвердив впливу автоімунної патології на рівні АМГ, базального ФСГ і КАФ [9]. Розбіжність, імовірно, зумовлена відмінностями популяцій та груп порівняння. До того аналізу увійшли переважно когорти пацієнток програм ДРТ, у яких контролем слугували жінки з безпліддям без антитіл, тобто популяція із самостійно значною поширеністю зниженого резерву; ми ж порівнювали з жінками без тиреоїдної патології. Крім того, більшість включених робіт розподіляла вибірку лише за носійством АТ-ТПО, тоді як у нашому дослідженні діагноз АІТ спирався на поєднання серологічних та ультразвукових ознак. Подібний негативний результат описано і для еутиреоїдних носійок АТ-ТПО [11]. Натомість метааналіз, що окремо розглядав дорослих еутиреоїдних жінок, виявив вірогідно нижчий рівень АМГ за наявності тиреоїдної автоімунності [10], а в пацієнток, які зверталися по допомогу з приводу безпліддя, показано слабкі, але відтворювані асоціації тиреоїдних параметрів з маркерами резерву [12]. Наші результати ближчі саме до цієї групи спостережень.

Механізми, здатні пояснити такі зміни, обговорюються давно. Тиреоїдні антитіла виявляють у фолікулярній рідині в концентраціях, що корелюють із сироватковими, — на цьому свого часу й побудували гіпотезу локального впливу тиреоїдної автоімунності на мікросередовище фолікула [13], пізніше підкріплену прямими даними про зміни імунологічного профілю фолікулів у жінок з АІТ [14]. Ймовірно, має значення й загальна імунна дисрегуляція: порушення балансу Т-клітинної відповіді та надлишкова продукція прозапальних цитокінів [1], за якої тиреоїдні антитіла є радше маркером процесу, ніж безпосереднім ушкоджувальним чинником [15, 16].

Обернений зв'язок ТТГ з АМГ (r = −0,47), наявний лише в підгрупі з ТТГ > 4,0 мМО/л, на перший погляд, суперечить відсутності міжгрупових відмінностей за рівнем АМГ. Ці спостереження, однак, стосуються різних рівнів аналізу: групові показники можуть не різнитися, тоді як усередині діапазону підвищених значень ТТГ градієнт зберігається. Ізольовану кореляцію АТ-ТПО з ФСГ у підгрупі з еутиреозом на тлі 24 перевірених пар показників доцільно розглядати як таку, що потребує відтворення в незалежній вибірці.

У практичній площині чинні рекомендації оперують передусім рівнем ТТГ [5, 6] і не передбачають оцінювання оваріального резерву в еутиреоїдних жінок з АІТ. Наші дані дають підстави обговорювати доцільність такої оцінки на етапі планування вагітності, до того ж ендокринні чинники посідають провідне місце серед причин жіночого безпліддя [2].

Висновки

У жінок репродуктивного віку з АІТ виявлено узгоджені зміни маркерів оваріального резерву, а саме нижчі рівні АМГ і кількості антральних фолікулів та вищий рівень ФСГ, порівняно з жінками без тиреоїдної

патології. Ці відмінності спостерігалися як за еутиреозу, так і за рівня ТТГ > 4,0 мМО/л, що свідчить про асоціацію АІТ із менш сприятливим профілем показників овариального резерву.

Відмінності показників овариального резерву виявлялися вже за збереженої функції ЩЗ. У жінок з АІТ та еутиреозом порівняно з контрольною групою були нижчими кількість антральних фолікулів (7,86 ± 0,93 проти 13,40 ± 0,52; p < 0,001) і рівень АМГ (2,49 ± 0,21 проти 3,77 ± 0,26 нг/мл; p < 0,01), а рівень ФСГ — вищим (8,15 ± 0,85 проти 5,06 ± 0,27 МО/л; p < 0,001). Отже, нормальний рівень ТТГ не виключає зниження показників овариального резерву в жінок з АІТ.

Підвищення рівня ТТГ понад 4,0 мМО/л не супроводжувалося статистично значущим додатковим погіршенням показників овариального резерву на груповому рівні. Підгрупи жінок з АІТ та еутиреозом і з АІТ та підвищеним рівнем ТТГ не відрізнялися за рівнями АМГ і ФСГ та кількістю антральних фолікулів (усі p > 0,05).

Не встановлено послідовного зв'язку між титрами тиреоїдних автоантитіл і показниками овариального резерву. Винятком був обернений зв'язок помірної сили між АТ-ТПО та ФСГ у групі жінок з АІТ та еутиреозом (r = −0,43; p = 0,030). З огляду на множинність проведених порівнянь цей ізольований результат потребує обережної інтерпретації та підтвердження в подальших дослідженнях.

У жінок з АІТ і рівнем ТТГ > 4,0 мМО/л виявлено обернений зв'язок помірної сили між ТТГ та АМГ (r = −0,47; p < 0,01; n = 29), тоді як у групі еутиреозу такий зв'язок був відсутній (r = 0,03; p = 0,803; n = 55). Це свідчить про асоціацію вищого рівня ТТГ із нижчим рівнем АМГ у підгрупі з тиреоїдною дисфункцією, однак не доводить порогового або причинно-наслідкового характеру цього зв'язку.

Отримані результати свідчать про доцільність розгляду оцінювання овариального резерву в жінок з АІТ, які планують вагітність, зокрема й за збереженої функції ЩЗ.

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

Інформація про фінансування. Без фінансової підтримки.

Внесок авторів. Булдигіна Ю.В. — концептуалізація, методологія, формальний аналіз, проведення дослідження, написання статті; Белякова Ю.І. — концептуалізація, проведення дослідження, формальний аналіз, написання статті; Вацик М.М. — концептуалізація, написання статті; Терехова Г.М. — методологія, формальний аналіз.

Список літератури

1. Zhu Q, Xu QH, Xie T, Wang LL, Liu H, Muyayalo KP, et al. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. Clin Immunol. 2021;224:108663. doi: 10.1016/j.clim.2020.108663.

2. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(6):861-873. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001.

3. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. Biol Reprod. 2018;99(5):907-921. doi: 10.1093/biolre/ioy115.

4. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(4):101378. doi: 10.1016/j.beem.2020.101378.

5. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. Eur Thyroid J. 2021;9(6):281-295. doi: 10.1159/000512790.

6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil Steril. 2024;121(5):765-782. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.12.038.

7. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update. 2014;20(5):688-701. doi: 10.1093/humupd/dmu020.

8. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update. 2014;20(1):124-140. doi: 10.1093/humupd/dmt037.

9. Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F, Bulfoni A, Lania A, Levi-Setti PE. Impact of thyroid autoimmunity on assisted reproductive technology outcomes and ovarian reserve markers: an updated systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2022;32(9):1010-1028. doi: 10.1089/thy.2021.0656.

10. Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. Reprod Med Biol. 2021;21(1):e12427. doi: 10.1002/rmb2.12427.

11. Gu C, Yue C, Li L, Li J, Wu C, He Y. Thyroid peroxidase antibodies do not impair the ovarian reserve in euthyroid women: a cross-sectional study. Endocr Connect. 2025;14(8):e250151. doi: 10.1530/EC-25-0151.

12. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care. Thyroid. 2018;28(10):1349-1358. doi: 10.1089/thy.2017.0582.

13. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. Am J Reprod Immunol. 2011;66(2):108-114. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.

14. Huang N, Liu D, Lian Y, Chi H, Qiao J. Immunological microenvironment alterations in follicles of patients with autoimmune thyroiditis. Front Immunol. 2021;12:770852. doi: 10.3389/fimmu.2021.770852.

15. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363.

16. Popa EC, Maghiar L, Maghiar TA, Brihan I, Georgescu LM, Toderaș BA, et al. Hashimoto's thyroiditis and female fertility: endocrine, immune, and microbiota perspectives in assisted reproduction — a narrative review. Biomedicines. 2025;13(6):1495. doi: 10.3390/biomedicines13061495.

Отримано/Received 28.07.2026
Рецензовано/Revised 14.09.2026
Прийнято до друку/Accepted 17.09.2026

Information about authors
Yuliia Buldyhina, MD, DSc, PhD, Leading Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: yuliya.buldygina@icloud.com; https://orcid.org/0000-0002-9219-2737
Yuliia Beliakova, MD, Junior Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: jbelyakova96@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4650-643X
Halyna Terekhova, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-3195-446X
Myroslava Vatsyk, MD, PhD, Medical Center "Mother and Child", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0009-0003-2085-6076

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. No financial support.
Authors' contribution. Yu.V. Buldyhina — conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing; Yu.I. Beliakova — conceptualization, investigation, formal analysis, writing; M.M. Vatsyk — conceptualization, writing; H.M. Terekhova — methodology, formal analysis.

Yu.V. Buldyhina[1], Yu.I. Beliakova[1], M.M. Vatsyk[2], H.M. Terekhova[1]
[1] V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine
[2] Clinic "Mother and Child", Kyiv, Ukraine

Ovarian reserve in women with autoimmune thyroiditis: association with thyroid functional status and thyroid autoimmunity

Abstract. ***Background.*** Autoimmune thyroiditis (AIT) may be associated with changes in women's reproductive potential; however, the role of thyroid functional status and the severity of thyroid autoimmunity remain unclear. The purpose of this study was to evaluate ovarian reserve parameters in women with autoimmune thyroiditis depending on thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and to investigate their associations with thyroid functional status. ***Materials and methods.*** The study included 127 women of reproductive age who were divided into three groups: AIT with euthyroidism (n = 67), AIT with TSH > 4.0 mIU/L (n = 40), and a control group without thyroid disease (n = 20). Serum levels of TSH, free thyroxine, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, anti-Müllerian hormone (AMH), and follicle-stimulating hormone (FSH) were measured, and the antral follicle count was assessed. ***Results.*** Compared to the controls, both groups of women with AIT had significantly lower AMH levels and antral follicle counts and higher FSH ($p < 0.01$ or $p < 0.001$). However, the groups of AIT with euthyroidism and AIT with TSH > 4.0 mIU/L group did not differ significantly in AMH and FSH levels or antral follicle count ($p = 0.435$, $p = 0.117$, and $p = 0.171$, respectively). In the group with elevated TSH, a moderate inverse correlation was found between TSH and AMH levels ($r = -0.47$; $p < 0.01$), whereas no consistent associations were observed between thyroid autoantibody titres and ovarian reserve markers. ***Conclusions.*** The findings suggest that AIT is associated with a less favourable ovarian reserve profile regardless of TSH level, supporting the assessment of ovarian reserve in women with AIT who are planning pregnancy.

Keywords: autoimmune thyroiditis; ovarian reserve; anti-Müllerian hormone; follicle-stimulating hormone; antral follicle count; thyroid-stimulating hormone; thyroid autoimmunity; reproductive age

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1774

Курята О.В., Гречаник М.М.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Перспективи корекції високими дозами L-аргініну ендотеліальної дисфункції у профілактиці кардіоренальних ускладнень: у фокусі цукровий діабет

Резюме. ***Актуальність.*** *Сучасна концепція «кардіореометаболічного синдрому» (КРМс) передбачає пошук єдиної терапевтичної мішені впливу, зокрема функціонального стану ендотелію. Особлива увага приділяється хворим на цукровий діабет (ЦД), які мають найбільші ризики.* ***Мета*** *огляду: проаналізувати літературні дані стосовно функції ендотелію при ЦД 2-го типу та ролі високих доз L-аргініну як можливої терапевтичної потреби.* ***Матеріали та методи.*** *Проведено пошук літератури у базах даних Medline/PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library та Google Scholar з охопленням досліджень, опублікованих до червня 2026 року. Пошук здійснювали за такими ключовими словами: «L-аргінін», «кардіореометаболічний синдром», «цукровий діабет», «ефективність», «безпечність».* ***Результати.*** *Ендотеліальна дисфункція (ЕД) — загальновідомий фактор ризику розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань, діабетичної нефропатії. Перспективним напрямком є визначення високих доз L-аргініну як єдиного ендогенного субстрату для корекції ЕД. Складні біорегуляторні механізми (дефіцит кофактора, зниження експресії NO-синтази (NOS) або надлишок ендогенних інгібіторів NOS) зумовлюють необхідність обговорення найбільш ефективних доз L-аргініну у пацієнтів з ЦД та КРМс. Результати досліджень демонструють значне поліпшення стану при ЕД, секреції та чутливості до інсуліну, толерантності до глюкози, зменшення запалення, позитивний вплив на ліпідний обмін.* ***Висновки.*** *ЕД є одним із ключових механізмів прогресування кардіоренальних ускладнень при ЦД. Застосування екзогенного L-аргініну має патогенетично обґрунтований терапевтичний потенціал. Клінічно доцільним є застосування високих доз у діапазоні від 6 до 12 г/добу, які забезпечують достатню доступність субстрату для синтезу NO та відповідають дозовому діапазону, ефективність якого продемонстровано в клінічних дослідженнях.*

Ключові слова: *L-аргінін; кардіореометаболічний синдром; цукровий діабет; коморбідність; ішемічна хвороба серця; ефективність; безпечність; огляд*

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ) та хронічна хвороба нирок (ХХН) визнані одними з найбільш руйнівних проблем охорони здоров'я поточного століття [1] і досягли епідемічних масштабів за останні кілька десятиліть [2]. Велика кількість досліджень підтверджує існування сильного взаємозв'язку між цими станами, завдяки чому було визначено об'єднувальний термін «кардіореометаболічний синдром» (КРМс), який відображає взаємодію між метаболічними факторами ризику, ХХН та серцево-судинними розладами [3, 4] і пов'язаний зі зростанням частоти серцево-судинних подій, прогресуванням захворювання нирок та смертністю [5, 6].

Масштаб проблеми: ССЗ щороку забирають близько 19 млн життів у світі, ХХН вражає майже 790 млн осіб, а ЦД до 2045 року охопить понад 780 млн людей [7, 8]. У хворих на ЦД 2-го типу саме ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною серцево-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Марія Гречаник, PhD, асистент, кафедра внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна; e-mail: plomami105@gmail.com, тел.: +380 (67) 416-61-00
For correspondence: Maria Grechanyk, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine 2 and Evaluation of the Functioning, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: plomami105@gmail.com, phone: +380 (67) 416-61-00
Full list of authors information is available at the end of the article.

судинної смертності [9], а ризик розвитку ХХН протягом життя сягає 54 % [10, 11]. Ці три стани — ЦД, ССЗ і ХХН — настільки тісно переплетені, що їх об'єднали в єдину концепцію КРМс, у якій ендотеліальна дисфункція (ЕД) є спільною патогенетичною ланкою [12].

Історично склалося так, що поліпшення глікемічного контролю було основним підходом до зниження ризику ССЗ, інфаркту міокарда та смертності, пов'язаної із ССЗ, у хворих на діабет [9, 13]. Що стосується медикаментів, то кардіоренальні захисні засоби, такі як інгібітори натрійзалежного глюкозного котранспортера 2-го типу, продемонстрували переваги у зменшенні ниркових ускладнень і серцево-судинних ризиків у хворих на ЦД 2-го типу [14]. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 також продемонстрували переваги для серцево-судинної системи у хворих на діабет [9, 14]. Тирзепатид продемонстрував значне поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу [9, 15]. Кілька клінічних випробувань, особливо з блокаторами РААС, бета-блокаторами та статинами, надали переконливі докази щодо зниження серцево-судинного ризику [12].

Серед перспективних мішеней великого значення набуває вплив на фактори ризику розвитку КРМс, а саме: ЕД, оксидативний стрес, ліпотоксичність, стрес ендоплазматичного ретикулуму, порушення функціонування мітохондрій та порушення вироблення енергії, а також стійке хронічне запалення, гіперглікемію, інсулінорезистентність (ІР), підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, утворення кінцевих продуктів глікації [8].

Під впливом факторів ризику та тригерів судинний ендотелій зазнає ЕД, що характеризується посиленням запалення та оксидативного стресу, зниженням біодоступності NO, старінням і навіть загибеллю клітин. Ці процеси зрештою призводять до макро- та мікросудинних захворювань [16], зокрема ІХС, цереброваскулярних захворювань, захворювань периферичних артерій, діабетичної нефропатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії та кардіоміопатії [16, 17]. За результатами досліджень виявлено прямий взаємозв'язок між ІХС, ожирінням та ЕД [18, 19].

Єдиним джерелом NO у клітинах є катаболізм аргініну однією з NO-синтаз (NOS) [20]. Знижена продукція NO або збільшення його поглинання під час захворювань сприяє ЕД та дефіциту NO [20]. Відкриття ролі NO як сигнальної молекули серцево-судинної системи відзначено Нобелівською премією 1998 р. — Фурчготт, Ігнарро, Мурад [21]. Виявлено, що NO продукується ендотеліальними клітинами та відіграє вирішальну роль у регулюванні різних серцево-судинних механізмів, включаючи структуру судин, тонус і взаємодію між клітинами в кровоносних судинах [22], сприяє вазодилатації [19] та захищає судинну систему від атеросклерозу. NO є універсальною сигнальною молекулою в організмі, що бере участь у запальній реакції, апоптозі та нейротрансмісії [23].

Отже, L-аргінін як єдиний донатор NO може використовуватися як потенційна терапія для лікування цукрового діабету та захворювань серцево-судинної системи в межах КРМс, однак складні біорегуляторні механізми (дефіцит кофактора, зниження експресії NOS або надлишок ендогенних інгібіторів NOS (особливо асиметричного диметиларгініну) [24] та питання вибору найбільш ефективних доз недостатньо вивчені.

Мета: узагальнити актуальні дані щодо застосування L-аргініну, ендогенної амінокислоти, як фактора глобальної профілактики та лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу та КРМс у фокусі вибору ефективних доз.

Матеріали та методи

Ми провели ретельний пошук літератури у різних базах даних, включаючи Medline/PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library та Google Scholar, охоплюючи дослідження, опубліковані до червня 2026 року. Пошук здійснювали за такими ключовими словами: «L-аргінін», «кардіонометаболічний синдром», «цукровий діабет», «коморбідність», «ішемічна хвороба серця», «ефективність».

Результати та обговорення

Транспортування та всмоктування L-аргініну

L-аргінін є умовно незамінною амінокислотою, оскільки він синтезується в організмі здорової людини та за фізіологічних умов є безпечним для організму [24, 25].

L-аргінін — важлива амінокислота, що надходить із харчовими продуктами та відіграє важливу роль у підтриманні серцево-судинного здоров'я як попередник синтезу NO [26]. Його всмоктування відбувається переважно в клубовій і порожній кишках. Через високу активність аргінази в тонкому кишечнику до ворітної вени надходить приблизно 60 % всмоктаного аргініну [24]. Крім того, 5–15 % L-аргініну в крові утворюється внаслідок ендогенного синтезу (з L-цитруліну та L-орнітину) [27].

Регуляція L-аргініну

L-аргінін є єдиним ендогенним субстратом для синтезу NO в організмі людини. Утворення NO відбувається під час перетворення L-аргініну на L-цитрулін [28]. Реакція відбувається під дією молекулярного кисню, ферменту NOS і різних кофакторів [29].

Існує три ізоформи NOS — нейрональна NOS (nNOS, NOS1), індукована NOS (iNOS, NOS2) та ендотеліальна NOS (eNOS, NOS3). Саме eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня [30].

За нормальних фізіологічних умов eNOS використовує L-аргінін для вироблення NO, який є потужним вазодилататором, зменшує внутрішньоклітинний кальцій, призводить до розслаблення гладких м'язів судин та розширення судин [31]. Крім того, він проявляє антиатеросклеротичні властивості, пригнічуючи агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин та адгезію лейкоцитів, а також зменшуючи проникність судин, запалення та жорсткість артерій [32], тим самим підтримуючи судинний гомеостаз [33].

Знижена продукція NO або збільшення його поглинання під час захворювань з оксидативним стресом сприяє дефіциту NO [20].

Роль аргінази

З іншого боку, фермент аргіназа каталізує гідроліз L-аргініну до L-орнітину та сечовини [34]. Наявні дані продемонстрували патофізіологічне значення аберантної експресії аргінази при гіпертензії, ожирінні, старінні, діабеті [29]. Так, у пацієнтів із діабетом 2-го типу активність аргінази в плазмі крові була підвищена на 50 % порівняно з контрольною групою [35]. Накопичені дані свідчать, що аргіназа може сприяти прогресуванню ЦД та його ускладнень шляхом регуляторного впливу на функцію β-клітин і судинну дисфункцію [29], а також через модулювання метаболізму L-аргініну, запальних реакцій та оксидативного стресу. Конкуренція між аргіназою та eNOS за їхній спільний субстрат L-аргінін погіршує NO-опосередковану вазодилатацію [33], що призводить до роз'єднання NOS, утворення меншої кількості NO та більшої кількості супероксиду [29].

L-аргінін при патологічних станах

Молоді та здорові люди можуть виробляти NO шляхом окиснення L-аргініну ферментом NOS [24, 26]. Однак з віком ми втрачаємо здатність синтезувати NO з L-аргініну. Дослідження клітин і тканин показують, що генерація NO, що походить від NOS, зменшується зі старінням і відповідає за вікову поширеність гіпертензії [20, 24, 36]. З віком експресія NOS знижується, тоді як рівень аргінази підвищується. Унаслідок цього продукція NO в ендотелії зменшується, що може призводити до зниження ендотеліальної функції більш ніж на 50 % у людей літнього віку [20]. Інші дослідження показують втрату до 75 % NO, що виробляється ендотелієм, у коронарних артеріях людей віком 70–80 років порівняно з молодими здоровими 20-річними людьми контрольної групи. Фактично вік є найточнішим предиктором ендотелійзалежних вазодилататорних реакцій [20].

Отже, дефіцит NO виявлено при багатьох захворюваннях, зокрема при гіперхолестеринемії та інших порушеннях ліпідного обміну, атеросклерозі та діабеті, а також при гіпертонії, астмі та нейродегенеративних захворюваннях [24].

Протягом останніх 40 років дослідження метаболізму амінокислоти L-аргініну були важливими для доказової медицини [37]. Хоча фізіологічна потреба тканин та органів в аргініні задовольняється його ендогенним синтезом та/або споживанням з їжею, однак ця амінокислота стає незамінною для молодих людей та дорослих в умовах стресу або хвороби [37, 38]. Широкий спектр фізіологічних та патологічних механізмів полегшення багатьох станів організму був предметом досліджень протягом останніх 50 років. Метаболічні NO-залежні шляхи та потенційне клінічне використання L-аргініну показані в табл. 1.

Потенційно L-аргінін може знайти застосування при різних типах гіпертонії, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності, атеросклерозі (особливо нижніх кінцівок), гіперхолестеринемії, глаукомі, синдромі Рейно, ХХН, діабеті та профілактиці серцево-судинних захворювань, включаючи інсульт [24].

Безпека використання аргініну ретельно вивчена Шао та Хеткоком. Було виконано аналіз 38 клінічних випробувань. Оцінювали небажані ефекти впливу L-аргініну на печінку та функції нирок. Автори не виявили жодних закономірностей у побічних ефектах під час застосування аргініну, тому література свідчить про високий рівень його безпечності [39]. Згідно з останнім метааналізом клінічних досліджень, L-аргінін є безпечною сполукою, яка може призводити до зниження рівня глюкози натще та інсуліну в крові в осіб із діагностованими порушеннями метаболізму глюкози [25]. Під час вивчення прийому L-аргініну здоровими людьми було протестовано болюсне застосування дози від 3 до 10 г тричі на день (максимальна загальна доза — 30 г/день), що показало мінімальні побічні ефекти, причому основним із них була діарея [40].

Функціональна значущість аргініну при цукровому діабеті та КРМс

Препарати, схвалені для лікування ЦД 2-го типу, здебільшого діють шляхом збільшення секреції інсуліну або зниження концентрації глюкози, але не здатні

Таблиця 1. L-аргінін в терапевтичному застосуванні. Потенційні напрямки клінічного використання L-аргініну [37]

Дослідження використання L-аргініну як допоміжної речовини при захворюваннях печінки	— Порушення циклу сечовини, пов'язане з дисфункцією печінки; — отруєння аміаком
Дослідження використання L-аргініну при серцево-судинних захворюваннях	— Артеріальна гіпертензія; — патологія вагітності, пов'язана з високим АТ; — ІХС; — серцева недостатність; — мозкові інсульти та судинні тромбози; — ХХН; — синдром Рейно; — профілактика інсульту та тромботичних ускладнень
Дослідження використання L-аргініну при інших захворюваннях (хворобах цивілізації)	— Атеросклероз; — ЦД; — глаукома; — додаткове лікування атеросклерозу нижніх кінцівок; — гіперхолестеринемія

повністю поліпшити чутливість до інсуліну та захистити бета-клітини [41]. Фактично однією з основних особливостей ЦД 2-го типу є погіршення стану бета-клітин і зниження чутливості до інсуліну. І навпаки, L-аргінін може впоратися з цими проблемами, оскільки було доведено, що він стимулює неогенез бета-клітин шляхом збільшення їхньої площі [25].

У пацієнтів з діабетом гіперглікемія спричиняє зниження рівня NO, що впливає на вазодилатацію, антикоагуляцію, проліферацію гладком'язових клітин та антиоксидантні властивості ендотеліальних клітин [25]. Сеттергрен та його колеги досліджували вплив інфузії L-аргініну на ендотеліальну дисфункцію, викликану ішемією/реперфузією у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ІХС, спостерігаючи, що додавання L-аргініну значно поліпшує стан при ЕД у пацієнтів цієї групи [42]. Таким чином, прийом L-аргініну може зменшити деякі найважливіші та найтяжчі ускладнення діабету, зокрема серцеву недостатність [25].

У літературі є кілька доказів того, що L-аргінін має корисний вплив при діабеті, і численні дослідження рекомендують його застосування для зменшення непереносимості глюкози у пацієнтів з діабетом [25]. Крім того, у пацієнтів із ЦД концентрація аргініну в плазмі була значно знижена, що може позитивно корелювати з підвищенням активності аргінази при ЦД [29, 43]. Експериментальні та клінічні дані підтвердили, що прийом L-аргініну може бути корисним для поліпшення секреції інсуліну [25] та чутливості до інсуліну, а також толерантності до глюкози [29].

Найбільший терапевтичний потенціал L-аргініну, продемонстрований у багатьох дослідженнях, — це поліпшення чутливості до інсуліну, зменшення запалення та оксидативного стресу, підвищення рівня NO та вазодилатація судин. При тривалому застосуванні L-аргінін також може поліпшити толерантність до глюкози та навіть знизити ризик розвитку діабету. Результати досліджень щодо застосування L-аргініну при порушеннях, пов'язаних із вуглеводним обміном, наведені в табл. 2 [29].

Як видно з табл. 2, ефективні дози L-аргініну в дослідженнях коливалися від 6,4 до 9 г на добу. Доза 8,4 г в 100 мл для одноразового внутрішньовенного введення лежить саме в цьому доведено ефективному діапазоні, але доставляється цілісно й одномоментно.

Дослідження Піатті та ін. (2001) показало, що підвищення доступності NO внаслідок введення L-аргініну може призвести до підвищення чутливості до інсуліну. Лікування L-аргініном поліпшило утилізацію глюкози на 34 %, а також ендогенне вироблення глюкози на 29 % [24, 44].

У дослідженні Лукотті та ін. (2006) за участю пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу лікування L-аргініном у дозі 8,3 г/добу протягом 21 дня продемонструвало зниження маси тіла, окружності талії, добового профілю глюкози та рівня інсуліну [45]. Сулібурська та ін. (2014) провели дослідження впливу L-аргініну (3 × 9 г/день протягом 6 місяців) на пацієнтів з ожирінням. Добавки значно поліпшили чутливість до інсуліну та підвищили рівень цинку, який часто знижений у людей з ожирінням [47]. Богданський та ін. (2012) оцінювали вплив прийому L-аргініну (3 × 9 г/день) протягом 3 місяців на деякі параметри у пацієнтів з вісцеральним ожирінням. Прийом добавок спричинив значне зниження рівня IP (HOMA-IR) та рівня інсуліну [46]. Лукотті та ін. (2009) дослідили пацієнтів без цукрового діабету після аортокоронарного шунтування. Пацієнти отримували L-аргінін (6,4 г/день) або плацебо протягом 6 місяців. L-аргінін поліпшував ендотеліальну функцію. Обидва ці дослідження показують, що порушення транспорту L-аргініну негативно корелює з IP та гіперінсулінемією і може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань, що є поширеним ускладненням діабету [24].

Таблиця 2. Ефекти аргініну на вуглеводний обмін [29]

Дослідження, рік	Тривалість експерименту	Доза L-аргініну, що тестується	Кількість суб'єктів у групі	Результат
Піатті та ін. (2001) [44]	3 місяці (1 місяць втручання)	3 × 3 г/день	12–40	L-аргінін нормалізує рівень цГМФ, поліпшує утилізацію глюкози та систолічний артеріальний тиск; лікування зменшує IP у пацієнтів з ЦД 2-го типу
Лукотті та ін. (2009) [45]	6 місяців	6,4 г/день	32	L-аргінін регулює ендотеліальну дисфункцію, поліпшує чутливість до інсуліну та зменшує запалення
Богданський та ін. (2012) [46]	3 місяці	3 × 9 г/день	20	L-аргінін знижує рівень інсуліну та поліпшує чутливість до інсуліну
Сулібурська та ін. (2014) [47]	6 місяців	3 × 9 г/день	44	L-аргінін впливає на концентрацію цинку в сироватці крові у пацієнтів з ожирінням; спостерігалася позитивна кореляція між зміною рівня цинку та поліпшенням чутливості до інсуліну
Монті та ін. (2013) [48]	6 тижнів (2 тижні втручання)	6,6 г/день	7–8/15	L-аргінін поліпшує чутливість тканин до інсуліну; він посилює ендотеліальну функцію у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози та метаболічним синдромом

Особливо важливим питанням є ефект та безпека тривалого застосування L-аргініну та наслідки після припинення його прийому. Найдовше дослідження застосування L-аргініну та його відкладених ефектів було проведено Монті та ін. (2012 та 2018). У дослідженні оцінювали здатність тривалої терапії L-аргініном запобігати розвитку або відтерміновувати маніфестацію ЦД 2-го типу. Пацієнти приймали L-аргінін (6,4 г/день) або плацебо протягом 18 місяців. Спостереження було продовжено ще на 12 місяців. Протягом перших 18 місяців прийому L-аргініну кумулятивна захворюваність на діабет не зменшилася, але кумулятивна ймовірність досягнення нормальної толерантності до глюкози збільшилася. Після подальших 12 місяців спостереження (без лікування L-аргініном) ці параметри все ще були ліпшими, ніж у групі плацебо [49]. Кілька років потому Монті та ін. (2018) досліджували, чи зберігається тривалий (понад 9 років) ефект терапії L-аргініном щодо захворюваності на ЦД, секреції та чутливості до інсуліну, оксидативного стресу й ендотеліальної функції. Через 9 років кумулятивна захворюваність на діабет становила 40,6 % для тих, хто раніше приймав L-аргінін, та 75,4 % для тих, хто раніше приймав плацебо. Підвищені рівні при прийомі добавок L-аргініну, які зберігалися після 9 років, включали поліпшення секреції інсуліну, чутливості до інсуліну або маркерів оксидативного стресу [24].

Усі дослідження послідовно показали, що L-аргінін підвищує чутливість до інсуліну та проявляє добре доведений антиоксидантний ефект [24].

Тріпаті та ін. (2012) оцінювали вплив L-аргініну на рівень ліпідів та холестерину в сироватці крові у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Введення L-аргініну поліпшило ліпідний профіль у пацієнтів як після гострого інфаркту міокарда, так і у здорових. У цьому дослідженні не повідомлялося про жодні побічні ефекти [24].

Численні клінічні дослідження підтвердили зниження артеріального тиску та агрегації тромбоцитів у пацієнтів з діабетом, яким вводили L-аргінін внутрішньовенно [25, 50]. Крім того, було показано, що внутрішньовенне введення L-аргініну пацієнтам з ожирінням та ЦД 2-го типу стимулює реактивність до інсуліну, відновлюючи інсулінозалежну вазодилатацію [25].

У 2006 році Лукотті та ін. оцінювали вплив тривалої терапії L-аргініном 8,3 г/день у поєднанні з фізичними тренуваннями протягом 21 дня. Таке додавання L-аргініну, окрім поліпшення ендотеліальної функції, зменшення оксидативного стресу та вивільнення адипокінів, покращило рівень глюкози натще та нормалізувало рівень глюкози після прийому їжі [45].

У 2013 році Черні та його колеги продемонстрували, що інфузія L-аргініну усунула гіперглікемію у жінок з ЦД 1-го типу, що свідчить про важливість NO як фундаментального регулятора статевозалежних судинних реакцій на гіперглікемію [25, 51].

Отже, загальна картина послідовна: L-аргінін підвищує чутливість тканин до інсуліну, поліпшує ендотеліальну функцію та ліпідний профіль, причому ефект особливо виражений при дозах, близьких до 8–9 г/добу (Лукотті, 8,3 г/день — зниження маси тіла, поліпшення глікемічного контролю та ендотеліальної функції). Навіть значно вищі дози (до 30 г/день) виявилися безпечними, з мінімальними побічними ефектами (переважно діарея). Довгострокове спостереження (Монті та ін., понад 9 років) показало стійке зниження кумулятивної захворюваності на діабет у групі L-аргініну (40,6 проти 75,4 % у групі плацебо) [45, 48, 52].

Численні клінічні дослідження підтвердили зниження артеріального тиску та агрегації тромбоцитів у пацієнтів з діабетом, які отримували внутрішньовенне введення L-аргініну [25]. Внутрішньовенне введення L-аргініну пацієнтам з ожирінням та ЦД 2-го типу підвищує чутливість до інсуліну, сприяючи відновленню інсулінозалежної вазодилатації [25].

Практичний висновок. Саме внутрішньовенний шлях дає змогу одномоментно створити концентрацію L-аргініну, достатню для відновлення інсулінозалежної вазодилатації. 8,4 г в 100 мл — це точна, стандартизована форма для досягнення такої дози без необхідності ділити пероральний прийом на кілька болюсів протягом дня.

Використання L-аргініну поліпшує коронарний кровотік, що сприяє його кардіопротекторній дії [22]. NO відіграє вирішальну роль у регулюванні різних серцево-судинних механізмів, включаючи структуру судин, тонус та взаємодію між клітинами в кровоносних судинах [22]. Дослідження підкреслюють вазодилататорну дію NO, його важливість у захисті від ішемічно-реперфузійного пошкодження [22, 53].

Кардіопротекторний вплив L-аргініну добре задокументований *in vivo* [22]. У дослідженні Carrier et al. вперше використовували L-аргінін як добавку до кардіоплегії під час кардіохірургічних втручань [22, 54]. У іншому дослідженні додавання 7,5 г L-аргініну призвело до зниження рівня тропоніну Т [55]. Раніше та ж група випробувала нижчу дозу L-аргініну 1 г, яка виявилася безпечною.

Однак слід зазначити, що L-аргінін має багато біологічних дій, не пов'язаних з NO [56]. L-аргінін відіграє важливу роль у регуляції як внутрішньо-, так і позаклітинного pH, а також у зменшенні перекисного окиснення ліпідів та виведенні супероксидного аніона. Висока концентрація L-аргініну може знизити в'язкість крові, пригнічуючи зв'язування макромолекул з поверхнею еритроцитів через вивільнення інсуліну [57]. Автори припустили, що це зниження в'язкості крові може пояснити поліпшений кровотік після введення L-аргініну, що спостерігалося в попередніх дослідженнях [58]. L-аргінін регулює артеріальний тиск, безпосередньо пригнічуючи ангіотензинперетворюючий фермент [56]. Він впливає на фібриноліз завдяки цьому пригніченню та зниженню синтезу тромбоксану B2, збільшенню утворення плазміну та фібриногенолізу [59].

Отже, результати досліджень показують, що високі дози L-аргініну можуть стабілізувати артеріальний тиск, пом'якшувати окиснення та регулювати ендотеліальну дисфункцію, зменшувати ожиріння, мають позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін. Найбільша ефективність L-аргініну продемонстрована саме в діапазоні доз від 6 до 12 г на добу. На сьогодні на ринку

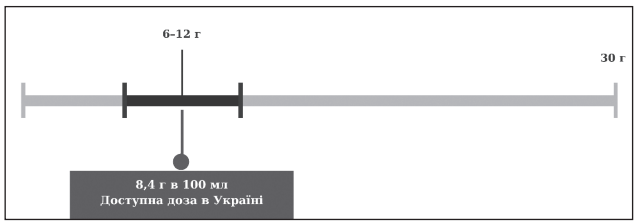


Рисунок 1. Місце дози 8,4 г в 100 мл у діапазоні доказових та безпечних доз L-аргініну (3–30 г/добу)

України представлений L-аргінін в дозі 8,4 г в 100 мл для внутрішньовенного введення (рис. 1). За результатами досліджень, використання L-аргініну саме в дозі 8,4 г у хворих з ЦД та КРМс як додаткової терапії має найбільшу доказову базу та продемонструвало свій позитивний вплив на перебіг захворювання та механізми розвитку за відсутності значущих небажаних побічних ефектів.

Чому це важливо для клінічної практики? У пацієнтів із ЦД ендотеліальна дисфункція зумовлена не стільки дефіцитом L-аргініну в плазмі, скільки зниженням його функціональної доступності для eNOS. Це пов'язано з поєднанням трьох взаємопов'язаних механізмів: підвищенням активності аргінази, яка конкурує з eNOS за L-аргінін; порушенням транспорту L-аргініну всередину ендотеліальної клітини навіть за нормальної концентрації амінокислоти в плазмі; накопиченням асиметричного диметиларгініну (ADMA) — ендогенного конкурентного інгібітора eNOS [24, 60, 61]. За таких умов пероральний L-аргінін, значна частина якого метаболізується ще на рівні кишечника та печінки, не завжди забезпечує достатнє підвищення його системної концентрації [24]. Натомість внутрішньовенне введення високої дози L-аргініну (8,4 г у 100 мл) оминає кишковий і пресистемний метаболізм та створює передумови для часткового подолання конкурентних обмежень з боку аргінази й ADMA.

Висновки

ЕД є одним із ключових механізмів прогресування кардіоренальних ускладнень при ЦД. Застосування екзогенного L-аргініну має патогенетично обгрунтований терапевтичний потенціал. Клінічно доцільним є застосування високих доз у діапазоні від 6 до 12 г/добу, які забезпечують достатню доступність субстрату для синтезу NO та відповідають дозовому діапазону, ефективність якого продемонстровано в клінічних дослідженнях. Внутрішньовенна форма 8,4 г в 100 мл забезпечує саме ту дозу, що доходить до мішені, без втрат при кишковому пасажі.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Фактори ризику та тригери розвитку кардіоваскулярних, нефрологічних захворювань та їх ускладнень: алгоритми діагностики, прогнозування і менеджменту лікування» кафедри внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування Дніпровського державного медичного університету (номер держреєстрації 0126U003327).

Внесок авторів. Курята О.В. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Гречаник М.М. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. Cardiovasc Diabetol. 2023;22:195. https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x.

2. Grigoriou K, Karakasis P, Nasoufidou A, Stachteas P, Klisic A, Karagiannidis E, et al. SGLT2 Inhibitors in the Management of Cardio-Renal-Metabolic Syndrome: A New Therapeutic Era. Medicina (Lithuania). 2025;61:1903. https://doi.org/10.3390/medicina61111903.

3. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;148:1636-64. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186.

4. Pohlman N, Patel PN, Essien UR, Tang JJ, Joseph JJ. Novel Cardiometabolic Medications in the Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Era. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2025;110:2105-22. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf295.

5. Koufakis T, Vlahakos D, Vlachopoulos C, Kallistratos E, Kotsa K, Liberopoulos EN, et al. Definition, Classification, Diagnosis, and Management of an Emerging Threat: Cardio-Renal-Metabolic Syndrome. Am J Cardiovasc Drugs. 2026 Jan;26(1):11-19. doi: 10.1007/s40256-025-00761-w. Epub 2025 Aug 26. PMID: 40858968.

6. Young JB, Eknoyan G. Cardiorenal Syndrome: An Evolutionary Appraisal. Circ Heart Fail. 2024 Jun;17(6):e011510. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011510. Epub 2024 May 17. PMID: 38757274.

7. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. The Lancet. 2025;406:2461-82. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01853-7.

8. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. Curr Probl Cardiol. 2024;49:102344. https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2023.102344.

9. Siam NH, Snigdha NN, Tabasumma N, Parvin I. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. Rev Cardiovasc Med. 2024;25:436. https://doi.org/10.31083/j.rcm2512436.

10. Martínez-Montoro JI, Aparicio-Sánchez JJ, Pimentel B, Juárez-Campo M, Alamillo ML, Fernández-García JC. Screening, prevalence, and burden of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes managed by endocrinologists: A nationwide cross-sectional study. Diabetes Res Clin Pract. 2025;226:112326. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112326.

11. Zhang R, Mamza JB, Morris T, Godfrey G, Asselbergs FW, Denaxas S, et al. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: a population-based study in 473,399 individuals. BMC Med. 2022;20:63. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02234-2.

12. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. Eur J Prev Cardiol. 2022;29:1352-60. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab034.

13. Eckel RH, Bornfeldt KE, Goldberg IJ. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose. Cell Metab. 2021;33:1519-45. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.001.

14. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65:1925-66. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.

15. Chong K, Chang JKJ, Chuang LM. Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2024;40:212-20. https://doi.org/10.1002/kjm2.12800.

16. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1359255. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255.

17. Singh A, Shadangi S, Gupta PKr, Rana S. Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. Compr Physiol. 2025;15:e70003. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cph4.70003.

18. Grechanyk M, Grechanyk N, Kuryata A. Lipid metabolism, endothelial function, parameters of elastic properties and inflammation in patients with coronary heart disease combined with hepatic steatosis depending from body mass index. Atherosclerosis. 2018;275:e148. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.438.

19. Młynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, Krawiranda K, Kustosik N, Lisińska W, et al. Endothelial Dysfunction as the Common Pathway Linking Obesity, Hypertension and Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2025;26:10096. https://doi.org/10.3390/ijms262010096.

20. Bryan NS. Nitric oxide deficiency is a primary driver of hypertension. Biochem Pharmacol. 2022;206:115325. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115325.

21. Bonafede RJ, Calvo JP, María J, Fausti V, Puebla S, Gambarte AJ, et al. Nitric oxide: A new possible biomarker in heart failure? Relationship with pulmonary hypertension secondary to left heart failure Nitric oxide: A new possible biomarker in heart failure? Palabras Clave. 2017 May-Jun;29(3):120-126. doi: 10.1016/j.arteri.2016.12.002.

22. Mohammadi Z, Ravankhah M, Ahmadi M, Keshavarzian O, Azari I, Abdollahi M, et al. L-arginine impact on inflammatory and cardiac markers in patients undergoing coronary artery bypass graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord. 2024;24:641. https://doi.org/10.1186/s12872-024-04318-8.

23. Kim ME, Lee JS. Advances in the Regulation of Inflammatory Mediators in Nitric Oxide Synthase: Implications for Disease Modulation and Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2025;26:1204. https://doi.org/10.3390/ijms26031204.

24. Szlas A, Kurek JM, Krejpcio Z. The Potential of L-Arginine in Prevention and Treatment of Disturbed Carbohydrate and Lipid Metabolism — A Review. Nutrients. 2022;14:961. https://doi.org/10.3390/nu14050961.

25. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. Cardiovasc Diabetol. 2023;22:89. https://doi.org/10.1186/s12933-023-01827-2.

26. Tykhomyrov AA, Nedzvetsky VS, Zabida AA, Ağca CA, Kuryata OV. l-Arginine treatment improves angiogenic response and reduces matrix metalloproteinase activity in chronic heart failure patients with coronary artery disease. PharmaNutrition. 2018;6:137-46. https://doi.org/10.1016/j.phanu.2018.06.005.

27. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: Impact on nitric oxide metabolism. Br J Clin Pharmacol. 2008;65:51-9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x.

28. Scherpinski LA, König J, Maas R. Role of Transport Proteins for the Renal Handling of L-Arginine and Related Derivatives. Int J Mol Sci. 2025;26:7899. https://doi.org/10.3390/ijms26167899.

29. Ren Y, Li Z, Li W, Fan X, Han F, Huang Y, et al. Arginase: Biological and Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Its Complications. Oxid Med Cell Longev. 2022 Oct 26;2022:2419412. https://doi.org/10.1155/2022/2419412.

30. Farahani A, Farahani A, Kashfi K, Ghasemi A. Inducible nitric oxide synthase (iNOS): More than an inducible enzyme? Rethinking the classification of NOS isoforms. Pharmacol Res. 2025;216:107781. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107781.

31. Piatek K, Feuerstein A, Zach V, Rozados da Conceicao C, Beblo A, Belyavskiy E, et al. Nitric oxide metabolites: associations with cardiovascular biomarkers and clinical parameters in patients with HFpEF. ESC Heart Fail. 2022;9:3961-72. https://doi.org/10.1002/ehf2.14116.

32. Son WH, Jeong WM, Park IY, Ha MS. Enhancing Inflammatory Factors, Nitric Oxide, and Arterial Stiffness Through Aquatic Walking for Amelioration and Disease Prevention: Targeting in Obese Elderly Women. Mediators Inflamm. 2024 Dec 23:2024:5520987. https://doi.org/10.1155/MI/5520987.

33. Shen R, Zhang Y. Relationship between amino acid metabolism and inflammation in coronary heart disease (Review). Int J Mol Med. 2025;56:120. https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5561.

34. Heuser SK, Li J, Pudewell S, LoBue A, Li Z, Cortese-Krott MM. Biochemistry, pharmacology, and in vivo function of arginases. Pharmacol Rev. 2025;77:100015. https://doi.org/10.1124/pharmrev.124.001271.

35. Kashyap SR, Lara A, Zhang R, Park YM, DeFronzo RA. Insulin Reduces Plasma Arginase Activity in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2008;31:134-9. https://doi.org/10.2337/dc07-1198.

36. Hwang HJ, Kim N, Herman AB, Gorospe M, Lee JS. Factors and Pathways Modulating Endothelial Cell Senescence in Vascular Aging. Int J Mol Sci. 2022;23:10135. https://doi.org/10.3390/ijms231710135.

37. Kurhaluk N. The Effectiveness of L-arginine in Clinical Conditions Associated with Hypoxia. Int J Mol Sci. 2023;24:8205. https://doi.org/10.3390/ijms24098205.

38. Fung TS, Ryu KW, Thompson CB. Arginine: at the crossroads of nitrogen metabolism. EMBO Journal. 2025;44:1275-93. https://doi.org/10.1038/s44318-025-00379-3.

39. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, Wilborn CD, Wu G. Safety and effectiveness of Arginine in adults. Journal of Nutrition. 2016;146:2587S-2593S. https://doi.org/10.3945/jn.116.234740.

40. Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, Kiraly L, Martindale RG. Parenteral or enteral arginine supplementation safety and efficacy. Journal of Nutrition. 2016;146:2594S-2600S. https://doi.org/10.3945/jn.115.228544.

41. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic

Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46:S140-57. https://doi.org/10.2337/dc23-S009.

42. Settergren M, Böhm F, Malmström RE, Channon KM, Pernow J. L-Arginine and tetrahydrobiopterin protects against ischemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. Atherosclerosis. 2009;204:73-8. https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2008.08.034.

43. Niu F, Yu Y, Li Z, Ren Y, Li Z, Ye Q, et al. Arginase: An emerging and promising therapeutic target for cancer treatment. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2022;149:112840. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112840.

44. Piatti P, Monti LD, Valsecchi G, Magni F, Setola E, Marchesi F, et al. Long-Term Oral l-Arginine Administration Improves Peripheral and Hepatic Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2001;24:875-80. https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.875.

45. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291:906-12. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00002.2006.

46. Bogdanski P, Suliburska J, Grabanska K, Musialik K, Cieslewicz A, et al. Effect of 3-month L-arginine supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor activity in patients with visceral obesity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Jun;16(6):816-23. PMID: 22913215.

47. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Changes in mineral status are associated with improvements in insulin sensitivity in obese patients following l-arginine supplementation. Eur J Nutr. 2014;53:387-93. https://doi.org/10.1007/s00394-013-0533-7.

48. Monti LD, Casiraghi MC, Setola E, Galluccio E, Pagani MA, Quaglia L, et al. L-Arginine enriched biscuits improve endothelial function and glucose metabolism: A pilot study in healthy subjects and a cross-over study in subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. Metabolism. 2013;62:255-64. https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2012.08.004.

49. Maarsingh H, Leusink J, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Arginase strongly impairs neuronal nitric oxide-mediated airway smooth muscle relaxation in allergic asthma. Respir Res. 2006;7:6. https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-6.

50. Abukhodair AW, Abukhudair W, Alqarni MS. The Effects of L-Arginine in Hypertensive Patients: A Literature Review. Cureus. 2021 Dec 17;13(12):e20485. https://doi.org/10.7759/cureus.20485.

51. Cherney DZI, Scholey JW, Sochett EB. Sex differences in renal responses to hyperglycemia, L-arginine, and L-NMMA in humans with uncomplicated type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:1290-6. https://doi.org/10.2337/dc12-1305.

52. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med. 1995 Nov 9;333(19):1237-41. doi: 10.1056/NEJM199511093331901. PMID: 7565999.

53. Pernow J, Uriuda Y, Wang QD, Li XS, Nordlander R, Rydeén L. The protective effect of L-arginine on myocardial injury and endothelial function following ischaemia and reperfusion in the pig. Eur Heart J. 1994 Dec;15(12):1712-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060456. PMID: 7698143.

54. Carrier M, Pellerin M, Pagé PL, Searle NR, Martineau R, Caron C, et al. Can l-arginine improve myocardial protection during cardioplegic arrest? Results of a phase I pilot study. Ann Thorac Surg. 1998;66:108-12. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00321-X.

55. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Bouchard D, Pagé P, Searle N, et al. Cardioplegic arrest with l-arginine improves myocardial protection: results of a prospective randomized clinical trial. Ann Thorac Surg. 2002;73:837-41. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03414-2.

56. Cziráki A, Lenkey Z, Sulyok E, Szokodi I, Koller A. L-Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine Pathway and the Coronary Circulation: Translation of Basic Science Results to Clinical Practice. Front Pharmacol. 2020;11:569914. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569914.

57. Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. J Am Heart Assoc. 2015;4:e001833. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001833.

58. Quyyumi AA. Does acute improvement of endothelial dysfunction in coronary artery disease improve myocardial ischemia? A double-blind comparison of parenteral D- and L-arginine. J Am Coll Cardiol. 1998;32:904-11. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00323-4.

59. Ungvari Z, Sun D, Huang A, Kaley G, Koller A. Role of endothelial [Ca2+]i in activation of eNOS in pressurized arterioles by agonists and wall shear stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Aug;281(2):H606-12. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.2.H606. PMID: 11454563.

60. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation. 1998 Nov 3;98(18):1842-7. doi: 10.1161/01.cir.98.18.1842. PMID: 9799202.

61. Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Apr;20(4):1040-6. doi: 10.1161/01.atv.20.4.1040. PMID: 10764670.

Отримано/Received 02.08.2026
Рецензовано/Revised 18.09.2026
Прийнято до друку/Accepted 20.09.2026

Information about authors

O.V. Kuryata, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine 2 and Evaluation of the Functioning, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gt1@dmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-7642-0077

M.M. Grechanyk, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine 2 and Evaluation of the Functioning, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: plomami105@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2191-3194

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 article was prepared with budget funding from the Ministry of Education and Science of Ukraine as part of the research project "Risk factors and triggers for the development of cardiovascular and nephrological diseases and their complications: algorithms for diagnosis, prognosis, and treatment management" conducted at the Department of Internal Medicine 2 and Functional Assessment of Dnipro State Medical University (state registration number 0126U003327).

Authors' contribution. O.V. Kuriata — concept and design, manuscript writing, editing; M.M. Grechanyk — literature analysis, manuscript writing, editing.

O.V. Kuriata, M.M. Grechanyk
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Prospects for correcting endothelial dysfunction with high doses of L-arginine in the prevention of cardiorenal complications: a focus on diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** The current concept of cardiorenal metabolic syndrome involves the search for a single therapeutic target of intervention, specifically the functional state of the endothelium. Special attention is given to patients with diabetes mellitus (DM), who face the highest risks. The aim of the study was to analyze the literature data regarding endothelial function in type 2 DM and the role of high doses of L-arginine as a potential therapeutic requirement. ***Materials and methods.*** A literature search was conducted in the following databases: MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, and Google Scholar, encompassing studies published up to June 2026. The search was performed using the keywords: "L-arginine", "cardiorenal metabolic syndrome", "diabetes mellitus", "efficacy", "safety". ***Results.*** Endothelial dysfunction (ED) is a well-known risk factor for the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as diabetic nephropathy. Evaluating high doses of L-arginine as the sole endogenous substrate for ED correction represents a promising direction. Complex bioregulatory mechanisms (cofactor deficiency, decreased expression of NO synthase (NOS), or an excess of endogenous NOS inhibitors) necessitate discussion regarding the most effective doses of L-arginine in patients with diabetes mellitus and cardiorenal metabolic syndrome. Study results demonstrate significant improvements in ED, insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance, a reduction in inflammation, and a positive effect on lipid metabolism. ***Conclusions.*** ED is one of the key mechanisms driving the progression of cardiorenal complications in DM. The use of exogenous L-arginine possesses pathogenetically sound therapeutic potential, with high-dose therapy in the range of 6 to 12 g/day being clinically expedient — providing adequate substrate supply for the NO synthesis and matching the dosage range demonstrated as effective in clinical trials.

Keywords: L-arginine; cardiorenal metabolic syndrome; diabetes mellitus; comorbidity; coronary heart disease; efficacy; safety; review

ТІВОРТІН® ФОРТЕ

ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ ВИСОКОДОЗОВАНИЙ L-АРГІНІН
ДЛЯ КЛІНІЧНО ЕФЕКТИВНОЇ NO-ТЕРАПІЇ

- Єдиний субстрат для синтезу NO[1]
- Долає обмеження аргінази та ADMA[2]
- Форма, що оминає кишковий і пресистемний метаболізм[3]
- 8,4 г – у центрі доведеного діапазону ефективних доз[4]
- Покращує функцію ендотелію та метаболічні показники[5]



8,4 Г В 100 МЛ





СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:
100 МЛ 1 Р/Д ДО 10 ДНІВ

В/в краплинно зі швидкістю **5 кр/хв** протягом **перших 10-15 хвилин,** потім швидкість введення можна збільшити до **15 кр/хв**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

ТІВОРТІН ФОРТЕ. Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл містить 84 мг аргініну гідрохлориду; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний або злегка жовтувато-коричневий розчин. Теоретична осмолярність – 797 мосмоль/л. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ B05X B01. **Показання.** Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтесь до інструкції з медичного застосування препарату. РП МОЗ України UA/20591/01/01, № 1557 від 09.09.2024. Термін дії реєстраційного посвідчення з 09.09.2024 по 09.09.2029. Інформація призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

[1] https://doi.org/10.3390/ijms26167899
[2] https://doi.org/10.1155/2022/2419412; https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.10.003
[3] https://doi.org/10.3390/nu14050961
[4] https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.875; https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.004; https://doi.org/10.1152/ajpendo.00002.2006
[5] https://doi.org/10.1186/s12933-023-01827-2; https://doi.org/10.3390/nu14050961

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

СЕЛЕФІКС

СЕЛЕН ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ



- Селен сприяє нормальному функціонуванню щитоподібної залози
- Селен сприяє нормальній роботі імунної системи
- Селен сприяє захисту клітин від оксидативного стресу

Дріжджі, збагачені селеном (Saccharomyces cerevisiae) – 50 мг, що відповідає 100 мкг селену

В якості дієтичної добавки до раціону як додаткове джерело селену.

Дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу після споживання їжі, запиваючи достатньою кількістю води.

100 мкг селену • 1 капсула 1 раз на добу

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.
Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Термін споживання узгоджується з лікарем.

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

Паньків В.І.
ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна

Вплив фізіологічної дози селену на функціональний стан щитоподібної залози та маркери автоімунітету у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом

Резюме. ***Актуальність.*** *Автоімунний тиреоїдит (АІТ) залишається одним із найпоширеніших автоімунних захворювань щитоподібної залози та однією з основних причин розвитку первинного гіпотиреозу. Поряд із генетичною схильністю та впливом факторів довкілля дедалі більше уваги приділяється забезпеченості організму мікронутрієнтами, необхідними для нормального функціонування щитоподібної залози. Особливий інтерес становить селен — мікроелемент, який входить до складу низки селенопротеїнів, залучених до метаболізму тиреоїдних гормонів, антиоксидантного захисту та підтримання окисно-відновного балансу в тиреоцитах.* ***Матеріали та методи.*** *У проспективному відкритому рандомізованому дослідженні оцінювали вплив застосування 100 мкг селену на добу протягом 6 місяців у жінок з АІТ в еутиреоїдному стані та з субклінічним гіпотиреозом.* ***Результати.*** *На тлі застосування селену встановлено статистично значуще зниження рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази, а серед пацієнток із субклінічним гіпотиреозом — також позитивну динаміку рівня тиреотропного гормону. Небажаних явищ протягом періоду спостереження не зареєстровано.* ***Висновки.*** *Отримані результати дозволяють розглядати забезпечення селеном як один із потенційних компонентів комплексного підходу до ведення окремих пацієнтів з АІТ. Водночас підкреслено необхідність персоніфікованого підходу та подальших контрольованих досліджень.*

Ключові слова: *автоімунний тиреоїдит; щитоподібна залоза; селен; антитіла до тиреоїдної пероксидази; субклінічний гіпотиреоз; тиреотропний гормон*

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є хронічним автоімунним захворюванням, при якому втрата імунологічної толерантності до антигенів щитоподібної залози супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією її паренхіми та утворенням антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) й тиреоглобуліну. За даними, наведеними у вихідній роботі, частота АІТ становить близько 10 % серед жінок та 2 % серед дорослих чоловіків [1]. У частини пацієнтів захворювання з часом може призводити до зниження функціонального резерву щитоподібної залози та розвитку гіпотиреозу.

Патогенез АІТ є багатофакторним. Значення мають генетична схильність, фактори навколишнього середовища, інфекції, особливості надходження йоду, а також стан забезпечення організму іншими мікронутрієнтами [2, 3]. На особливу увагу заслуговують йод і селен, оскільки обидва безпосередньо пов'язані з фізіологією щитоподібної залози.

Водночас принцип «чим більше — тим краще» для мікронутрієнтів неприйнятний. Як дефіцит, так і надлишкове надходження йоду можуть несприятливо впливати на функціональний стан щитоподібної залози. Тому сучасний підхід передбачає підтримання фізіологічного забезпечення мікроелементами та оцінку індивідуального клінічного контексту [4, 5].

Біологічне обґрунтування ролі селену. Щитоподібна залоза вирізняється високою концентрацією селену. Біологічні ефекти селену реалізуються переважно через селенопротеїни. У тканині щитоподібної залози представлені, зокрема, глутатіонпероксидази, дейодинази та селенопротеїн Р [6–8].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», Кловський узвіз, 13-а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua; тел.: +380 (67) 792-62-47
For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Klovsky descent, 13-a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47
Full list of author information is available at the end of the article.

Селенозалежні дейодинази беруть участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів. Іншим важливим напрямом є антиоксидантний захист тиреоцита. Синтез тиреоїдних гормонів фізіологічно пов'язаний з утворенням перекису водню (H_2O_2), а глутатіонпероксидази беруть участь у його нейтралізації та підтриманні окисно-відновного балансу в клітинах щитоподібної залози.

Клінічний інтерес до селену при АІТ значною мірою пов'язаний із можливістю впливу на маркери тиреоїдної автоімунності. Результати досліджень у цій сфері не є повністю однорідними: у низці робіт додаткове застосування селену супроводжувалося зниженням титру АТ-ТПО, тоді як в інших дослідженнях вираженої динаміки антитіл не спостерігали. В окремих роботах на тлі прийому селену реєстрували також зміни тиреотропного гормону (ТТГ) [6, 8–13].

Мета дослідження: вивчити вплив фізіологічної дози селену на перебіг автоімунного тиреоїдиту, функціональний стан щитоподібної залози та динаміку маркерів тиреоїдного автоімунітету.

Матеріали та методи

У проспективне відкрите рандомізоване дослідження були включені 66 пацієнток жіночої статі з АІТ віком від 21 до 52 років: 46 осіб із підвищеним титром АТ-ТПО без порушення функціонального стану щитоподібної залози та 20 пацієнток із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ 4,2–10,0 мМО/л) і підвищеним титром АТ-ТПО.

Після отримання інформованої згоди пацієнтки за допомогою відкритої блокової рандомізації були розподілені на дві групи. До основної групи увійшли 33 пацієнтки (23 з підвищеним титром АТ-ТПО та 10 із субклінічним гіпотиреозом), до контрольної — також 33 пацієнтки з аналогічним розподілом. Тривалість спостереження становила 6 місяців.

Пацієнтки основної групи отримували Селефікс: одна капсула містила 50 мг збагачених селеном дріжджів Saccharomyces cerevisiae, що відповідало 100 мкг селену. Препарат призначали по одній капсулі 1 раз на добу після їди протягом шести місяців. Пацієнтки контрольної групи перебували під динамічним наглядом.

На початку дослідження та кожні 3 місяці оцінювали ТТГ, вільний Т4, вільний Т3, АТ-ТПО, антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), а також ультразвукову картину щитоподібної залози. Лабораторні дослідження виконували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на платформі COBAS 6000 із використанням тест-систем Roche Diagnostics. УЗД проводили апаратом Hitachi EUB-405 plus із лінійним датчиком 7,5 МГц.

Статистичний аналіз проводили з використанням Excel (Microsoft Office, США) та Statistica 7.0 (Statsoft, США). Результати вважали статистично значущими при $p \le 0,05$. Усі включені пацієнтки завершили дослідження. Протокол дослідження схвалено комітетом з етики ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України» (протокол № 3-2026 від 2 березня 2026 р.).

Результати

На початковому етапі дослідження за показниками ТТГ, вТ4, вТ3, АТ-ТПО, АТ-ТГ та об'ємом щитоподібної залози за даними УЗД статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалося ($p > 0,05$).

Пацієнтки з АІТ в еутиреоїдному стані

Після 6 місяців застосування селену в пацієнток з АІТ в еутиреоїдному стані рівень АТ-ТПО знизився з 173,80 ± 6,82 до 138,43 ± 8,39 МО/мл ($p = 0,03$). Через

Таблиця 1. Показники через 6 місяців у пацієнток з АІТ в еутиреоїдному стані (M ± m, n = 23 у кожній групі)

Показник	Основна група	Контрольна група	p
ТТГ, мкМО/мл	3,43 ± 0,26	3,61 ± 0,16	0,14
вТ4, нг/мл	1,14 ± 0,06	1,09 ± 0,04	0,48
вТ3, пг/мл	2,61 ± 0,11	2,73 ± 0,06	0,72
АТ-ТПО, МО/мл	138,43 ± 8,39	194,32 ± 9,38	0,04
АТ-ТГ, МО/мл	417,43 ± 21,39	463,32 ± 23,56	0,39
Тиреоглобулін, нг/мл	68,48 ± 4,46	71,32 ± 5,37	0,46

Таблиця 2. Показники через 6 місяців у пацієнток з АІТ та субклінічним гіпотиреозом (M ± m, n = 10 у кожній групі)

Показник	Основна група	Контрольна група	p
ТТГ, мкМО/мл	3,89 ± 0,26	5,01 ± 0,38	0,04
вТ4, нг/мл	1,07 ± 0,03	1,05 ± 0,03	0,34
вТ3, пг/мл	2,58 ± 0,14	2,61 ± 0,09	0,82
АТ-ТПО, МО/мл	193,81 ± 15,09	297,28 ± 18,07	0,03
АТ-ТГ, МО/мл	497,15 ± 24,58	583,42 ± 31,86	0,29
Тиреоглобулін, нг/мл	71,37 ± 5,06	74,71 ± 5,79	0,52

6 місяців рівень АТ-ТПО становив 138,43 ± 8,39 МО/мл в основній групі проти 194,32 ± 9,38 МО/мл у контрольній групі (p = 0,04).

Пацієнтки з АІТ та субклінічним гіпотиреозом

У групі пацієнток із субклінічним гіпотиреозом через 6 місяців рівень ТТГ становив 3,89 ± 0,26 мкМО/мл в основній групі проти 5,01 ± 0,38 мкМО/мл у контрольній (p = 0,04). Рівень АТ-ТПО становив відповідно 193,81 ± 15,09 та 297,28 ± 18,07 МО/мл (p = 0,03).

Наприкінці спостереження у всіх 10 пацієнток із субклінічним гіпотиреозом, які отримували Селефікс, визначався еутиреоїдний стан (ТТГ < 4,2 мкМО/мл). У контрольній групі субклінічний гіпотиреоз зберігався у 8 із 10 (80 %) пацієнток.

Протягом шести місяців не було виявлено статистично значущих змін ехогенності паренхіми або об'єму щитоподібної залози. У процесі дослідження небажані явища не були відзначені.

Обговорення

Отримані результати свідчать про позитивну динаміку маркерів тиреоїдної автоімунності на тлі застосування фізіологічної дози селену. У пацієнток з АІТ в еутиреоїдному стані шестимісячне застосування 100 мкг селену на добу супроводжувалося статистично значущим зниженням АТ-ТПО.

На окремий розгляд заслуговують результати в невеликій підгрупі пацієнток із субклінічним гіпотиреозом. Через шість місяців рівень ТТГ був статистично значуще нижчим у групі селену порівняно з контролем, а всі 10 пацієнток основної групи досягли визначеного в дослідженні еутиреоїдного стану. З огляду на невеликий розмір цієї підгрупи результат потребує обережної інтерпретації та підтвердження в більших контрольованих дослідженнях.

Результати узгоджуються з частиною опублікованих досліджень, у яких застосування селену асоціювалося зі зниженням титрів тиреоїдних автоантитіл або змінами ТТГ [8–13, 17, 21]. Водночас літературні дані залишаються неоднорідними, що може бути пов'язано з вихідним селеновим статусом, дозою та формою селену, тривалістю застосування, функціональним станом щитоподібної залози та дизайном досліджень.

Важливо, що зниження титру АТ-ТПО є лабораторною динамікою і не повинно автоматично трактуватися як самостійна клінічна кінцева точка. Отримані дані не дають підстав розглядати селен як заміну стандартній терапії гіпотиреозу, але підтримують подальше вивчення забезпечення селеном як потенційно модифікованого фактора у комплексному веденні окремих пацієнтів з АІТ.

Обмеження дослідження. Основними обмеженнями дослідження є невеликий обсяг вибірки, особливо підгрупи пацієнток із субклінічним гіпотиреозом, відсутність оцінки комплаєнтності щодо прийому селену, визначення концентрації селену в сироватці крові та плацебо-контролю. Тому результати потребують підтвердження у більших подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Висновки

1. Застосування 100 мкг селену на добу протягом 6 місяців у пацієнток з автоімунним тиреоїдитом в еутиреоїдному стані супроводжувалося статистично значущим зниженням рівня АТ-ТПО.

2. У пацієнток з АІТ та субклінічним гіпотиреозом на тлі застосування селену встановлено статистично значущі міжгрупові відмінності рівнів ТТГ та АТ-ТПО через 6 місяців.

3. Наприкінці спостереження всі 10 пацієнток із субклінічним гіпотиреозом в основній групі мали ТТГ < 4,2 мкМО/мл, тоді як у 80 % пацієнток контрольної групи субклінічний гіпотиреоз зберігався.

4. Протягом шестимісячного періоду спостереження статистично значущих змін об'єму та ехогенності щитоподібної залози не виявлено; небажаних явищ не зареєстровано.

5. Отримані результати підтримують доцільність подальшого вивчення фізіологічних доз селену як компонента персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів з АІТ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Vargas-Uricoechea H, Castellanos-Pinedo A, Urrego-Noguera K, et al. A Scoping Review on the Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis and the Possible Associated Factors. Med Sci (Basel). 2025;13(2):43. doi: 10.3390/medsci13020043.

2. Vargas-Uricoechea H, Castellanos-Pinedo A, Meza-Cabrera IA, et al. Iodine Intake from Universal Salt Iodization Programs and Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review. Diseases. 2025;13(6):166. doi: 10.3390/diseases13060166.

3. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. Pol Arch Intern Med. 2022;132(3):16222. doi: 10.20452/pamw.16222.

4. Dillon CF, Weisman MH, Leung AM, et al. Autoimmune Thyroid Disease in the United States: Population Prevalence, Diagnosis Rates, and Trends. J Endocr Soc. 2025;9(10):bvaf120. doi: 10.1210/jendso/bvaf120.

5. Teti C, Panciroli M, Nazzari E, et al. Iodoprophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. Immunol Res. 2021;69(2):129-138. doi: 10.1007/s12026-021-09192-6.

6. Tian X, Li N, Su R, Dai C, Zhang R. Selenium Supplementation May Decrease Thyroid Peroxidase Antibody Titer via Reducing Oxidative Stress in Euthyroid Patients with Autoimmune Thyroiditis. Int J Endocrinol. 2020;2020:9210572. doi: 10.1155/2020/9210572.

7. Zhang H, Yang Y, Liu S, Yang Y, Liu Z. Clinical efficacy of selenium supplementation in patients with Hashimoto thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2025;104(35):e44043. doi: 10.1097/MD.0000000000044043.

8. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016;26(12):1681-1692. doi: 10.1089/thy.2016.0256.

9. Wang LF, Sun RX, Li CF, Wang XH. The effects of selenium supplementation on antibody titres in patients with Hashimoto's thyroiditis. Endokrynol Pol. 2021;72(6):666-667. doi: 10.5603/EP.a2021.0074.

10. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. Eur Thyroid J. 2014;3(1):25-31. doi: 10.1159/000356040.

11. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. Biol Trace Elem Res. 2008;123(1-3):1-7. doi: 10.1007/s12011-008-8117-8.

12. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2007;17(7):609-612. doi: 10.1089/thy.2007.0040.

13. Minnetti M, Sada V, Feola T, et al. Selenium Supplementation in Pregnant Women with Autoimmune Thyroiditis: A Practical Approach. Nutrients. 2022;14(11):2234. doi: 10.3390/nu14112234.

14. Karimi F, Omrani GR. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2019;42:481-487. doi: 10.1007/s40618-018-0944-7.

15. Tian J, Guo F, Rao HH, et al. Autoimmune thyroiditis and comorbid autoimmune diseases: global research landscape and future directions. Front Immunol. 2026;17:1746955. doi: 10.3389/fimmu.2026.1746955.

16. Kara E, Aycan Z. Serum selenium levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional case-control study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2026;39(6):567-572. doi: 10.1515/jpem-2025-0677.

17. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the SERENA study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Endocrine. 2019;66(3):542-550. doi: 10.1007/s12020-019-01958-1.

18. Cahoon EK, Grimm E, Mabuchi K, et al. Prevalence of Thyroid Nodules in Residents of Ukraine Exposed as Children or Adolescents to Iodine-131 from the Chornobyl Accident. Thyroid. 2024;34(7):890-898. doi: 10.1089/thy.2023.0654.

19. Kryczyk-Kozioł J, Prochownik E, Dobrowolska-Iwanek J, et al. Iodine and Selenium Status in Relation to Thyroid and Immune Functions. Nutrients. 2025;17(12):1952. doi: 10.3390/nu17121952.

20. Potorac A, Munteanu O, Baros A, Stoica EE, Cirstoiu MM. Autoimmune thyroiditis in pregnancy: epidemiology, clinical impact, and contemporary management challenges. J Med Life. 2026;19(6):426-432. doi: 10.25122/jml-2026-0019.

21. Hu Y, Feng W, Chen H, et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. Clin Transl Sci. 2021;14(4):1390-1402. doi: 10.1111/cts.12993.

Отримано/Received 17.08.2026
Рецензовано/Revised 30.09.2026
Прийнято до друку/Accepted 10.10.2026

Information about author
Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47; https://orcid.org/0000-0002-9205-9530

Conflicts of interests. Not declared.

V.I. Pankiv
Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine

Influence of a physiological dose of selenium on thyroid function and markers of autoimmunity in patients with autoimmune thyroiditis

Abstract. ***Background.*** Autoimmune thyroiditis (AIT) remains one of the most common autoimmune thyroid diseases and one of the leading causes of primary hypothyroidism. In addition to genetic predisposition and influence of environmental factors, increasing attention is being paid to the body's supply with micronutrients essential for normal thyroid function. Of particular interest is selenium, an essential trace element that is a component of various selenoproteins involved in thyroid hormone metabolism, antioxidant defense, and the maintenance of redox balance within thyrocytes. ***Materials and methods.*** A prospective, open-label, randomized study evaluated the effect of 100 μg of selenium daily for 6 months in women with AIT who were either euthyroid or had subclinical hypothyroidism. ***Results.*** Selenium supplementation resulted in a statistically significant decrease in thyroid peroxidase antibody levels; among patients with subclinical hypothyroidism, a favorable trend of thyroid-stimulating hormone levels was also observed. No adverse events were recorded during the observation period. ***Conclusions.*** These findings suggest that selenium supplementation may be considered a potential component of a comprehensive management strategy for selected patients with AIT, while highlighting the need for an individualized approach and further controlled studies.

Keywords: autoimmune thyroiditis; selenium; thyroid peroxidase antibodies; subclinical hypothyroidism; thyroid-stimulating hormone

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.441-008.64:616.34-008:615.331 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1775*

V.H. Mishchuk, H.V. Kozinchuk, R.V. Kutsyk, O.Z. Vengrovych, U.P. Shalamai, T.I. Salyzhyn
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Effects of probiotics on selected regulatory mechanisms and thyroid function in patients with hypothyroidism and bowel dysfunction

Abstract. ***Background.*** *Hypothyroidism-related bowel dysfunction may persist despite levothyroxine therapy. Gut-thyroid interactions involving alterations in the intestinal microbiota, visceral hypersensitivity, and neurohumoral regulation may contribute to these manifestations. This study evaluated the effects of 30-day probiotic supplementation on the thyroid hormone profile, bowel function, intestinal microbiota, visceral sensitivity, cortisol, and vasoactive intestinal peptide (VIP) levels in patients with hypothyroidism and constipation or diarrhea.* ***Materials and methods.*** *Eighty-one patients were studied. Of 53 patients with constipation, 28 received Bifidobacterium longum 35624® plus levothyroxine and 25 received levothyroxine alone. Of 28 patients with diarrhea, 14 received a probiotic formulation containing Saccharomyces boulardii plus levothyroxine and 14 received levothyroxine alone. Thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), VIP, cortisol, visceral sensitivity index (VSI), and intestinal microbiota were assessed.* ***Results.*** *In patients with constipation, B.longum 35624® reduced TSH from 5.79 ± 0.16 to 4.84 ± 0.10 μIU/mL and increased T3 from 1.57 ± 0.08 to 1.96 ± 0.06 nmol/L ($p < 0.05$). Bowel movement frequency increased from 2.2 ± 0.2 to 3.9 ± 0.2/week, and 71.4 % of patients no longer required regular laxatives. Colonic Bifidobacterium and Lactobacillus counts increased significantly, whereas Bacteroides, Klebsiella, S.aureus, Candida spp., and lactose-negative E.coli decreased. VSI decreased from 59.9 ± 1.6 to 54.1 ± 1.6, cortisol from 328.1 ± 5.9 to 287.3 ± 7.2 nmol/L, while VIP increased from 46.28 ± 1.47 to 53.32 ± 1.40 pg/mL ($p < 0.05$). In patients with diarrhea, the probiotic formulation reduced TSH from 4.94 ± 0.18 to 4.46 ± 0.13 μIU/mL and increased T4 from 1.38 ± 0.09 to 1.73 ± 0.11 ng/dL ($p < 0.05$). Loose stool frequency decreased from 3.6 ± 0.3 to 1.5 ± 0.2/day; bloating resolved in 92.9 % and excessive gas in 71.4 % of patients. Small-intestinal Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, and Enterococcus counts decreased significantly. VSI decreased from 62.9 ± 1.9 to 55.0 ± 1.7 and VIP from 151.3 ± 32.2 to 87.6 ± 4.1 pg/mL, whereas cortisol showed a nonsignificant downward trend.* ***Conclusions.*** *Adding probiotics to levothyroxine therapy was associated with favorable changes in thyroid parameters and bowel symptoms, modulation of the intestinal microbiota, and reduced visceral hypersensitivity. VIP responses differed according to the predominant type of bowel dysfunction.*

Keywords: *hypothyroidism; gut microbiota; constipation; diarrhea; vasoactive intestinal peptide; visceral hypersensitivity; thyroid hormones*

Introduction

Hypothyroidism is a common pathological condition characterized by reduced thyroid gland function, particularly insufficient secretion of thyroid hormones such as thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) [1]. However, the disease often presents with nonspecific symptoms, including weight gain, increased sensitivity to cold, altered bowel habits, predominantly constipation, dry skin, and other manifestations. Therefore, according to the authors cited above, hypothyroidism is often regarded primarily as a biochemical condition. If left untreated, it may lead to a range of complications, including heart failure, myxedema coma, and marked functional disturbances of both the small and large intestine.

The prevalence of thyroid hypofunction has been increasing, reaching an average of 13.9 % in some countries, with a prevalence of 19.4 % among women and 6.3 % among men [2]. The prevalence of hypothyroidism has also increased by approximately 35 %, mainly due to non-iatrogenic forms

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Козінчук Галина Василівна, асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини та реабілітації, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua; тел.: +38 (097) 860-95-89
For correspondence: Halyna Kozinchuk, Assistant Professor, Department of General Practice-Family Medicine and Rehabilitation, Ivano Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua; phone: +38 (097) 860-95-89
Full list of authors' information is available at the end of the article.

of the disease [3]. Hypothyroidism appears to be particularly prevalent among populations in Eastern and Southern Europe [4]. An increase has been observed in both primary hypothyroidism, which is characterized by serum thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations above the reference range accompanied by decreased free T4 levels, and subclinical hypothyroidism, in which TSH concentrations are elevated, typically within the range of 5–10 mIU/L, while free T4 remains within the reference range [5, 6].

Constipation remains one of the most common gastrointestinal manifestations of hypothyroidism [7] and may be associated with irritable bowel syndrome, colonic pseudo-obstruction, and, in severe cases, megacolon. Nevertheless, large-scale studies investigating the relationship between thyroid hypofunction and constipation remain limited. C. Li et al. [8] reported that thyroid hormone resistance and reduced thyroid hormone levels are closely associated with constipation independently of other conventional risk factors. Therefore, thyroid function should be regularly assessed in such patients. Moreover, constipation may persist in a substantial proportion of patients even after euthyroidism has been achieved with thyroid hormone replacement therapy. Based on an analysis of data from participants in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), the authors demonstrated a nonlinear association between T4 levels and constipation, as well as an association with thyroid hormone resistance, indicating the need for further investigation of the underlying mechanisms. Proposed pathogenetic mechanisms include thickening of the colonic wall due to infiltration of the submucosal layer, abnormal intestinal motility, reduced intraluminal pressure, bowel wall ischemia, and alterations in the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiota [9, 10]. These observations are also supported by experimental studies showing that animals with hypothyroidism exhibit a reduced daily fecal output, colonic dilatation, and a decreased frequency of rhythmic colonic contractions [11].

In recent years, increasing attention has also been paid to alterations in neuroendocrine signaling and their contribution to visceral hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders [12]. In addition, intestinal dysbiosis, particularly in primary hypothyroidism, has been associated with a reduced abundance of short-chain fatty acid-producing bacteria, which may impair intestinal barrier integrity, as demonstrated in experimental animal models. The gut microbiota may also mediate bidirectional communication between the thyroid gland and the intestine [13]. Indeed, intestinal microorganisms can influence thyroid function through a complex regulatory network referred to as the gut-thyroid axis [14, 15]. Several mechanisms may be involved, including modulation of micronutrient absorption, particularly iodine, selenium, and iron; regulation of immune responses; production of microbial metabolites, including short-chain fatty acids; and modulation of iodothyronine metabolism and storage. The gut microbiota may also play an important role in the development and progression of organ-specific thyroid autoimmunity [16]. Furthermore, patients with hypothyroidism have been reported to exhibit significantly increased abundances of *Bacteroides*, *Escherichia*, *Faecalibacterium*, and *Prevotella* [17].

In this context, the use of probiotics in patients with hypothyroidism and their potential effects on the clinical and biochemical characteristics of the disease are of considerable scientific and practical interest. Recent studies by J. Zawadzka et al. [18], Q. Shu et al. [19], and T. Jiang et al. [20] have reported inconsistent effects of regular prebiotic and probiotic supplementation on the clinical manifestations and biochemical parameters of hypothyroidism. These discrepancies are likely related, at least in part, to heterogeneity in the probiotic and synbiotic strains, formulations, and doses investigated. In the first of these studies, following eight weeks of supplementation with preparations containing predominantly *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains, meta-analysis demonstrated only a small, clinically and statistically nonsignificant reduction in TSH levels, with no significant effect on free T3 concentrations, although constipation-related outcomes improved.

Similarly, the meta-analysis by Q. Shu et al. [19] showed that probiotic and/or prebiotic supplementation did not significantly affect thyroid hormone levels, although a modest reduction in TSH receptor antibody concentrations was observed. The authors emphasized that the available studies involved relatively small patient samples and considerable variability in probiotic dosing. These limitations highlight the need for further investigation of microbiota-targeted interventions in thyroid disorders. At the same time, T. Jiang et al. [20] suggested that the intestinal microbiota is an important regulator of thyroid homeostasis through its effects on immune regulation, nutrient absorption, and thyroid hormone metabolism. Dysbiosis-induced disruption of the gut-thyroid axis may therefore contribute substantially to the development and progression of hypothyroidism, particularly when it is associated with autoimmune thyroid disease, such as Hashimoto's thyroiditis. Accordingly, modulation of the intestinal microbiota using prebiotics, probiotics, and synbiotics may represent a promising adjunctive strategy for improving the clinical course of hypothyroidism. However, the effects of microbiota-targeted interventions on extrathyroidal manifestations of the disease, particularly gastrointestinal dysfunction, require further investigation.

The purpose of the study was to evaluate the effects of a 30-day course of probiotic supplementation with either *Bifidobacterium longum* 35624® or a combination of *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Saccharomyces boulardii*, administered as part of combination therapy, on the thyroid hormone profile (primary outcomes), as well as on bowel habits, the quantitative composition of selected intestinal microbiota taxa, visceral sensitivity, serum vasoactive intestinal peptide (VIP) levels as a marker of intestinal motility regulation, and cortisol levels (secondary outcomes).

Materials and methods

The study included 81 patients with a confirmed diagnosis of hypothyroidism, of whom 53 presented with constipation and 28 with diarrhea and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Patients with hypothyroidism and constipation were divided into two subgroups. Twenty-eight patients received, in addition to thyroid hormone replacement therapy with levothyroxine, the dose of which was

individually selected by an endocrinologist, a probiotic containing *Bifidobacterium longum* 35624® at a dose of 1×10^9 colony-forming units (CFU) per capsule, administered once daily for 30 days. The remaining 25 patients received thyroid hormone replacement therapy alone. Patients with hypothyroidism and diarrhea (n = 28) were likewise divided into two subgroups of 14 patients each. One subgroup received, in addition to the replacement therapy described above, a combined probiotic preparation containing a mixture of *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, and *Lactobacillus rhamnosus* at a total concentration of at least 5×10^9 CFU per capsule, together with 125 mg of *Saccharomyces boulardii*. The preparation was administered at a dose of one capsule once daily for 30 days. The other subgroup (n = 14) received levothyroxine replacement therapy alone.

The inclusion criteria were a confirmed diagnosis of primary hypothyroidism based on clinical findings and assessment of the thyroid hormone profile, including thyroid-stimulating hormone (TSH), T3, and T4 levels, and treatment with a stable dose of levothyroxine for at least 6 months before enrollment. The dose of levothyroxine remained unchanged throughout the 30-day observation period.

The exclusion criteria were concomitant diabetes mellitus; disorders of the central or peripheral nervous system that could affect intestinal intestinal motility and transit; organic diseases of the anorectal region that could independently cause defecation disorders; and the use of systemic antimicrobial agents within 12 months before enrollment.

These criteria were applied to minimize the potential effects of concomitant diseases and pharmacological factors on intestinal motility, bowel habits, and the results of culture-based assessment of the intestinal microbiota.

The study was conducted in accordance with the bioethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human participants and was approved by the Bioethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 20 dated December 13, 2020). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Among the patients with hypothyroidism, 66.7 % were aged 40–50 years and 33.3 % were aged 50–60 years. Women accounted for 79.0 % of the study population and men for 21.0 %.

The diagnosis of hypothyroidism was confirmed by measurement of serum TSH and the thyroid hormone profile, including T3, T4, antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin, as well as thyroid ultrasonography. Serum TSH and T3 concentrations were determined using an immunochemiluminescence assay, whereas T4 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Before and after the course of probiotic therapy, all patients included in the study underwent bacteriological examination of colonic contents and, in patients with diarrhea, small-intestinal contents. Colonic samples were obtained using a large-bore probe, whereas samples representing the small intestine were obtained from distal duodenal secretions. Bacteriological examination was performed in accordance with Order No. 500 of the Ministry of Health of Ukraine, as amended on December 28, 2002, "On Approval of Model Regulations for the Bacteriological Service of the Ministry of Health of Ukraine", and the State Sanitary Rules No. 995-200 of the Ministry of Health of Ukraine, "Rules for the Organization and Safety of Microbiological Laboratories". Microbiological analyses were conducted at the Department of Microbiology of Ivano-Frankivsk National Medical University.

Bacteria of the genus *Bifidobacterium* were cultured using Bifidum medium (Farmaktyv LLC). *Lactobacillus* spp. were cultured on Lactobacagar medium from the same manufacturer and on A.A. Lantzner medium. Anaerobic bacteria of the genera *Bacteroides*, *Peptococcus*, and *Peptostreptococcus* were cultured on blood agar and Zeissler medium. Isolation and identification of obligate anaerobic bacteria were performed according to methods developed at the Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. *Staphylococci* were cultured on Chistovich milk-yolk medium, whereas yeast-like fungi of the genus *Candida* were cultured on solid Sabouraud medium. *Enterobacteria*, including the genera *Escherichia*, *Klebsiella*, and *Pantoea*, were cultured on Endo, Levine, and Ploskirev differential diagnostic media.

Obligate anaerobic bacteria were incubated in a stationary anaerobic chamber using a CO_2 inductor T-125 (ASSAB, Sweden) for 5–7 days, whereas other microorganisms were incubated at 37 °C for 1–2 days. After incubation, morphologically similar colonies were counted and used to obtain pure cultures of individual taxa. Microorganisms were identified according to their morphological, staining, cultural, and biochemical characteristics in accordance with the recommendations of Bergey's Manual (2001) and the Manual of Clinical Microbiology (2003).

The number of microorganisms of each species per gram of the examined material was calculated using the formula: $K = E / (Vn)$, where K is the number of bacteria, E is the total number of colonies of the corresponding species obtained across the dilutions examined, V is the volume of suspension inoculated onto the Petri dish, and n is the dilution factor.

The visceral sensitivity index (VSI) was used to assess gastrointestinal-specific anxiety associated with the consequences of intestinal symptoms [21]. Serum VIP concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using the Human VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) ELISA Kit (Elabscience, USA) and expressed in pg/mL. Serum cortisol concentrations were determined using Sunbeam kits (USA) by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Statistical analysis was performed using Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc., license No. AGFR205F-354521FA-5) and the statistical functions available in Microsoft Excel. Quantitative variables were expressed as the arithmetic mean (M) and standard error of the mean (± m). The reliability of relative values was assessed by calculating their corresponding errors, while differences between the comparison groups were evaluated using Student's t-test.

Results

In patients with hypothyroidism and constipation, serum TSH levels decreased from 5.79 ± 0.16 to 4.84 ± 0.10 μIU/mL one month after a course of *Bifidobacterium longum* 35624® ($p < 0.05$). In contrast, among patients receiving standard therapy alone, TSH levels showed only a nonsignificant

downward trend, from 5.72 ± 0.13 to 5.37 ± 0.22 μIU/mL ($p > 0.05$). In patients with hypothyroidism and diarrhea, treatment with the combined probiotic preparation containing *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Saccharomyces boulardii* also resulted in a significant reduction in TSH levels, from 4.94 ± 0.18 to 4.46 ± 0.13 μIU/mL, whereas no significant changes were observed in patients receiving standard therapy alone.

With regard to T3 dynamics, patients with hypothyroidism and constipation who received combination therapy demonstrated an increase in T3 levels from 1.57 ± 0.08 to 1.96 ± 0.06 nmol/L ($p < 0.05$), whereas only a tendency toward an increase was observed in those receiving standard treatment alone, from 1.87 ± 0.09 to 2.03 ± 0.18 nmol/L. In patients with hypothyroidism and constipation, T4 levels increased from 1.18 ± 0.12 to 1.44 ± 0.12 ng/dL, although the difference did not reach statistical significance. In contrast, in patients with hypothyroidism and diarrhea, T4 levels increased significantly following treatment with the combined probiotic preparation containing *S.boulardii*, from 1.38 ± 0.09 to 1.73 ± 0.11 ng/dL ($p < 0.05$). No significant changes in T4 levels were observed in the constipation or diarrhea groups receiving standard levothyroxine replacement therapy alone. Thus, the addition of probiotics to standard therapy was associated with a reduction in TSH levels, an increase in T3 levels, and, to a lesser extent, an increase in T4 levels, particularly when the probiotic formulation contained *Saccharomyces boulardii*.

The addition of probiotics to standard therapy was also associated with improvement in bowel movement frequency. In patients with hypothyroidism and constipation treated with *Bifidobacterium longum* 35624®, the frequency of bowel movements increased from 2.2 ± 0.2 to 3.9 ± 0.2 episodes per week ($p < 0.05$). In patients receiving standard therapy alone, the increase was less pronounced, from 2.5 ± 0.3 to 3.3 ± 0.4 episodes per week. The sensation of incomplete bowel evacuation resolved in 60.7 % of patients receiving *B.longum* 35624®, with its prevalence decreasing from 89.3 to 28.6 %, whereas in the standard-therapy group it resolved in 24.0 % of patients, with the prevalence decreasing from 92.0 to 68.0 %. Excessive straining during defecation decreased in 60.7 % of patients in the probiotic group compared with only 24.0 % in the control group. In addition, after a course of *B.longum* 35624® administered together with standard therapy, 71.4 % of patients no longer required regular laxative use, compared with 20.0 % of those receiving standard therapy alone.

In patients with hypothyroidism and diarrhea, treatment with the probiotic combination containing *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Saccharomyces boulardii* was associated with a reduction in the frequency of loose stools from 3.6 ± 0.3 to 1.5 ± 0.2 episodes per day ($p < 0.05$). In contrast, no statistically significant change in loose stool frequency was observed among patients receiving standard therapy alone, with rates of 3.6 ± 0.3 episodes per day before treatment and 3.1 ± 0.2 episodes per day after treatment. The 30-day course of the combined probiotic also resulted in resolution of abdominal bloating in 92.9 % of patients, compared with 28.6 % of those receiving standard therapy alone. Excessive gas passage resolved in 71.4 % of patients receiving the combined probiotic plus standard therapy and in 42.9 % of patients receiving standard therapy alone.

The addition of probiotics to combination therapy in both patients with hypothyroidism and constipation and those with hypothyroidism and diarrhea was accompanied by changes in the quantitative composition of selected intestinal microbiota taxa. In particular, in patients with hypothyroidism and constipation, supplementation with a probiotic containing *Bifidobacterium longum* 35624® was associated with increased counts of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, as well as changes in the abundance of other selected components of the colonic microbiota (Table 1).

As shown in Table 1, patients in group 1 demonstrated a significant increase in the counts of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and a significant decrease in the counts of *Bac-*

Table 1. Changes in the quantitative composition of selected colonic microbiota taxa in patients with hypothyroidism and constipation, log CFU/g

Parameter	Group 1 (n = 28)		Group 2 (n = 25)	
	Before treatment	After 30 days	Before treatment	After 30 days
Bifidobacterium	4.51 ± 0.12	4.96 ± 0.11*	4.81 ± 0.16	4.87 ± 0.22
Lactobacillus	5.58 ± 0.11	5.92 ± 0.11*	5.34 ± 0.19	5.72 ± 0.17
Peptostreptococcus	4.90 ± 0.11	4.58 ± 0.12	5.15 ± 0.15	5.27 ± 0.18
Clostridium	4.68 ± 0.12	4.40 ± 0.12	4.78 ± 0.10	5.58 ± 0.13*
Bacteroides	5.98 ± 0.13	5.56 ± 0.12*	6.50 ± 0.17	6.15 ± 0.16
Klebsiella	5.25 ± 0.14	4.67 ± 0.15*	5.07 ± 0.15	5.14 ± 0.18
E.coli	6.23 ± 0.15	5.86 ± 0.14*	6.51 ± 0.19	6.04 ± 0.18*
Staphylococcus aureus	2.58 ± 0.11	2.14 ± 0.10*	2.98 ± 0.16	2.86 ± 0.18
Candida spp.	3.06 ± 0.15	2.50 ± 0.13*	3.25 ± 0.16	4.05 ± 0.14**
Lactose-negative *E.coli*	2.52 ± 0.14	2.01 ± 0.08*	3.41 ± 0.20	3.74 ± 0.16

Notes: group 1 comprised patients who received Bifidobacterium longum 35624® in addition to levothyroxine replacement therapy; group 2 comprised patients who received levothyroxine replacement therapy alone; * — differences were statistically significant compared with baseline values, p < 0.05; ** — differences were statistically significant compared with baseline values, p < 0.01.

teroides, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., and lactose-negative *E.coli* ($p < 0.05$). *Clostridium* counts showed a tendency to decrease, whereas in group 2 they significantly increased from 4.78 ± 0.10 to 5.58 ± 0.13 log CFU/g ($p < 0.05$). *E.coli* counts decreased in both groups. At the same time, patients receiving levothyroxine replacement therapy alone demonstrated a significant increase in *Candida* spp. counts from 3.25 ± 0.16 to 4.05 ± 0.14 log CFU/g ($p < 0.01$).

Changes in the quantitative composition of selected colonic microbiota taxa in patients with hypothyroidism and constipation were accompanied by a reduction in visceral hypersensitivity. The VSI decreased from 59.9 ± 1.6 to 54.1 ± 1.6 points ($p < 0.05$). At the same time, serum cortisol levels decreased from 328.1 ± 5.9 to 287.3 ± 7.2 nmol/L. No statistically significant changes in these parameters were observed in group 2: VSI values were 62.1 ± 1.9 points at baseline and 56.9 ± 1.8 points after 30 days, while cortisol levels were 339.0 ± 10.3 and 326.3 ± 8.1 nmol/L, respectively.

A 30-day course of *Bifidobacterium longum* 35624® in patients with hypothyroidism and constipation was also associated with a significant increase in serum VIP, one of the regulators of intestinal motility, from 46.28 ± 1.47 to 53.32 ± 1.40 pg/mL ($p < 0.05$). In contrast, among patients in group 2 receiving levothyroxine replacement therapy alone, the level of this neurointestinal peptide did not change significantly, amounting to 47.93 ± 10.48 pg/mL at baseline and 48.10 ± 1.69 pg/mL after 30 days ($p > 0.05$).

In patients with hypothyroidism and diarrhea, a course of probiotic treatment containing a combination of *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Saccharomyces boulardii* was associated not only with a reduction in the clinical manifestations of diarrhea but also with changes in the quantitative composition of selected microbiota taxa in the proximal small intestine (Table 2).

As shown in Table 2, after 30 days of treatment with the combined probiotic, patients in group 1 demonstrated a significant decrease in the counts of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, and *Enterococcus* ($p < 0.05$), whereas *Clostridium* counts did not change significantly. In group 2, *Bifidobacterium* counts were 6.61 ± 0.25 CFU/g at baseline and 6.73 ± 0.18 CFU/g after 30 days, while *Lactobacillus* counts were 7.12 ± 0.18 and 7.89 ± 0.21 CFU/g, respectively. At the same time, this group demonstrated a significant increase in *Bacteroides* counts from 5.44 ± 0.14 to 5.96 ± 0.13 CFU/g and in *Enterococcus* counts from 5.52 ± 0.22 to 6.70 ± 0.12 CFU/g ($p < 0.05$). *Clostridium* counts did not change significantly in either group 1 or group 2.

In patients with hypothyroidism and diarrhea, the observed changes in the quantitative composition of the proximal small-intestinal microbiota were accompanied by a significant reduction in visceral hypersensitivity, as indicated by a decrease in the VSI from 62.9 ± 1.9 to 55.0 ± 1.7 points ($p < 0.05$). In contrast, VSI values in group 2 remained virtually unchanged, from 64.1 ± 5.0 points at baseline to 64.0 ± 1.25 points after 30 days.

Serum cortisol levels in patients with hypothyroidism and diarrhea showed a tendency to decrease during combination therapy that included the probiotic preparation, from 296.0 ± 8.4 to 274.3 ± 7.8 nmol/L. A similar trend was observed in group 2, with cortisol levels decreasing from 294.2 ± 10.1 to 277.0 ± 9.6 nmol/L; however, these changes did not reach statistical significance in either group.

Serum VIP concentrations in group 1 decreased from 151.3 ± 32.2 to 87.6 ± 4.1 pg/mL, whereas in patients receiving levothyroxine replacement therapy alone, VIP levels showed no substantial change, decreasing from 123.3 ± 8.1 to 110.0 ± 9.4 pg/mL.

Discussion

Despite the widespread use of levothyroxine replacement therapy, a substantial proportion of patients with hypothyroidism continue to experience persistent symptoms and manifestations of metabolic dysregulation even after biochemical euthyroidism has been achieved. This has generated considerable interest in non-hormonal factors, particularly alterations in the gut microbiota and their potential modulation by probiotics [20]. Gut dysbiosis may contribute to the development and progression of hypothyroidism through several mechanisms, including immune dysregulation, increased permeability of the small- and large-intestinal barriers, chronic low-grade inflammation, and impaired absorption of nutrients, macroelements, and trace elements. In addition, according to the above-mentioned authors, microbial metabolites, including short-chain fatty acids and secondary bile acids, are increasingly regarded as potential modulators of thyroid hormone metabolism. Consequently, microbiota-targeted interventions, including probiotics,

Table 2. Changes in the quantitative composition of selected microbiota taxa in the proximal small intestine in patients with hypothyroidism and diarrhea, CFU/g

Parameter	Group 1 (n = 14)		Group 2 (n = 14)	
	Before treatment	After 30 days	Before treatment	After 30 days
Bifidobacterium	7.33 ± 0.09	6.73 ± 0.08*	6.61 ± 0.25	6.73 ± 0.18
Lactobacillus	7.65 ± 0.20	6.99 ± 0.18*	7.12 ± 0.18	7.89 ± 0.21
Bacteroides	6.06 ± 0.13	5.53 ± 0.11*	5.44 ± 0.14	5.96 ± 0.13*
Enterococcus	5.88 ± 0.13	5.48 ± 0.12*	5.52 ± 0.22	6.70 ± 0.12*
Clostridium	2.96 ± 0.18	2.57 ± 0.16	3.18 ± 0.22	3.02 ± 0.14

Notes: group 1 comprised patients who received a combined probiotic preparation containing Bifidobacterium longum, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus, and Saccharomyces boulardii in addition to levothyroxine replacement therapy; group 2 comprised patients who received levothyroxine replacement therapy alone; * — differences were statistically significant compared with baseline values, p < 0.05.

are increasingly being considered as approaches that may improve the regulation of thyroid hormone homeostasis and reduce antibody levels against specific thyroid components [19], which provided the rationale for the present study.

In our study, TSH levels decreased by 0.95 μIU/mL ($p < 0.05$) following administration of a probiotic containing *Bifidobacterium longum* 35624® in patients with hypothyroidism and constipation and by 0.48 μIU/mL in patients with hypothyroidism and diarrhea. In addition, T3 concentrations increased by 0.39 nmol/L and T4 concentrations by 0.35 ng/dL following administration of the combined probiotic preparation containing *Saccharomyces boulardii*. These findings are, to some extent, consistent with the results reported by M. Karimi et al. [22]. At the same time, K. Zawadzka et al. [18], after analyzing data from several randomized clinical trials, reported a statistically nonsignificant reduction in TSH levels following supplementation with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, without significant changes in T4 levels. This is generally consistent with our findings. Importantly, those studies also demonstrated a marked reduction in constipation-related symptoms, which is supported by our results. The favorable changes observed in *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* levels, together with a reduction in selected members of the phylum *Firmicutes* in the colonic microbiota after treatment with *Bifidobacterium longum* 35624® in patients with hypothyroidism and constipation, may contribute to improved regulation of thyroid function and the observed increase in T3 levels [23].

Furthermore, improvement in the composition of the small- and large-intestinal microbiota may contribute to modulation of visceral sensitivity and reduction of abdominal pain [24]. According to J. Pujo et al. [25], reduced microbial diversity or abundance together with increased visceral sensitivity may also contribute to other gastrointestinal symptoms, including abdominal bloating and pain. In this context, our findings demonstrating a reduction in visceral hypersensitivity in patients with hypothyroidism accompanied by either constipation or diarrhea are consistent with the results reported by N. Deng et al. [26].

The decrease in serum cortisol levels observed during probiotic therapy may reflect a modulatory effect of modulation of the gut microbiota pathogenetic mechanisms on the interaction between the thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes. Disturbances in the TSH-cortisol relationship have been reported even in subclinical hypothyroidism, particularly at TSH thresholds of ≤ 4.0, ≤ 3.5, ≤ 3.0, and ≤ 2.5 μIU/mL, but not at ≤ 2.0 μIU/mL [27]. Another important function of the gut microbiota is its involvement in the regulation, formation, and development of the enteric nervous system, which plays a key role in the control of intestinal function, particularly gastrointestinal motility [28].

According to the cited authors, VIP contributes to maintenance of the intestinal epithelial barrier, exerts potent anti-inflammatory effects, and promotes tolerance to excessive intestinal bacterial loads. Therefore, the increase in VIP levels observed in patients with hypothyroidism and constipation following treatment with *Bifidobacterium longum* 35624® and, conversely, the decrease in VIP levels in patients with hypothyroidism and diarrhea after administration of the combination of *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Saccharomyces boulardii*, together with favorable changes in the quantitative and qualitative composition of the small- and large-intestinal microbiota, may indicate an improvement in the neurohumoral regulation of intestinal motor function. The important role of VIP in microbiota-neural regulation of gastrointestinal motility may therefore may represent one of the mechanisms underlying the beneficial effects of probiotics on functional bowel disorders in patients with hypothyroidism.

Conclusions

A course of probiotic supplementation administered alongside levothyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism accompanied by constipation or diarrhea was associated with favorable changes in the thyroid hormone profile, as evidenced by a reduction in TSH levels, an increase in triiodothyronine concentrations in patients with constipation, and an increase in thyroxine concentrations in patients with diarrhea.

The addition of probiotics was associated with improved bowel function. In patients with constipation, this was reflected by an increased frequency of bowel movements and a reduction in constipation-related symptoms, whereas in patients with diarrhea, it was associated with a decreased frequency of loose stools, abdominal bloating, and excessive gas production. These clinical improvements were accompanied by favorable changes in the quantitative composition of selected representatives of the colonic and small-intestinal microbiota.

The addition of probiotics to combination therapy in patients with hypothyroidism accompanied by constipation or diarrhea was associated with reduced visceral hypersensitivity and improved neurohumoral regulation of intestinal motility, as reflected by favorable changes in vasoactive intestinal peptide levels. A decrease in cortisol levels was also observed, with a more pronounced effect in patients with constipation.

The findings of the present study warrant further investigation into the role of the gut microbiota in thyroid hormone conversion during probiotic therapy.

References

1. Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, types, causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism. Cureus. 2023;15(9). doi: 10.7759/cureus.46241.

2. Kocełak P, Mossakowska M, Puzianowska-Kuźnicka M, et al. Prevalence and risk factors of untreated thyroid dysfunctions in the older Caucasian adults: results of PolSenior 2 survey. PLoS One. 2022;17(8). doi: 10.1371/journal.pone.0272045.

3. Giorda CB, Carnà P, Romeo F, Costa G, Tartaglino B, Gnavi 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.

4. 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.

5. Christian N, Rhodes MA, Adams CS, Bragg S. Thyroid and parathyroid conditions: hypothyroidism. FP Essent. 2022;514:18-23.

6. Bereda G. Definition, causes, pathophysiology, and management of hypothyroidism. Mathews J Pharm Sci. 2023;7(1):14. doi: 10.30654/MJPS.10014.

7. 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.

8. Li C, Wu R, Xie D. Association between indices of thyroid hormone resistance and constipation prevalence in the US population: NHANES 2007-2010. J Clin Gastroenterol. 2025;59(9):889-900. doi: 10.1097/MCG.0000000000002107.

9. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic megacolon: background, pathophysiology, management challenges and solutions. Clin Exp Gastroenterol. 2020;13:203-210. doi: 10.2147/CEG.S200760.

10. 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). doi: 10.7759/cureus.50799.

11. Goto S, Billmire DF, Grosfeld JL. Hypothyroidism impairs colonic motility and function: an experimental study in the rat. Eur J Pediatr Surg. 1992;2(1):16-21. doi: 10.1055/s-2008-1063392.

12. 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/fendo.2024.1395743.

13. Su X, Zhao Y, Li Y, Ma S, Wang Z. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. Clin Sci (Lond). 2020;134(12):1521-1535. doi: 10.1042/CS20200475.

14. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czapla N, Markowska M, et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. J Clin Med. 2021;10(16):3609. doi: 10.3390/jcm10163609.

15. Bronikowski K, Nagrodzka A, Starczewski Ł. The gut-thyroid axis: emerging insights into the role of intestinal microbiota in thyroid physiology and disease. J Educ Health Sport. 2026;89:69812. doi: 10.12775/JEHS.2026.89.69801.

16. Parveen N, Chittawar S, Khandelwal D. Gut-thyroid axis and emerging role of probiotics in thyroid disorders. Thyroid Res Pract. 2025;21(1):4-12. doi: 10.4103/trp.trp_12_24.

17. Tavassol ZH, Farsi F, Ettehad-Marvasti F, Ejtahed HS, Hasani-Ranjbar S. Gut microbiota alterations in hypothyroidism: a pilot study revealing increased abundance of specific bacterial genera. J Nutr Metab. 2026;2026:9988966. doi: 10.1155/jnme/9988966.

18. Zawadzka K, Kałuzińska K, Świerz MJ, Sawiec Z, Antonowicz E, Leończyk-Spórna M, et al. Are probiotics, prebiotics, and synbiotics beneficial in primary thyroid diseases? A systematic review with meta-analysis. Ann Agric Environ Med. 2023;30(2):217-223. doi: 10.26444/aaem/162732.

19. Shu Q, Kang C, Li J, Hou Z, Xiong M, Wang X, et al. Effect of probiotics or prebiotics on thyroid function: a meta-analysis of eight randomized controlled trials. PLoS One. 2024;19(1). doi: 10.1371/journal.pone.0296733.

20. Jiang T, Yang X, Wu B, Tao R, Chen R, Jin L, et al. Gut microbiota in hypothyroidism: pathogenic mechanisms and opportunities for precision microbiome interventions. Front Microbiol. 2025;16:1661211. doi: 10.3389/fmicb.2025.1661211.

21. Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(1):89-97. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.

22. Karimi M, Rabiei R, Kazemi K, Bagheri Motlagh R, Asbaghi O. Effects of probiotics and synbiotics oral supplementation on thyroid function in adults: a grade-assessed systematic review and meta-analysis. Thyroid Res. 2025;18:39. doi: 10.1186/s13044-025-00257-4.

23. Ludgate ME, Masetti G, Soares P. The relationship between the gut microbiota and thyroid disorders. Nat Rev Endocrinol. 2024;20(9):511-525. doi: 10.1038/s41574-024-01003-w.

24. Lucarini E, Di Pilato V, Parisio C, Micheli L, Toti A, Pacini A, et al. Visceral sensitivity modulation by faecal microbiota transplantation: the active role of gut bacteria in pain persistence. Pain. 2022;163(5):861-877. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002438.

25. Pujo J, De Palma G, Lu J, Galipeau HJ, Surette MG, Collins SM, et al. Gut microbiota modulates visceral sensitivity through calcitonin gene-related peptide (CGRP) production. Gut Microbes. 2023;15(1):2188874. doi: 10.1080/19490976.2023.2188874.

26. Deng N, Xie S, Liu Q, Peng H, Fang L, Shen J, et al. The intestinal microbiota modulates the visceral sensitivity involved in IBS induced by restraint combined with tail clustering. Front Cell Infect Microbiol. 2025;15:1549617. doi: 10.3389/fcimb.2025.1549617.

27. Walter KN, Corwin EJ, Ulbrecht J, Demers LM, Bennett JM, Whetzel CA, et al. Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. Thyroid Res. 2012;5(1):13. doi: 10.1186/1756-6614-5-13.

28. Bains M, Laney C, Wolfe AE, Orr M, Waschek JA, Ericsson AC, et al. Vasoactive intestinal peptide deficiency is associated with altered gut microbiota communities in male and female C57BL/6 mice. Front Microbiol. 2019;10:2689. doi: 10.3389/fmicb.2019.02689.

Received 20.05.2026
Revised 11.09.2026
Accepted 18.09.2026

Information about authors

Vasyl Mishchuk, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice-Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vmishuk@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-0428-3856

Halyna Kozinchuk, Assistant Professor, Department of General Practice-Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5102-1854

Roman Kutsyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: rkutsyk@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-9408-9074.

Oksana Vengrovych, 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

Tetyana Salyzhyn, 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: tsalyzhyn@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. Mishchuk — study concept and design, manuscript writing, final approval of the article; H. Kozinchuk — study concept, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing; R. Kutsyk — data analysis and interpretation, manuscript editing; O. Vengrovych — study design, manuscript preparation; U. Shalamai — literature review, data collection, manuscript preparation and editing; T. Salyzhyn — data analysis and interpretation, manuscript preparation.

Міщук В.Г., Козінчук Г.В., Куцик Р.В., Венгрович О.З., Шаламай У.П., Салижин Т.І.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Вплив пробіотиків на окремі механізми регуляції та функціональний стан щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз із порушенням функції кишечника

Резюме. ***Актуальність.*** Порушення функції кишечника, пов'язані з гіпотиреозом, можуть зберігатися, незважаючи на терапію левотироксином. Вісь «кишечник — щитоподібна залоза», що включає зміни кишкової мікробіоти, вісцеральну гіперчутливість та нейрогуморальну регуляцію, відіграє важливу роль у формуванні гастроінтестинальних проявів. ***Мета:*** вивчити вплив 30-денного застосування пробіотиків на профіль тиреоїдних гормонів, функцію кишечника, мікробіоту, вісцеральну чутливість, рівні кортизолу й вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) у пацієнтів із гіпотиреозом та запорами або діареєю. ***Матеріали та методи.*** Обстежено 81 хворого. Із 53 осіб із запорами 28 отримували *Bifidobacterium longum* 35624® і левотироксин, 25 — лише левотироксин. Із 28 осіб із діареєю 14 приймали *Saccharomyces boulardii* та левотироксин, а 14 — тільки левотироксин. Визначено рівні тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4), VIP і кортизолу, а також індекс вісцеральної чутливості (VSI) та склад кишкової мікробіоти. ***Результати.*** У пацієнтів із запорами *Bifidobacterium longum* 35624® знижував ТТГ з 5,79 ± 0,16 мкМО/л до 4,84 ± 0,10 мкМО/л та підвищував Т3 з 1,57 ± 0,08 нмоль/л до 1,96 ± 0,06 нмоль/л ($p < 0,05$). Частота випорожнень зросла з 2,2 ± 0,2 до 3,9 ± 0,2 на тиждень, а 71,4 % хворих більше не потребували регулярного вживання проносних засобів. У товстій кишці вірогідно збільшилася кількість *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* та зменшилася — *Bacteroides*, *Klebsiella*, *S.aureus*, *Candida* spp. та лактозонегативної *E.coli*. VSI знизився з 59,9 ± 1,6 бала до 54,1 ± 1,6 бала, рівень кортизолу — із 328,1 ± 5,9 нмоль/л до 287,3 ± 7,2 нмоль/л, VIP зріс із 46,28 ± 1,47 пг/мл до 53,32 ± 1,40 пг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів із діареєю комбінований пробіотик знижував ТТГ із 4,94 ± 0,18 мкМО/л до 4,46 ± 0,13 мкМО/л та підвищував Т4 з 1,38 ± 0,09 нг/дл до 1,73 ± 0,11 нг/дл ($p < 0,05$). Частота рідких випорожнень зменшилася з 3,6 ± 0,3 до 1,5 ± 0,2 на добу; здуття живота зникло в 92,9 % випадків, надмірне газоутворення — у 71,4 %. У тонкій кишці вірогідно зменшувалася кількість *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Enterococcus*. VSI знизився з 62,9 ± 1,9 бала до 55,0 ± 1,7 бала, VIP — зі 151,3 ± 32,2 пг/мл до 87,6 ± 4,1 пг/мл, тоді як рівень кортизолу мав тенденцію до зниження без статистичної значущості. ***Висновки.*** Додавання пробіотиків до терапії левотироксином супроводжувалося позитивною динамікою тиреоїдного профілю й кишкових симптомів, змінами мікробіоти та зниженням вісцеральної гіперчутливості, а динаміка VIP залежала від типу кишкової дисфункції.

Ключові слова: гіпотиреоз; кишкова мікробіота; запор; діарея; вазоактивний інтестинальний пептид; вісцеральна гіперчутливість, тиреоїдні гормони

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.361-007.271-06:616.366-003.7:[616.1+616.61+616-008.9]:616-036.22
DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1776

O.V. Ivanko[1, 2], M.M. Stets[1], V.V. Petrynych[3], O.O. Zhukovskyi[3], O.B. Rusak[3], R.I. Sydorchuk[3]
[1] Kyiv City Clinical Hospital 1, Kyiv, Ukraine
[2] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[3] Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Two-centre cohort study of the distal biliary system benign obstructions complicated by cholelithiasis in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome

Abstract. ***Background.*** *Obesity, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia as the hallmarks of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome alter hepatic cholesterol metabolism increasing cholesterol saturation in the bile and causing gallstone formation leading to biliary system obstructions. The purpose of the study is to analyse possible methodologies to prevent damage to the biliary tree in benign obstruction to improve the quality of life in the postoperative period in patients with CKM syndrome.* ***Materials and methods.*** *The two-centre study involved 3268 patients with CKM syndrome and cholelithiasis, including complicated cholelithiasis (912 patients, or 28 %). CKM syndrome was diagnosed via a multidisciplinary battery of baseline metrics. Choledocholithiasis was diagnosed using ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography or intraoperative cholangiography. The study was conducted in accordance with the principles of the Good Clinical Practice, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine.* ***Results.*** *Mean relative fat mass in the cohort was high (30.41 ± 1.09 %), with common comorbidities including ischemic heart disease, hypertension, type 2 diabetes, and peripheral vascular disease, indicating metabolic and vascular links to gallstone formation. Choledocholithiasis was detected in 64.9 % of patients. Post-transpapillary intervention complications included acute pancreatitis (12.8 %), bleeding (1.4 %), and perforation (0.6 %). Delayed laparoscopic surgery was performed in 64.9 %, with an 8.4 % conversion rate due to destructive changes. Metabolic markers varied significantly, especially bilirubin fractions.* ***Conclusions.*** *Obesity and metabolic syndrome are the important predisposing factor and valuable comorbidity in patients with cholelithiasis leading to mechanical jaundice, which accounts for majority of cases. Surgical treatment in an urgent manner remains constant — the combination of lithotripsy accompanied by choledochoscopy makes it possible to prevent damage to the hepatobiliary system and reduce length of stay with benign obstruction of the biliary tract. Proper and timely diagnosis of CKM syndrome and other metabolic conditions may significantly alleviate risk of unsuccessful treatment results and improve patients' follow-up.*

Keywords: *cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; obesity; risk factors; distal biliary system; obstruction; cholelithiasis; transpapillary interventions; lithotripsy; biliary surgery*

Introduction

Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is an integrated clinical construct, which formally addresses the overlapping, pathophysiological connections between metabolic disorders (primarily obesity and type 2 diabetes), chronic kidney disease (CKD), and the cardiovascular system according to AHA/ACC/ADA/ASN definitive 2026 Clinical Practice Guidelines [1]. The underlying architecture of CKM syndrome is driven by progressive dysfunctional adiposity, insulin resistance, and chronic low-grade systemic inflammation. Excess visceral and ectopic fat deposition (occurring in the liver, heart, and kidneys) triggers neurohormonal activation via the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Сидорчук Руслан Ігорович, доктор медичних наук, професор, кафедра загальної хірургії та урології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: rsydorchuk@bsmu.edu.ua; тел.: +380 (67) 255-91-16
For correspondence: Ruslan Sydorchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General Surgery and Urology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: rsydorchuk@bsmu.edu.ua; phone: +380 (67) 255-91-16
Full list of authors information is available at the end of the article.

This state accelerates fat depositing, microvascular and macrovascular damage, driving endothelial dysfunction, arterial stiffness, and glomerular hyperfiltration. Consequently, patients face an exponentially compounded risk of presenting with obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, and high/end-stage renal disease. CKM syndrome due to its associations with chronic inflammation and adverse influence on immune system significantly increases the risk of various infectious complications [2, 3].

While the current framework revolutionizes the prevention and treatment of multi-system disease, key data gaps remain. Future clinical trials must clarify optimized combination therapies for patients presenting concurrently with advanced CKD syndrome and heart failure, as well as establish concrete biochemical and anthropometric targets to track CKM syndrome regression. Moreover, morbid combination of obesity, diabetes, cardiovascular disorders and CKD syndrome increases the risk of various gastrointestinal conditions. It is known that this combination is strongly associated with cholecystitis, gallstone disease and pancreatitis, involving common genetic background, and shared pathogenetic mechanisms with multiple other pathologies ranging from sepsis to tuberculosis [4–7].

Obesity stands out as a primary driver of metabolic dysregulation and a classical risk factor for biliary tree pathologies. Historically encapsulated by the traditional "4F" clinical mnemonic (Fat, Female, Fertile, Forty), modern epidemiological data underscores a profound relationship between a high body mass index (BMI) and benign biliary conditions. Consequently, individuals presenting with a BMI greater than 40 exhibit an increased risk of developing cholelithiasis compared to those with a normal body mass index [8, 9].

Whereas the primary and most common source of benign biliary obstruction remains choledocholithiasis (common bile duct stones), other non-malignant causes include post-cholecystectomy biliary strictures, chronic pancreatitis, and inflammatory strictures secondary to cholangitis. Interestingly, the epidemiological landscape has evolved due to the rise of bariatric surgery. Paradoxically, the rapid weight loss (> 1.5 kg/week) intended to manage obesity predisposes patients to accelerated gallstone formation, with up to 30–52 % of patients potentially developing clinically relevant biliary diseases within 12 months post-procedure [10, 11].

The physiological intersection of obesity and benign biliary obstruction is rooted in hepatic cholesterol hypersecretion and gallbladder dysmotility. Excessive body fat directly upregulates systemic cholesterol synthesis, forcing the liver to excrete highly concentrated cholesterol into the bile duct system. This process may be stimulated by various factors including acute and chronic infections, and leads to rapid biliary cholesterol supersaturation, phase transitions, and crystallization. Furthermore, conditions like insulin resistance and lipotoxicity severely alter bile salt homeostasis. Clinical evaluation of biliary tract obstruction in obese individuals faces distinct physical barriers. Standard diagnostic modalities like transabdominal ultrasonography routinely suffer from poor acoustic windows because increased abdominal circumference and overlying bowel gas scatter the ultrasound waves [12, 13].

Therapeutic resolution of benign biliary obstruction relies heavily on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with biliary sphincterotomy to achieve ductal clearance. Laparoscopy-assisted transgastric ERCP (LA-ERCP) is a highly effective surgical-endoscopic hybrid where a surgeon creates an intraoperative gastrotomy in the excluded stomach, giving the endoscopist a direct, short conduit to the major ampulla to perform conventional stone extraction. Techniques such as EUS-guided biliary drainage and EUS-rendezvous serve as robust minimally invasive salvage methods when traditional ERCP fails, achieving clinical and technical success rates between 77 and 94 % [14, 15].

Benign biliary obstruction in obese individuals represents a complex clinical entity where underlying metabolic dysfunction heavily accelerates stone and stricture formation. While standard diagnostic and therapeutic options are frequently limited by body habitus and bariatric-induced structural modifications, the integration of advanced endoscopic ultrasound and hybrid transgastric ERCP techniques has successfully optimized patient outcomes, providing highly effective, minimally invasive resolution [11, 16].

The purpose of the study is to analyse possible methodologies to prevent damage to the biliary tree in benign obstruction to improve the quality of life in the postoperative period in patients with CKM syndrome.

Materials and methods

The two-centre study (Kyiv City Clinical Hospital 1 and Bukovinian State Medical University General Surgery Clinic) conducted in 2020–2025 included 3268 CKM syndrome patients with cholelithiasis, including complicated cholelithiasis (912 patients, or 28 %). Choledocholithiasis was diagnosed using ultrasound, MRCP or intraoperative cholangiography [2, 3, 17]. CKM syndrome was diagnosed via a multidisciplinary battery of baseline metrics including adiposity markers like body mass index (BMI) paired with waist circumference to capture visceral and ectopic fat distribution; metabolic markers — fasting blood glucose or HbA1c, and a fasting lipid panel (with a strong clinical focus on triglycerides as a background for gallstones formation and biliary tract obstruction); renal function — estimated glomerular filtration rate via blood test, urine albumin-to-creatinine ratio via urine test to trap early-stage microalbuminuria [19, 20].

Patients were stratified onto the following groups according to the method of surgical intervention: the first group included patients with laparoscopic cholecystectomy (n = 2780, 85 %) with intraoperative choledochoscopy (n = 150, 5.4 %) and laser lithotripsy (n = 9, 0.3 %), with subsequent lithoextraction and another group: transpapillary lithoextraction (n = 488, 15 %) without the use of a laser. The proportion of patients who were admitted in a planned manner was (1466 patients — 44.8 %), and in an urgent manner (1802 patients — 55.1 %).

As a rule, choledochoscopy with lithoextraction was performed in the delayed period, while transpapillary interventions were performed for urgent indications. In elderly patients with comorbid pathology and high grade CKM syndrome, the first stage of the bile ducts' decompression was

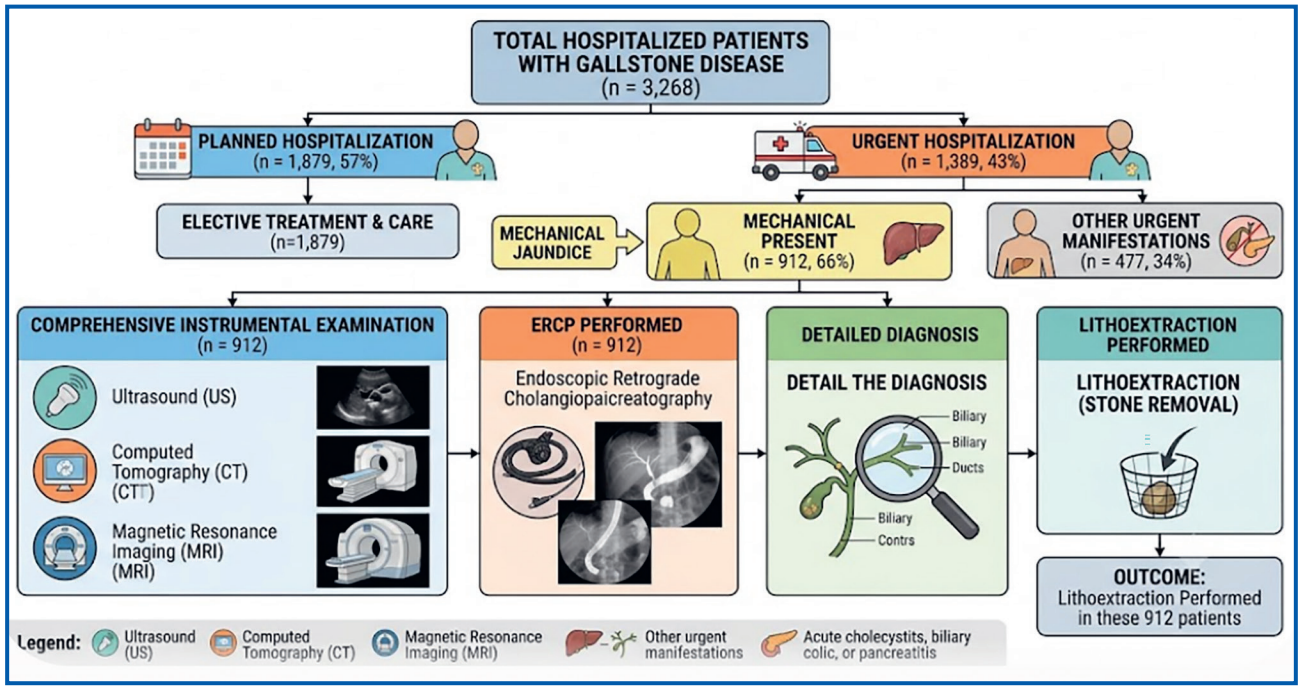


Figure 1. Stratification of patients according to surgical treatment

transpapillary interventions. Most of them were operated on in the delayed period after the normalization of clinical and laboratory parameters.

The study was conducted in complete accordance with the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice Guidelines. All involved individuals or their legal representatives signed the informed consent to participate in the study. Ethical approval was obtained from the Biomedical Ethics Authorities of the Bukovinian State Medical University and the Kyiv City Clinical Hospital 1, respectively.

Statistical processing of the raw data was accomplished in MS Excel and MedCalc software apps. Gemini 3.1 Pro AI tool was used solely for primary literature data search, publication data raw analysis and selection, and producing of several figures. All results achieved by the use of AI tools were rigorously reviewed and meticulously checked before further use and publication.

Results

1879 patients were hospitalized in a planned manner, which constituted 57 % of the total number of all hospitalized patients with gallstone disease. 1389 (43 %) patients were urgently hospitalized. Of these, 912 patients (66 %) with manifestations of mechanical jaundice were prescribed a comprehensive instrumental examination, including ultrasound, CT, MRI, and ERCP, was also performed, which made it possible to detail the diagnosis and perform lithoextraction in these patients (Fig. 1).

Whereas the relative fat mass (RFM), characterizing the body fat ratio was significantly higher compared to literature data describing similar age groups [5] — 30.41 ± 1.09 %, comorbidities were observed in all patients, with the mean values of the Charlson comorbidity index (gender distribution) presented in Fig. 2. Ischemic heart disease and hypertension, type 2 diabetes mellitus, and peripheral vascular disease were the most common comorbidities, confirming close associations of metabolic, vascular pathologies, and formation of gallstones in the biliary tract.

592 patients (64.9 %) were operated on in the delayed period after lithoextraction from the common bile duct due to transpapillary interventions, including 9 cases (1.5 %) with wedged stones, lithoextraction in which was performed after lithotripsy intraoperatively, fragments of stones were taken under the control of a choledochoscope. There were following complications after transpapillary interventions: perforation — 3 (0.6 %), bleeding — 7 (1.4 %), acute pancreatitis — 64 (12.8 %). Surgical treatment was performed laparoscopically. There were 17 conversions in patients with Mirizzi syndrome and connective tissue in the subhepatic area after destructive pancreatitis.

In 50 patients (8.4 %), conversions were performed, which was due to destructive changes in the subhepatic space and anatomical features. All patients underwent transpapillary cholangiography, as a result of which choledocholithiasis was detected in 592 patients (64.9 %). In the remaining 320 patients (35.1 %), the causes of mechanical jaundice were: in 136 patients (42.5 %), blastomatous lesions. Of these, 36

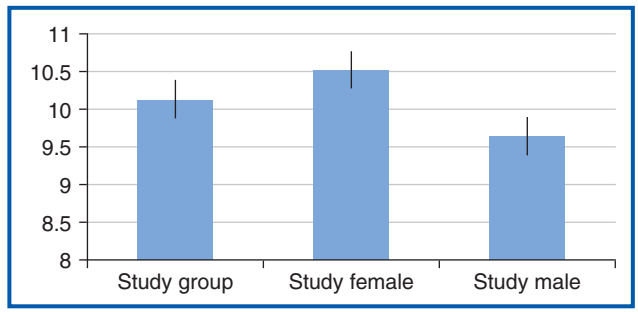


Figure 2. Gender distribution of Charlson comorbidity index mean values in study cohort

Table 1. Biochemical markers in study cohort (n = 1879)

Variable	Value
Total protein, g/l	70.23 ± 5.17
Blood urea, mmol/l	5.25 ± 0.33
ALT, U/l	39.61 ± 1.57
AST, U/l	46.27 ± 1.83
Bilirubin direct, μmol/l	49.09 ± 1.38
Bilirubin indirect, μmol/l	37.41 ± 1.75
Creatinine, μmol/l	79.14 ± 2.17

Table 2. Carbohydrate metabolism markers in study cohort (n = 1879)

Marker	Value
Blood glucose, mmol/l	7.19 ± 0.23
Insulin, μIU/mL	9.27 ± 0.47
HOMA-IR	2.88 ± 0.17

Note: HOMA-IR — Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

patients (26.5 %) underwent pancreaticoduodenal resection (PDR), 48 patients (35.3 %) underwent hepaticojejunostomy, and 52 patients (38.2 %) underwent only percutaneous cholangiostomy (PCC). 184 patients (20.1 %) had strictures of various localization in the biliary system. Stenting was performed in 41 patients (22.3 %), including 4 (9.8 %) due to choledochal stenosis after liver transplantation. In 96 patients (52.2 %), the biliary process caused strictures, which also had to be temporarily stented with prior recanalization through balloon dilation. In 24 patients (13.1 %) benign lesions of the major duodenal papilla were registered, which were treated by extended papillotomy, and in 2 cases (8.3 %) by papillectomy. In 23 patients (12.5 %) inflammatory infiltrative diseases were determined, which were treated by conservative therapy using physical methods.

Determination of metabolic markers showed significant variations compared to literature data (Table 1). It should be noted that the indicators given in Table 1 were generally not far from the standard normal range except bilirubin fractions, especially direct bilirubin, which may be explained by previous medical interventions.

Whereas carbohydrate metabolism is an important compound of the metabolic profile in the CKM syndrome patients, we decided to study the most significant markers (Table 2). Similarly, the data shows significant variations from the normal ranges in literature data [5, 21, 22].

Discussion

In our opinion, the obtained data indicate the heterogeneity of changes in the body's detoxification systems and the functional state of the liver in patients with CKM syndrome and gallstone disease leading to benign obstruction of the biliary tract. The obtained data successfully correlates with the data provided by other researchers in patients with obesity and other metabolic pathologies, i.e. a certain universal pathogenetic mechanism of changes is observed [3, 6, 13].

Numerous publications demonstrated that obesity and increased BMI affects over millions of individuals globally and is closely linked to a higher risk of mortality from all causes [23]. Moreover, multiple studies indicate direct association of obesity, metabolic disease and formation of gallstones in the biliary tract [13].

Often, obesity, gallstone disease and metabolic-related comorbidities like essential hypertension, chronic kidney disease, vascular thrombosis, chronic inflammation and

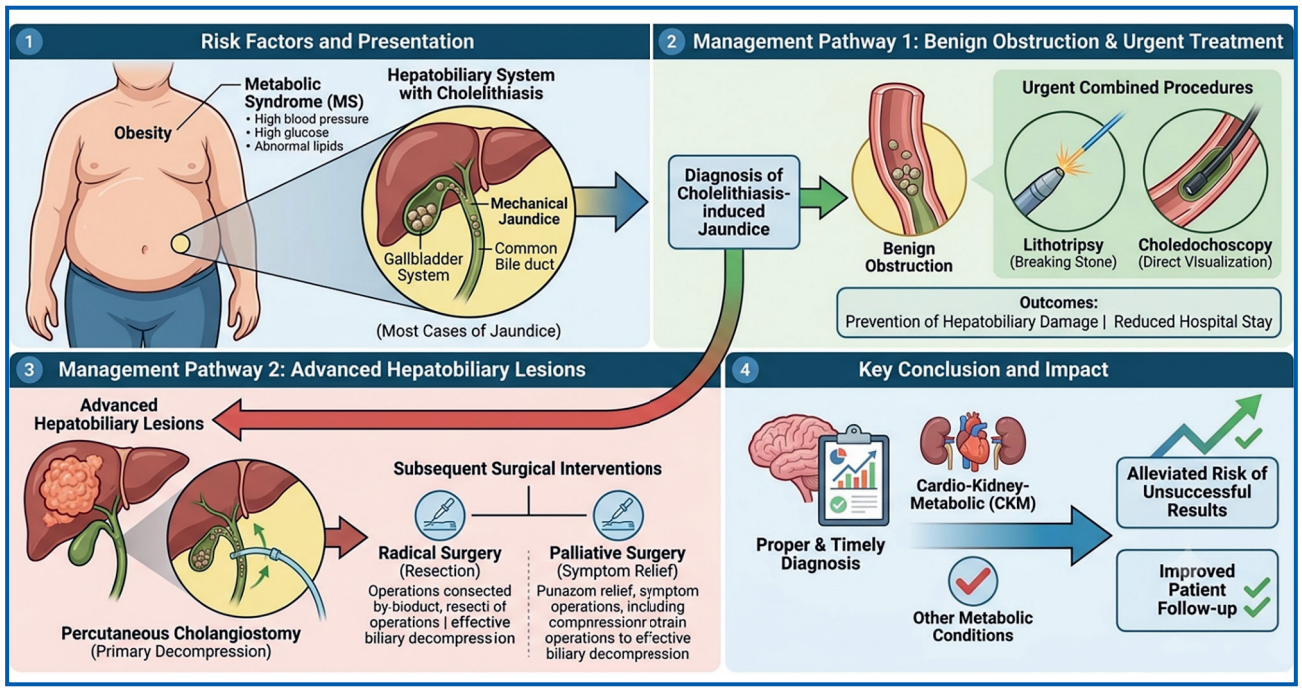


Figure 3. Management of the cholelithiasis complicated distal biliary system benign obstructions in patients with CKM syndrome

even acute infections varying from sepsis to COVID-19 are met in combination, depicting an important shared pathogenetic mechanisms and similar genetic background [1–3, 5, 8, 19]. Various genetic polymorphisms may significantly impact pathogenesis, and therefore potentially impact treatment outcome. Moreover, as we have found in this study, cholelithiasis, metabolic conditions and cardiovascular diseases are often observed in coalescence causing further challenges for the management of these patients [5, 12, 17].

Another important issue, which is often beyond studies is related to the management on the background of morbid obesity, as obesity is a major risk factor for gallstone disease, by drastically increasing the risk of developing cholesterol gallstones, often due to higher cholesterol secretion, bile supersaturation, and impaired gallbladder function [24].

Few papers partially emphasize underestimated yet related problems, including attention to operating room management of obese individuals and related surgical technical issues [15, 25–27]. The data obtained in this study indicate that obese patients in cases of required surgical intervention may need additional focused attention including prophylactic medical interventions and special techniques, which corresponds to their increased risk of developing post-surgical complications. The conclusive summary overview of discussion is presented in Fig. 3.

Conclusions

Obesity and metabolic syndrome are the important predisposing factor and valuable comorbidity in the structure of patients with cholelithiasis leading to mechanical jaundice, which accounts for majority of cases. Surgical treatment of patients in an urgent manner remains constant — the combination of lithotripsy accompanied by choledochoscopy makes it possible to prevent damage to the hepatobiliary system and reduce the patient's stay in the hospital with benign obstruction of the biliary tract. The patients who had unsuccessful transpapillary interventions had mainly advanced lesions of the hepatobiliary system, which requires percutaneous cholangiostomy as the first stages for effective decompression of the biliary system, followed by palliative or radical surgical interventions. Proper and timely diagnosis of CKM syndrome and other metabolic conditions may significantly alleviate risk of unsuccessful treatment results and improve patients' follow-up.

References

1. Ndumele CE, Rodriguez F, et al. 2026 AHA/ACC/ADA/ASN Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2026. doi: 10.1161/CIR.0000000000001453.

2. 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.

3. Semianiv M, Sydorchuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorchuk A, et al. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2021;28(3):284-91. Available from: https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049.

4. Vyklyuk Y, Semianiv I, Nevinskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. New Microbes New Infect. 2024;59:101417. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101417.

5. 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 of Medicine and Biology. 2018;3(65):59-63. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.

6. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Ghinda S. The Role of Cell Mediated Immunity Deficiency in the Clinical Evolution of Patients with Tuberculosis Associated with HIV Infection. Tuberc Lung Dis HIV Infect (Ukr). 2023;4:16-23. doi: 10.30978/TB-2023-4-16.

7. Knoph CS, Lucocq J, Kamarajah SK, Olesen SS, Jones M, Samanta J, et al. Global trends in opioid use for pain management in acute pancreatitis: a multicentre prospective observational study. United European Gastroenterol J. 2024;12(8):1114-27. doi: 10.1002/ueg2.12641.

8. De Simone B, Abu-Zidan FM, Chouillard E, et al. The ChoCO-W prospective observational global study: Does COVID-19 increase gangrenous cholecystitis? World J Emerg Surg. 2022;17:61. doi: 10.1186/s13017-022-00466-4.

9. Cobianchi L, Dal Mas F, Agnoletti V, et al. Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an international survey. World J Emerg Surg. 2023;18:14. doi: 10.1186/s13017-022-00464-6.

10. Vedamurthy A, Krishnamoorthi R, Irani S, Kozarek R. Endoscopic Management of Benign Pancreaticobiliary Disorders. J Clin Med. 2025;14(2):494. doi: 10.3390/jcm14020494.

11. De Simone B, Ansaloni L, Sartelli M, Kluger Y, Abu-Zidan FM, Biffl WL, et al. The Operative management in Bariatric Acute abdomen (OBA) Survey: long-term complications of bariatric surgery and the emergency surgeon's point of view. World J Emerg Surg. 2020;15:2. doi: 10.1186/s13017-019-0281-y.

12. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, et al. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. Gen Physiol Biophys. 2023;42:179-90. doi: 10.4149/gpb_2022060.

13. Parra-Landazury NM, Cordova-Gallardo J, Méndez-Sánchez N. Obesity and Gallstones. Visc Med. 2021;37(5):394-402. doi: 10.1159/000515545.

14. De Simone B, Abu-Zidan FM, Saeidi S, et al. Knowledge, attitudes and practices of using Indocyanine Green (ICG) fluorescence in emergency surgery: an international web-based survey in the ARtificial Intelligence in Emergency and trauma Surgery (ARIES) — WSES project. Updates Surg. 2024;76:1969-81. doi: 10.1007/s13304-024-01853-z.

15. Cobianchi L, Dal Mas F, Massaro M, et al. Diversity and ethics in trauma and acute care surgery teams: results from an international survey. World J Emerg Surg. 2022;17:44. doi: 10.1186/s13017-022-00446-8.

16. Stryzhak OV, Sydorchuk RI. Gastric pathomorphology features in morbid obesity in the context of sleeve-gastrectomy. Khark Surg Sch. 2026;2:20-26. doi: 10.37699/2308-7005.2.2026.04.

17. Ashat M, Berei J, El-Abiad R, Khashab MA. Benign Biliary Strictures: A Comprehensive Review. Turk J Gastroenterol. 2024;35(7):513-22. doi: 10.5152/tjg.2024.24044.

18. Sydorchuk AR, Sydorchuk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydorchuk RI, et al. Endothelium function biomarkers and carotid intima-media thickness changes in relation to NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism in the essential arterial hypertension. Endocr Regul. 2022;56(2):104-14. doi: 10.2478/enr-2022-0012.

19. De Simone B, Abu-Zidan FM, Kasongo L. et al. COVID-19 infection is a significant risk factor for death in patients presenting with acute cholecystitis: a secondary analysis of the ChoCO-W cohort study. World J Emerg Surg. 2025;20(16). doi: 10.1186/s13017-025-00591-w.

20. Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. Endocr Regul. 2024;58(1):195-205. doi: 10.2478/enr-2024-0023.

21. Tartaglia D, Cremonini C, Annunziata E, et al. Acute diverticulitis in immunocompromised patients: evidence from an international multicenter observational registry (Web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma, Wires-T). Tech Coloproctol. 2023. doi: 10.1007/s10151-023-02758-6.

22. Zhang HF, Tao JL, Liang CC, et al. Risk stratification for gallstones based on 14 obesity and lipid-related indices: a longitudinal cohort study of 44,030 Chinese adults. Lipids Health Dis. 2026;25(1):103. doi: 10.1186/s12944-026-02915-4.

23. Sartelli M, Mossialos E, Coccolini F. et al. Global health at crossroads: uniting together to overcome challenges, restore trust and advance priorities for a sustainable future. World J Emerg Surg. 2025;20(84). doi: 10.1186/s13017-025-00656-w.

24. Shamim Seth U, Iqbal F, Akhtar MB, Naveed M, Akhtar R, Uddin M, Shaheen A. A Cross-Sectional Analysis of Body Mass Index with Cholesterol Gallstones in Patients with Cholelithiasis in Tertiary Healthcare Settings. Cureus. 2025 Nov 6;17(11):e96214. doi: 10.7759/cureus.96214.

25. Desouky M, Altawil L, Al Hayek M, Elhadi M. The efficacy and safety of magnetic compression anastomosis in the management of biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2026;40(3):1866-75. doi: 10.1007/s00464-026-12584-0.

26. De Simone B, Agnoletti V, Abu-Zidan FM, et al. The Operating Room management for emergency Surgical Activity (ORSA) study: a WSES international survey. Updates Surg. 2024;76(2):687-698. doi: 10.1007/s13304-023-01668-4.

27. Qatomah A. Endoscopic balloon dissection to remove a percutaneously placed biliary stent with tissue ingrowth: a novel approach. IGIE. 2025;4(3):249-51. doi: 10.1016/j.igie.2025.03.003.

Received 27.04.2026
Revised 19.07.2026
Accepted 17.08.2026

Information about authors

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: o.ivanko@ukr.net; Director, Kyiv City Clinical Hospital 1, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-0036-4675

Mykola Stets, Academician of NASU, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of Educational and Scientific Department, Deputy Director for Scientific and Educational Work, Kyiv City Clinical Hospital 1, Kyiv, Ukraine; e-mail: stetsmykola497@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4697-8982

Volodymyr Petrynych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: petrynych.volodymyr@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-2429-1768

Oleksandr Zhukovskyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology named after S.M. Savenko, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: o.zhukovsky@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7264-8258

Oleh Rusak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rusak@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-9017-2628

Ruslan Sydorchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General Surgery and Urology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rsydorchuk@bsmu.edu.ua; phone: +380 (67) 255-91-16; https://orcid.org/0000-0002-3603-3432

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 any external financial support.

Ethical norms and informed consent. The study was conducted in complete accordance with the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice Guidelines. All involved individuals or their legal representatives signed the informed consent to participate in the study. Ethical approval was obtained from the Biomedical Ethics Authorities of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 1, 15.10.2025) and the Kyiv City Clinical Hospital 1 (Protocol No. 8, 14.10.2025), respectively.

Use of artificial intelligence. During the preparation of this manuscript, the authors used Gemini 3.1 Pro AI tool.

Approval for publication. The authors have reviewed and edited the output and take full responsibility for the content of this publication.

Authors' contribution. O. Ivanko — concept and design of the study, data extraction, quality assessments, administration; M. Stets — collection and processing of materials, analysis and interpretation of the descriptive data, final approval; V. Petrynych, O. Zhukovskyi, O. Rusak — collection and processing of materials, critical data analysis, quality assessments, final approval; R. Sydorchuk — analysis of data, drafting the manuscript, critical and final revision.

Іванько О.В.[1,2], Стець М.М.[1], Петринич В.В.[3], Жуковський О.О.[3], Русак О.Б.[3], Сидорчук Р.І.[3]

[1] Київська міська клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

[2] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Двоцентрове когортне дослідження дистальних доброякісних обструкцій жовчовивідних шляхів, ускладнених холелітіазом, у пацієнтів із серцево-судинно-нирково-метаболічним синдромом

Резюме. ***Актуальність.*** Ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та дисліпідемія як ключові ознаки серцево-судинно-нирково-метаболічного (ССНМ) синдрому змінюють метаболізм холестерину в печінці, підвищуючи насичення жовчі холестерином і спричиняючи утворення жовчних конкрементів, що призводить до обструкцій жовчовивідної системи. ***Мета:*** аналіз можливих методологій запобігання пошкодженню біліарного дерева при доброякісній обструкції для поліпшення якості життя в післяопераційному періоді в осіб із ССНМ-синдромом. ***Матеріали та методи.*** Двоцентрове дослідження охоплює 3268 пацієнтів із ССНМ-синдромом та холелітіазом, з яких 912 (28 %) мали ускладнений перебіг

холелітіазу. ССНМ-синдром діагностували з використанням мультидисциплінарного комплексу клінічно-лабораторних показників. Холедохолітіаз верифікували за допомогою ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної холангіопанкреатографії або інтраопераційної холангіографії. Дослідження проведено відповідно до принципів GCP та Європейської конвенції з прав людини і біомедицини. ***Результати.*** Середній відносний вміст жирової маси в когорті був високим (30,41 ± 1,09 %), основними коморбідностями були ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу та периферична ангіопатія, що вказує на метаболічні й судинні зв'язки з утворенням жовчних конкрементів. Холедохолітіаз виявлено у 64,9 % пацієнтів. Ускладнення після транспапілярних втручань включали гострий панкреатит (12,8 %), кровотечу (1,4 %) та перфорацію (0,6 %). Відстрочене лапароскопічне хірургічне втручання виконано у 64,9 % випадків; частота конверсії становила 8,4 % внаслідок деструктивних змін. Метаболічні маркери суттєво варіювали, особливо фракції білірубіну. ***Висновки.*** Ожиріння й метаболічний синдром є важливими передумовами та значущими коморбідностями в осіб із холелітіазом, що призводять до механічної жовтяниці, яка становить більшість випадків. Невідкладне хірургічне лікування залишається стандартним підходом — поєднання літотрипсії з холедохоскопією дозволяє запобігти пошкодженню гепатобіліарної системи і скоротити перебування в стаціонарі при доброякісній обструкції жовчовивідних шляхів. Адекватна та своєчасна діагностика ССНМ-синдрому й інших метаболічних станів може суттєво знизити ризик несприятливих результатів лікування і поліпшити подальше спостереження за пацієнтами.

Ключові слова: серцево-судинно-нирково-метаболічний синдром; ожиріння; фактори ризику; дистальні жовчовивідні шляхи; обструкція; холелітіаз; транспапілярні втручання; літотрипсія; біліарна хірургія

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.4:612.4:591.1 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1777*

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

Expression of acid-sensing ion channel 1 in papillary thyroid carcinoma and metastatic lesions

Abstract. ***Background.*** *Acid-sensing ion channel 1 (ASIC1) is a proton-gated cation channel encoded by the ASIC1 gene, one of five paralogous genes that form trimeric acid-sensing ion channels in mammals. An acidic extracellular microenvironment is a hallmark of solid tumors. ASIC1 is activated by extracellular acidification and functions as a key sensor of tumor acidosis. Increasing evidence indicates that ASIC1 contributes to multiple aspects of tumor biology, including cancer cell proliferation, migration, invasion, and metastatic dissemination. Aberrant ASIC1 expression has been reported in several malignancies, including hepatocellular, breast, gastric, brain and other cancers, suggesting that this ion channel may represent a novel biomarker and therapeutic target. The purpose was to investigate ASIC1 expression in conditionally normal thyroid tissue, primary papillary thyroid carcinoma (PTC), and metastatic lesions, and to evaluate its association with metastatic progression.* ***Materials and methods.*** *Postoperative samples of tissue were obtained from the surgical department of the clinic. The amount of ASIC1 was determined using enzyme immunoassay kits.* ***Results.*** *ASIC1 expression was significantly higher in primary PTC tissue without metastases than in adjacent conditionally normal tissue. Furthermore, tumors with lymph node metastases exhibited significantly greater ASIC1 expression than non-metastatic PTCs. The highest ASIC1 expression levels were detected in recurrent metastatic lesions, indicating a progressive increase in expression during tumor dissemination and recurrence.* ***Conclusions.*** *Elevated ASIC1 expression is associated with papillary thyroid carcinoma progression and metastatic potential. These findings suggest that ASIC1 may serve as a promising diagnostic biomarker for PTC and a potential predictor of metastatic spread, particularly recurrent metastasis. Further studies are warranted to clarify the mechanistic role of ASIC1 in thyroid cancer progression and to assess its value as a therapeutic target.*

Keywords: *papillary thyroid carcinoma; acid-sensing ion channel 1; primary metastases; recurrent metastases; biomarker*

Introduction

Primary papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignant neoplasm of the endocrine system, accounting for more than 80–85 % of all thyroid cancer cases. Despite its generally favorable prognosis, PTC is characterized by a relatively high frequency of regional lymphatic Mts, which significantly affects recurrence risk and disease course. Accordingly, numerous studies have focused on identifying molecular markers involved in tumor progression and metastatic spread [1–3].

Acid-sensing ion channel 1 (ASIC1) is a proton-gated cation channel encoded by the ASIC1 gene, one of five paralogous genes that form trimeric acid-sensing ion channels (ASICs) in mammals [4]. An acidic extracellular microenvironment is a hallmark of solid tumors, with the extracellular pH of malignant tissues typically ranging from 6.0 to 6.9. ASIC1 is activated by extracellular acidification and functions as a key sensor of tumor acidosis. Increasing evidence indicates that ASIC1 contributes to multiple aspects of tumor biology, including cancer cell proliferation, migration, invasion, and metastatic dissemination [5]. Aberrant ASIC1 expression has been reported in several malignancies, including hepatocellular, breast, gastric, and brain cancers [6, 7], suggesting that this ion channel may represent a novel biomarker and therapeutic target. However, our understanding of the mechanisms by which tumor cells detect acidosis and the signaling cascades that it induces is still limited.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Маріян Остафійчук, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com; тел.: +380 (97) 776-80-78
For correspondence: Marian Ostafiichuk, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com; phone: +380 (97) 776-80-78
Full list of authors information is available at the end of the article.

The purpose of the study was to investigate ASIC1 expression in conditionally normal (CN) thyroid tissue, PTC, and metastatic lesions (Mts), and to evaluate its association with metastatic progression.

Materials and methods

The research protocol was approved by the Bioethics Commission of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU", protocol No. 48/4-KE dated March 25, 2024. All patients signed informed consent for the use of biomaterials for further diagnostic and scientific research.

Postoperative samples of PTC, Mts, and conditionally normal (non-tumor, morphologically unchanged) tissue, obtained from the surgical department of the Institute's clinic, were used for research. It is worth noting that the high accuracy and reliability of quantitative ASIC1 protein determination by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in our study were achieved, in part, through the use of a standardized surgical tissue sampling technique. The use of the EK-300M high-frequency electrosurgical device (Zvarmed, Ukraine) for tissue resection and welding plays a crucial role in preserving the integrity of the biological material. Unlike conventional scalpel excision or standard monopolar electrocautery, which can cause extensive lateral thermal damage and cellular necrosis, high-frequency tissue welding relies on automatic impedance-based feedback control. This technology delivers a targeted high-frequency current that precisely modulates collagen and elastin structures directly within the contact zone while avoiding overheating of the adjacent tissue margins. Consequently, thermal denaturation of cellular proteins is minimized, thereby preventing the artificial induction of stress-response markers in the resection area. Samples were stored at –80 °C until use. The concentration of protein in cell lysates was determined according to Bradford [8]. The amount of ASIC1 was determined using enzyme immunoassay kits EH5044 (FineTest®, China) (Fig. 1). 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 + Mts and recurrent Mts participated in the study. Group 1 included 22 samples with non-metastatic PTC, group 2 — 51 samples with PTC and Mts, group 3 — 10 samples with recurrent metastatic lesions (RMts).

Results

ASIC1 expression was weakly but significantly higher in the tissue of primary non-metastatic PTC than in adjacent conditionally normal thyroid tissue (Table 1, group 2 vs 1; Fig. 2). Furthermore, tumors with lymph node metastases exhibited significantly greater (more than two-fold) ASIC1 expression than PTCs without metastases (Table 1, group 4 vs 3; Fig. 2). Moreover we observed the significant difference between PTC and PTC with Mts levels (Fig. 2). It is also necessary to note the high level of ASIC1 in primary metastases, higher than in the primary tumor (Table 1, group 5 vs 4; Fig. 2). The highest ASIC1 expression levels were detected in recurrent metastatic lesions, indicating a progressive increase in expression during tumor dissemination and recurrence (Table 1, group 6; Fig. 2).

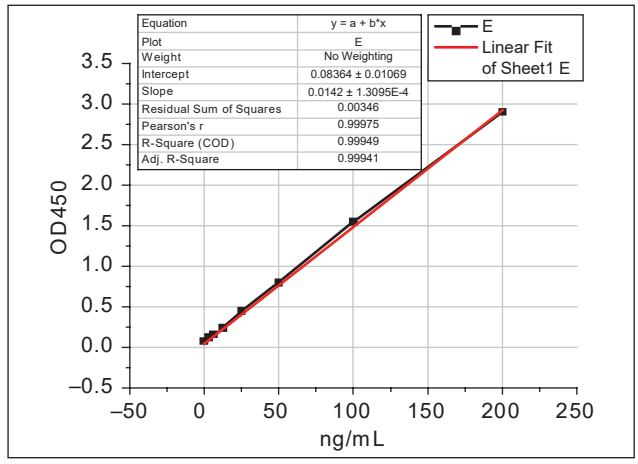


Figure 1. Calibration curve for calculating the concentration of ASIC1 using EH5044 enzyme immunoassay kits

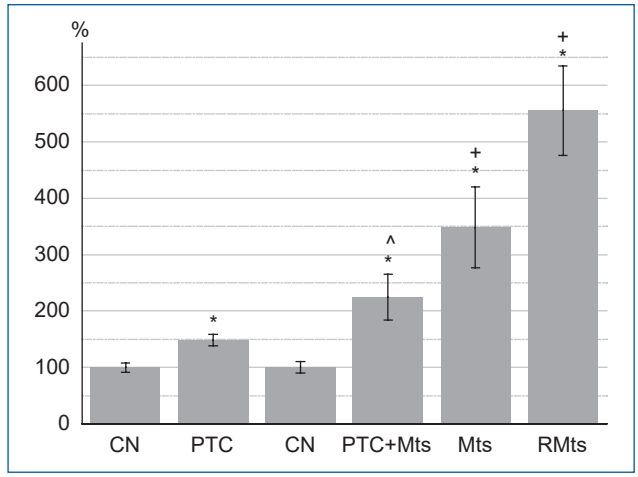


Figure 2. ASIC1 expression levels in papillary carcinoma tissues and metastases relative to the corresponding CN tissue

Notes: * — significant difference from CN tissue; + — significant difference from previous group; ^ — significant difference between non-metastatic PTC and PTC with Mts, P ≤ 0.05.

Table 1. The levels of ASIC1 expression in papillary carcinoma tissues and metastasis

No.	Groups	ASIC1, ng/mkg	SE ±	n
1	CN	0.977	0.082	11
2	PTC	1.456	0.100[1]	11
3	CN	0.846	0.085	17
4	PTC + Mts	1.899	0.342[2, 3]	17
5	Mts	2.946	0.608[4]	17
6	RMts	4.700	0.673[1–5]	10

Note: the indices show significant differences from the corresponding group, P ≤ 0.05.

Discussion

ASIC1 has emerged as an important mediator of tumor adaptation to the acidic tumor microenvironment (TME). Rapid tumor growth, increased glycolytic metabolism, and inadequate vascular perfusion result in extracellular acidi-

fication, a hallmark of many solid malignancies. Whereas acidic conditions impair the viability of normal cells, they activate ASIC1, enabling cancer cells to adapt to metabolic stress and promoting multiple processes involved in tumor progression [6, 7].

Accumulating evidence indicates that ASIC1 contributes to tumor invasion and metastasis. Activation of ASIC1 by extracellular acidosis induces the influx of Ca^{2+} and Na^{+} ions, leading to cytoskeletal remodeling, altered cell adhesion, and enhanced migratory capacity. These changes facilitate local invasion and dissemination of malignant cells, thereby promoting metastatic spread [9, 10].

ASIC1 also regulates intracellular signaling pathways that support tumor cell survival and proliferation. Experimental studies have demonstrated that ASIC1 activation stimulates oncogenic pathways, including PI3K/Akt and Wnt/β-catenin signaling, thereby enhancing cell-cycle progression, increasing proliferative activity, and suppressing apoptosis. Collectively, these effects confer a growth advantage to cancer cells within the hostile tumor microenvironment [11].

Recent studies further suggest that ASIC1 contributes to the metabolic adaptation of cancer cells by promoting glycolytic metabolism under hypoxic and acidic conditions. This metabolic reprogramming enables tumor cells to maintain energy production and survive in environments characterized by limited oxygen and nutrient availability, thereby supporting continued tumor growth and progression [12].

Another important function of ASIC1 is its involvement in epithelial-mesenchymal transition (EMT), a critical biological process underlying cancer invasion and metastasis. ASIC1-mediated ion fluxes activate signaling networks that promote the loss of epithelial characteristics and acquisition of a mesenchymal phenotype, resulting in increased cellular motility, invasiveness, and metastatic potential [9].

The present findings demonstrating increased ASIC1 expression in PTC, particularly in metastatic lesions, are consistent with these mechanistic observations. Elevated ASIC1 expression may reflect the adaptation of tumor cells to an acidic microenvironment and their acquisition of a more invasive phenotype. These data support the hypothesis that ASIC1 contributes to PTC progression through coordinated regulation of proliferation, metabolic adaptation, EMT, and metastatic dissemination.

Because ASIC1 is markedly upregulated in numerous malignancies [13–19] while exhibiting relatively restricted expression in most normal peripheral tissues, it has attracted considerable interest as a potential therapeutic target. Pharmacological inhibition of ASIC1 using non-selective inhibitors such as amiloride or selective peptide antagonists, including psalmotoxin-1 (PcTx1), has reduced tumor cell migration, invasion, and tumor growth in preclinical models. Although these findings are promising, further studies are required to establish the efficacy and safety of ASIC1-targeted therapies in patients with cancer [7, 10, 11, 13, 20].

Limitations. This study has several limitations. It was conducted at a single center; therefore, the findings require validation in large-scale, multicenter studies. In addition, the relatively small number of patients in the overall cohort and

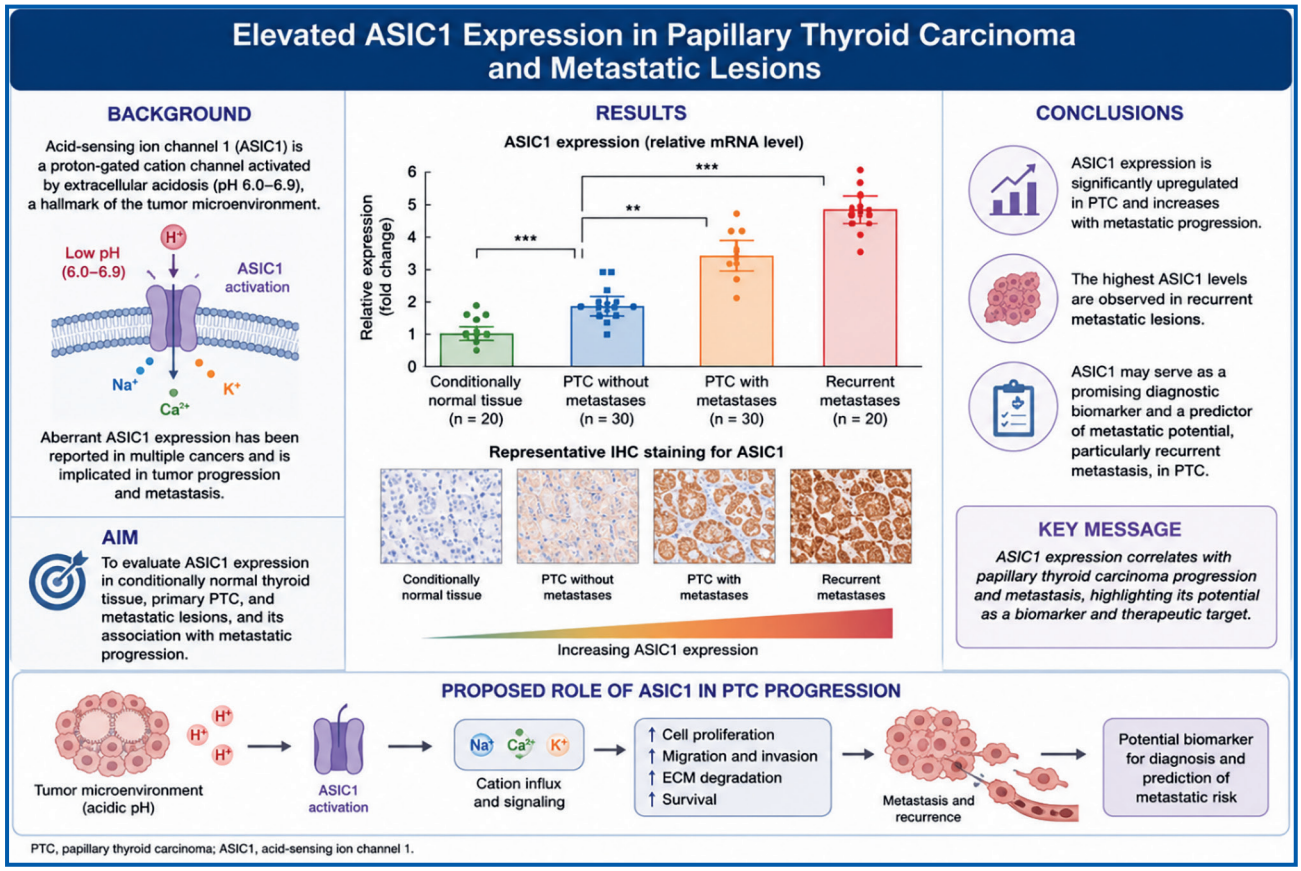


Figure 3. A diagram summarizing the obtained and literature data

Note: scheme created using ChatGPT.

in individual subgroups may have influenced the measured levels of the studied parameters. There are also certain difficulties with collecting postoperative experimental material.

Conclusions

Elevated ASIC1 expression is associated with papillary thyroid carcinoma progression and metastatic dissemination. The significantly higher expression observed in metastatic lesions suggests that ASIC1 may represent a useful biomarker for identifying aggressive PTC and predicting metastatic potential, including the risk of recurrent metastasis. Further mechanistic and prospective clinical studies are needed to elucidate the precise role of ASIC1 in thyroid carcinogenesis and to determine its utility as both a prognostic biomarker and a therapeutic target.

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to Professor Ya.M. Shuba for consultation and valuable advice.

References

1. Tronko ND, Pushkarev VM. 30 years of the Chernobyl accident. Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of thyroid gland. Cytol Genet. 2016 Nov-Dec;50(6):15-22.

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

3. Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbuts Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can we predict differentiated thyroid cancer behavior? Role of genetic and molecular markers. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.

4. Hanukoglu I. ASIC and ENaC type sodium channels: conformational states and the structures of the ion selectivity filters. FEBS J. 2017 Feb;284(4):525-545. doi: 10.1111/febs.13840.

5. Wang Y, Zhou H, Sun Y, Huang Y. Acid-sensing ion channel 1: potential therapeutic target for tumor. Biomed Pharmacother. 2022 Nov;155:113835. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113835.

6. Zhang L, Zheng L, Yang X, et al. Pathology and physiology of acid-sensitive ion channels in the digestive system (Review). Int J Mol Med. 2022 Jul;50(1):94. doi: 10.3892/ijmm.2022.5150.

7. Gründer S, Vanek J, Pissas KP. Acid-sensing ion channels and downstream signalling in cancer cells: is there a mechanistic link? Pflugers Arch. 2024 Apr;476(4):659-672. doi: 10.1007/s00424-023-02902-z.

8. 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):248-54. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.

9. Zhu S, Zhou HY, Deng SC, et al. ASIC1 and ASIC3 contribute to acidity-induced EMT of pancreatic cancer through activating Ca^{2+}/RhoA pathway. Cell Death Dis. 2017 May 18;8(5):e2806. doi: 10.1038/cddis.2017.189.

10. Shah S, Chu Y, Cegielski V, Chu XP. Acid-Sensing Ion Channel 1 Contributes to Weak Acid-Induced Migration of Human Malignant Glioma Cells. Front Physiol. 2021 Sep 7;12:734418. doi: 10.3389/fphys.2021.734418.

11. Yang C, Zhu Z, Ouyang X, et al. Overexpression of acid-sensing ion channel 1a (ASIC1a) promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion. Transl Cancer Res. 2020 Dec;9(12):7519-7530. doi: 10.21037/tcr-20-2115.

12. Wu X, Wang B, Hou Y, et al. PFKM-Mediated Glycolysis: A Pathway for ASIC1 to Enhance Cell Survival in the Acidic Microenvironment of Liver Cancer. Biomolecules. 2025 Mar 1;15(3):356. doi: 10.3390/biom15030356.

13. Ackermann K, Wallner S, Brochhausen C, Schreml S. Expression Profiles of ASIC1/2 and TRPV1/4 in Common Skin Tumors. Int J Mol Sci. 2021 Jun 2;22(11):6024. doi: 10.3390/ijms22116024.

14. Tian Y, Bresenitz P, Reska A, El Moussaoui L, Beier CP, Gründer S. Glioblastoma cancer stem cell lines express functional acid sensing ion channels ASIC1a and ASIC3. Sci Rep. 2017 Oct 20;7(1):13674. doi: 10.1038/s41598-017-13666-9.

15. Gupta SC, Singh R, Asters M, et al. Regulation of breast tumorigenesis through acid sensors. Oncogene. 2016 Aug 4;35(31):4102-11. doi: 10.1038/onc.2015.477.

16. Zhou ZH, Song JW, Li W, et al. The acid-sensing ion channel, ASIC2, promotes invasion and metastasis of colorectal cancer under acidosis by activating the calcineurin/NFAT1 axis. J Exp Clin Cancer Res. 2017 Sep 19;36(1):130. doi: 10.1186/s13046-017-0599-9.

17. Wu Y, Gao B, Xiong QJ, Wang YC, Huang DK, Wu WN. Acid-sensing ion channels contribute to the effect of extracellular acidosis on proliferation and migration of A549 cells. Tumour Biol. 2017 Jun;39(6):1010428317705750. doi: 10.1177/1010428317705750.

18. Zhang Y, Cao N, Gao J, et al. ASIC1a stimulates the resistance of human hepatocellular carcinoma by promoting EMT via the AKT/GSK3β/Snail pathway driven by TGFβ/Smad signals. J Cell Mol Med. 2022 May;26(10):2777-2792. doi: 10.1111/jcmm.17288.

19. Chen X, Sun X, Wang Z, et al. Involvement of acid-sensing ion channel 1a in gastric carcinoma cell migration and invasion. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2018 May 1;50(5):440-446. doi: 10.1093/abbs/gmy026.

20. Sheng Y, Wu B, Leng T, Zhu L, Xiong Z. Acid-sensing ion channel 1 (ASIC1) mediates weak acid-induced migration of human malignant glioma cells. Am J Cancer Res. 2021 Mar 1;11(3):997-1008.

Received 19.05.2026
Revised 02.09.2026
Accepted 18.09.2026

Information about authors

Marian V. Ostafiichuk, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0446-051X

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

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; https://orcid.org/0000-0003-0347-7771

Nataliia I. Levchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, 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: levnataly@meta.ua; https://orcid.org/0000-0003-0482-5176

Petro P. Zinych, PhD in Medicine, Senior Scientist, Department of Endocrine Gland Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: zinychpiter@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8890-4343

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

Mykola D. Tronko, Academician of NAMSU, Corresponding Member of NASU, 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 according to the plan of research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU".

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

Остафійчук М.В., Гуда Б.Б., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Зінич П.П., Ковзун О.І., Тронько М.Д.
ДУ «Інститут ендокринології та метаболізму імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Експресія кислотно-чутливого іонного каналу 1 в пухлинах папілярної карциноми щитоподібної залози та метастатичних ураженнях

Резюме. ***Актуальність.*** Кислотно-чутливий іонний канал 1 (ASIC1) є протон-активованим катіонним каналом, який кодується геном *ASIC1*, одним із п'яти паралогічних генів, що формують тривимірні кислотно-чутливі канали ссавців. Кисле позаклітинне мікросередовище є ознакою солідних пухлин. ASIC1 активується позаклітинним закисленням і функціонує як ключовий сенсор ацидозу пухлини. Накопичені на сьогодні дані свідчать про участь ASIC1 у регуляції численних аспектів пухлинної біології, зокрема проліферації, міграції, інвазії та метастатичного поширення злоякісних клітин. Аберантна експресія ASIC1 була зареєстрована при низці злоякісних новоутворень: гепатоцелюлярній карциномі, раку молочної залози, шлунка й головного мозку, що свідчить про потенційну роль цього іонного каналу як нового біомаркера й терапевтичної мішені. ***Мета:*** дослідити експресію ASIC1 в умовно нормальній тканині щитоподібної залози, первинній папілярній карциномі щитоподібної залози (ПКЩЗ) і метастатичних ураженнях, а також оцінити її зв'язок із метастатичним прогресуванням. ***Матеріали та методи.*** Післяопераційні зразки тканини були отримані в хірургічному відділенні клініки. Кількість ASIC1 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. ***Результати.*** Експресія ASIC1 була значно вищою в тканині первинної ПКЩЗ без метастазів порівняно з прилеглою умовно нормальною тканиною. Крім того, пухлини з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів характеризувалися більшою експресією ASIC1, ніж неметастатичні ПКЩЗ. Найвищі показники виявлено в рецидивуючих метастатичних ураженнях, що вказує на прогресивне зростання експресії під час дисемінації та рецидивування пухлини. ***Висновки.*** Підвищена експресія ASIC1 пов'язана з прогресуванням ПКЩЗ і метастатичним потенціалом. Отримані результати свідчать про те, що ASIC1 може бути перспективним діагностичним біомаркером за ПКЩЗ та потенційним предиктором поширення метастазів, зокрема рецидивного метастазування. Необхідні подальші дослідження для уточнення механістичної ролі ASIC1 у прогресуванні раку щитоподібної залози та оцінки його цінності як терапевтичної мішені.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози; кислотно-чутливий іонний канал 1; первинні метастази; рецидивні метастази; біомаркер

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1778

I. Siemionkowicz
University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine

Biological Information Repair in diabetes: a translational model for reprogramming cellular signalling in all types of diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** *Given the current understanding of diabetes mellitus as a multifactorial systemic disease with profound disturbances in cellular signalling, metabolic regulation, and intercellular communication, novel translational approaches that can influence glycaemic control and biological informational disorganization in target tissues are needed. The purpose of this study was to evaluate the Biological Information Repair concept as a method of restoring signalling and metabolic homeostasis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.* ***Materials and methods****. A single-centre, prospective, open-label interventional study with duration of 12 months included 110 patients aged 18–70 years (37 with type 1 diabetes and 73 with type 2 diabetes). Biological Information Repair included nutritional modification of each patient's diet, adjustment of their pharmacotherapy, and correction of other cardiometabolic risk factors.* ***Results****. Over 12 months, glycated haemoglobin levels dropped from an initial average of 8.9 to 7.4 % (p < 0.001). Fasting plasma glucose levels declined from 9.6 ± 2.1 to 7.4 ± 1.5 mmol/L (p < 0.001). In patients with preserved endogenous insulin secretion, the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance reduced from an initial average of 4.8 ± 1.6 to 3.2 ± 1.1 (p < 0.001). Additionally, body mass index values decreased from an initial average of 30.8 ± 4.9 to 28.9 ± 4.4 kg/m^2 (p = 0.004). Systolic and diastolic blood pressure values also dropped by 9 and 5 mmHg, respectively (p = 0.01 and p = 0.03). Furthermore, levels of albumin in the urine decreased significantly (p = 0.04), while glomerular filtration rate remained stable.* ***Conclusions****. The most pronounced metabolic and anti-inflammatory effects were observed in type 2 diabetes. The practical significance of this study lies in the possibility of employing the Biological Information Repair approach to manage type 1 and type 2 diabetes mellitus in a way that is individualized to each patient.*

Keywords: *insulin resistance; metabolic homeostasis; inflammatory; insulin secretion; glycaemic variability*

Introduction

Multiple factors cause insulin resistance, immunometabolic dysregulation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in DM, a common disease. In DM treatment, cellular communication is considered [1]. BIR (Biological Information Repair) models cellular signalling reprogramming in all diabetes types. Polish research from 2021–2025 suggests DM can be influenced. Thus, Jaworski et al. [2] found that metabolic remodelling and DM remission were obtained in Polish T2DM patients over time. DM development can be influenced. In an experiment by Dobosz et al. [3], metformin therapy of pancreatic β-cells exposed to lipotoxic chemicals improved insulin production. This suggests an effect on DM's metabolic disorganisation. Wróblewski et al. [4] found that women with T2DM have altered genes and miRNAs related to inflammatory processes, oxidative stress, and glucose metabolism in their adipose tissue. These findings indicate that many dysregulated mechanisms in the body cause T2DM. Cecerska-Heryć et al. [5] found that oxidative stress and inflammatory indicators in T1DM and T2DM patients were linked to body mass index (BMI), DM therapy, and disease consequences. Thus, DM involves numerous interconnected pathogenic mechanisms.

Adamczak et al. recommended nephroprotective antihyperglycemic medications for T2DM and chronic renal disease patients in their position paper. Specific medications for specific categories of DM patients suggest treating DM based on its phenotype, organ damage, or other comorbidities [7]. Araszkiewicz et al. [8] summarised the Polish Diabetes Association's 2025 recommendations, which recommended the same. They recommend individualising DM medication depending on DM type, renal function, car-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Іренеуш Семьонкович, Університет медицини та соціальних наук, м. Харків, Україна; e-mail: ireneuszsiemionkowicz@gmail.com
For correspondence: Ireneusz Siemionkowicz, University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ireneuszsiemionkowicz@gmail.com
Full list of author's information is available at the end of the article.

diovascular risk, body mass index, and therapeutic goals. DM is heterogeneous, as these recommendations show. Uruska et al. [9] showed that certain newly diagnosed T1DM patients can experience clinical remission and that their disease history differs in the early stages. Thus, T1DM patients may respond biologically differently. Odyjewska et al. [10] found that many T1DM children secrete C-peptide after clinical remission. This shows physiologic disparities in T1DM response. Thus, T1DM and T2DM patients and groups of patients with similar DM can have different physiologic responses to DM.

The Poles' findings add to the diabetes mellitus signalling discussion [11]. Janczura et al. [12] found insulin resistance and proinflammatory markers in Polish diabetics. Kiełbowski et al. [13] examined the role of NAD^+ (nicotinamide adenine dinucleotide) and protein modifications in regulating pancreatic β cell function, insulin secretion, and lipids. Dysregulation of these processes in diabetes mellitus is a contributing factor to cellular signalling disorganisation in these patients. Pluta et al. [14] examined the adherence to therapy regimens in Polish T1DM and T2DM patients involved in disease management education programs. The scientists found that many of these individuals did not follow their treatments. These findings suggest that diabetes patients may need methods other than education to restore cellular signalling.

Given the current understanding of DM as a multifactorial systemic disease with profound disturbances in cellular signalling, metabolic regulation, and intercellular communication, novel translational approaches that can influence glycaemic control and biological informational disorganization in target tissues are needed.

The purpose of the study was clinical and experimental testing of the BIR concept to restore cellular signalling and metabolic equilibrium in diabetics. The study examined signalling disruptions, BIR's effects on glycaemic control and metabolic adaption, and informational reprogramming's involvement in personalised diabetes care.

Materials and methods

A single-centre, prospective, open-label, uncontrolled translational interventional clinical-laboratory study was performed. The follow-up period was 12 months, with the patients being controlled at 3, 6, and 12 months of the study. The protocol was approved by the local ethics committee in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki [15] and the principles of clinical ethics [16]. Written informed consent was obtained from each patient prior to enrolment in the study.

The study comprised 110 participants aged 18–70 with current diagnostic criteria for diabetes mellitus [17]. Paediatric patients were excluded from the study due to the minimum age of 18. Additionally, the maximum age of 70 years was utilised to eliminate patients whose diabetes may have been affected by age-related physiological deterioration, which could have introduced confounding variables. Out of the total enrolled, 37 had T1DM and 73 had T2DM. Each patient had to have a disease duration of at least 1 year, a HbA1c (glycated haemoglobin) score between 7.0 and 11.0 %, and stable therapy [18] for at least 3 months before inclusion.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients at baseline (n = 110)

Indicator	Value
Age, years	54.3 ± 10.8
Males, n (%)	68 (61.8)
Duration of diabetes, years	8.6 ± 5.1
T1DM, n (%)	37 (33.6)
T2DM, n (%)	73 (66.4)
BMI, kg/m^2	30.8 ± 4.9
SBP, mmHg	138.2 ± 14.4
DBP, mmHg	84.1 ± 9.3
Arterial hypertension, n (%)	71 (64.5)
HbA1c, %	8.9 ± 1.1
HOMA-IR (T2DM)	4.8 ± 1.6

Source (here and in Tables 2–12): prepared by the author.

Patients with eGFR values below 45 mL/min/1.73 m^2, active infectious or autoimmune diseases, heart failure, malignancy, pregnancy, or any confounding conditions were excluded from the study. The article lists the study's endpoints. Table 1 shows the clinical and demographic features of enrolled individuals.

The BIR program was implemented as comprehensive metabolic and signalling reprogramming aimed at reducing gluco- and lipotoxicity, restoring insulin receptor signalling, decreasing systemic inflammation, improving mitochondrial function, and stabilizing neuroendocrine regulation.

The intervention included individualized nutritional modification with controlled restriction of rapidly absorbable carbohydrates, optimization of macronutrient composition, and normalization of caloric intake according to BMI. BMI (kg/m^2) was calculated as body weight (kg) divided by height squared (m^2) and was assessed longitudinally. In overweight or obese patients, a target weight reduction of ≥ 5–10 % from baseline was considered clinically meaningful.

Pharmacotherapy was tailored to diabetes type, renal function, cardiovascular risk, and comorbidities. Without contraindications, metformin at 1,000–2,000 mg/day was first-line treatment for T2DM. Empagliflozin 10–25 mg/day or dapagliflozin 10 mg/day were prescribed for intolerance or ineffectiveness, along with GLP-1 receptor agonists liraglutide 0.6–1.8 mg subcutaneously daily or semaglutide 0.25–1.0 mg subcutaneously once weekly. Clinical indications, metabolic profile, and tolerance dictated drug selection. Basal-bolus insulin therapy was optimised for T1DM patients employing long-acting and ultra-rapid insulin analogues to reduce glycaemic fluctuation.

Given the high prevalence of arterial hypertension among patients with diabetes, all participants underwent regular monitoring of systolic and diastolic BP (blood pressure) (mmHg) using an automated oscillometric method at rest. The target blood pressure level was < 130/80 mmHg. Antihypertensive therapy (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers) was adjusted according to current clinical guidelines.

The morning after an 8–12-hour overnight fast, venous blood samples were taken at each follow-up visit using standardised preanalytical techniques for fasting blood collection in clinical research and laboratory diagnostics [19]. The Cobas 8000 analyser (Roche Diagnostics, Switzerland) tested plasma glucose (mmol/L) using hexokinase. High-performance liquid chromatography with the D-100 analyser (Bio-Rad Laboratories, USA) measured HbA1c (%). The Cobas e411 analyser (Roche Diagnostics, Switzerland) was used to test insulin (μIU/mL) and C-peptide (ng/mL) using electrochemiluminescence immunoassay HOMA-IR was computed using the usual formula (fasting serum insulin (mU/L) × FPG (mmol/L) / 22.5) [20]. High-sensitivity CRP (mg/L) was determined by immunoturbidimetry. The Stat Fax 4200 photometer (Awareness Technology, USA) was used to measure IL-6 and TNF-α concentrations (pg/mL) using ELISA. MDA (malondialdehyde) (μmol/L) was measured spectrophotometrically using TBARS, and TAC (total antioxidant capacity) (mmol Trolox equivalents/L) was measured using FRAP on the BS-240 analyser (Mindray, China). Serum creatinine (μmol/L) was measured kinetically, and eGFR was computed using the CKD-EPI algorithm. Early renal involvement was assessed by measuring urinary albumin (mg/L) and ACR (mg/g).

The primary endpoints were the change in HbA1c (%) and HOMA-IR index after 12 months. Secondary endpoints included changes in BMI, blood pressure, systemic inflammatory markers, and oxidative stress parameters. In addition to the overall cohort analysis, a subgroup analysis was performed to evaluate differential responses to the BIR program according to diabetes type. Patients were stratified into T1DM and T2DM groups. The subgroup analysis included comparisons of longitudinal changes in clinical, metabolic, inflammatory, and renal parameters over the 12-month follow-up period. The time effect (p^1), between-group differences (p^2), and group × time interaction effect (p^3) were assessed using a linear mixed model.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 26 (IBM, USA). Normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Data are presented as M ± SD (mean ± standard deviation) or median with interquartile range, as appropriate. Repeated measurements were analysed using a LMM (linear mixed model) with a random patient effect. A two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Integrated metabolic and clinical effects of the BIR intervention in the overall cohort

A total of 110 patients with T1DM and T2DM completed the 12-month follow-up period. At baseline, the cohort was characterized by suboptimal glycaemic control, a high prevalence of overweight or obesity, frequent arterial hypertension, and laboratory signs of subclinical systemic inflammation.

During the 12 months of implementation of the BIR program, a gradual and sustained improvement in glycaemic parameters and insulin resistance indices was observed. The dynamics of these changes are presented in Table 2.

LMM analysis revealed a statistically significant time effect on HbA1c ($p < 0.001$), fasting plasma glucose ($p < 0.001$), and HOMA-IR ($p < 0.001$). HbA1c levels significantly declined over 12 months from an initial level of 8.9 to 7.4 % (1.5 % reduction), indicating a significant reduction in the risk of developing microvascular complications of diabetes. The greatest reduction in HbA1c levels occurred during the first 6 months of the study, after which the HbA1c levels stabilized. A reduction in HOMA-IR values of 32 % indicated an improvement in insulin sensitivity. C-peptide concentrations did not significantly decline over time ($p = 0.08$), indicating both that there was no additional stress placed upon the pancreatic beta cells during the treatment period, as well as that the beta cells were not experiencing functional exhaustion.

In addition to glycaemic parameters, the intervention was accompanied by changes in anthropometric and hemodynamic indicators, which represent markers of systemic metabolic recovery. These data are presented in Table 3.

Over 12 months, mean BMI decreased from 30.8 ± 4.9 to 28.9 ± 4.4 kg/m² ($p = 0.004$), corresponding to an average body weight reduction of approximately 6 % from baseline. This degree of weight reduction was associated with improvement in insulin sensitivity, a decrease in inflammatory activity, and cardiometabolic profile. Blood pressure parameters also demonstrated moderate but statistically significant reductions: mean systolic blood pressure decreased by

Table 2. Dynamics of glycaemic control and insulin resistance

Indicator	Baseline	3 months	6 months	12 months	p (LMM)
Glucose, mmol/L	9.6 ± 2.1	8.4 ± 1.9	7.8 ± 1.6	7.4 ± 1.5	< 0.001
HbA1c, %	8.9 ± 1.1	8.1 ± 0.9	7.6 ± 0.8	7.4 ± 0.7	< 0.001
Insulin, μU/mL*	18.2 ± 6.5	16.0 ± 5.9	14.3 ± 5.2	13.8 ± 4.8	0.002
HOMA-IR*	4.8 ± 1.6	4.0 ± 1.4	3.4 ± 1.2	3.2 ± 1.1	< 0.001
C-peptide, ng/mL	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	1.9 ± 0.6	0.08

Note: * — analysis was performed for patients with preserved endogenous insulin secretion (n = 85).

Table 3. Dynamics of anthropometric and hemodynamic parameters

Indicator	Baseline	3 months	6 months	12 months	p (LMM)
BMI, kg/m²	30.8 ± 4.9	29.9 ± 4.7	29.2 ± 4.5	28.9 ± 4.4	0.004
SBP, mmHg	138.2 ± 14.1	134.4 ± 12.5	131.3 ± 11.2	129.3 ± 10.6	0.01
DBP, mmHg	84.3 ± 9.4	82.3 ± 8.5	80.1 ± 7.2	79.3 ± 7.4	0.03

9 mmHg (p = 0.01), and diastolic blood pressure decreased by 5 mmHg (p = 0.03). Such changes are clinically relevant in terms of cardiovascular risk reduction.

To assess the impact of the intervention on systemic inflammation, the dynamics of hs-CRP, IL-6, and TNF-α were analysed. The results are presented in Table 4.

A statistically significant reduction in hs-CRP (p = 0.01) and IL-6 (p = 0.03) levels indicates a reduction in the markers of inflammation in the body. The levels of hs-CRP decreased by approximately 34 % from baseline. Additionally, while trends in TNF-α levels indicated a potential reduction in the marker of inflammation, the change was not statistically significant (p = 0.07). However, the reduction of these markers of inflammation is one of the main aspects of the BIR concept itself, as chronic inflammation is one of the main contributors to insulin resistance. Thus, these changes are both statistically and physiologically significant.

Markers of oxidative stress, reflecting mitochondrial dysfunction and cellular metabolic strain, were analysed separately. The corresponding data are presented in Table 5.

Over the 12-month follow-up period, a statistically significant reduction in MDA levels (p = 0.02) and an increase in TAC (p = 0.01) were observed. The approximately 18 % decrease in MDA indicates reduced lipid peroxidation, whereas the increase in TAC reflects an improvement in antioxidant reserve. Although these changes were moderate in magnitude, their consistency and statistical significance confirm a beneficial effect of the intervention on redox homeostasis.

Renal function was assessed using eGFR and the urinary ACR. The results are presented in Table 6.

Despite the stable levels of eGFR (p = 0.42), a statistically significant reduction in albuminuria was detected (p = 0.04), especially among patients with baseline microalbuminuria. A reduction in albuminuria is associated with a reduced risk of the occurrence of nephropathy and cardiovascular events. Overall analysis of the cohort revealed significant improvement in the primary endpoints (HbA1c and HOMA-IR). Other parameters showed less pronounced but still significant improvements following implementation of the BIR program. Thus, after 12 months of implementing the BIR program for participants within the study, it becomes evident that there was a beneficial effect to most of the parameters measured in these patients, including glycaemic and metabolic parameters and markers of inflammation, oxidative stress, anthropometrics, hemodynamics, and renal function.

Subgroup analysis of BIR intervention effectiveness in patients with T1DM and T2DM

Considering the different pathophysiological mechanisms underlying type 1 and type 2 diabetes, a separate analysis of the subgroups was performed to assess the impact of the BIR in each of these types of diabetes. Such an analysis would allow for the assessment of the dynamics of the various markers of metabolism and inflammation within each of the groups, and to potentially discover effects specific to the type of diabetes that can inform the personalization of therapeutic strategies. Furthermore, the dynamics of glycaemic control can be assessed by measuring the changes in HbA1c and fasting glucose levels over the 12-month period of the intervention (Table 7).

Table 4. Dynamics of systemic inflammatory markers

Indicator	Baseline	3 months	6 months	12 months	p (LMM)
hs-CRP, mg/L	4.6 ± 2.1	3.8 ± 1.9	3.2 ± 1.6	3.1 ± 1.5	0.01
IL-6, pg/mL	6.8 ± 2.4	6.0 ± 2.1	5.5 ± 1.9	5.2 ± 1.8	0.03
TNF-α, pg/mL	8.1 ± 2.7	7.6 ± 2.5	7.2 ± 2.4	7.0 ± 2.3	0.07

Table 5. Dynamics of oxidative stress parameters

Indicator	Baseline	3 months	6 months	12 months	p (LMM)
MDA, μmol/L	5.9 ± 1.4	5.5 ± 1.3	5.2 ± 1.2	4.8 ± 1.1	0.02
TAC, mmol Trolox/L	1.02 ± 0.21	1.11 ± 0.18	1.14 ± 0.19	1.21 ± 0.18	0.01

Table 6. Dynamics of renal parameters

Indicator	Baseline	3 months	6 months	12 months	p (LMM)
GFR, ml/min/1.73 m^2	82.3 ± 18.1	82.6 ± 17.1	83.2 ± 17.5	84.4 ± 17.2	0.42
Albumin/creatinine, mg/g	46.3 (28.1–82.3)	42.5 (24.5–74.2)	38.4 (22.6–70.1)	32.2 (18.1–61.5)	0.04

Table 7. Subgroup analysis of glycaemic control dynamics in patients with T1DM and T2DM during 12 months of BIR intervention

Indicator	Group	Baseline	3 months	6 months	12 months	p^1	p^2	p^3
HbA1c, %	T1DM	8.7 ± 1.0	8.2 ± 0.9	7.8 ± 0.8	7.6 ± 0.7	< 0.001	0.04	0.21
	T2DM	9.0 ± 1.1	8.0 ± 0.9	7.5 ± 0.8	7.3 ± 0.7			
Glucose, mmol/L	T1DM	9.4 ± 2.0	8.6 ± 1.8	8.0 ± 1.5	7.8 ± 1.4	< 0.001	0.08	0.34
	T2DM	9.8 ± 2.2	8.3 ± 1.9	7.6 ± 1.6	7.2 ± 1.5			

Significant temporal effects on HbA1c and fasting plasma glucose levels ($p^1 < 0.001$) showed that the intervention significantly lowered glycemia in type 1 and type 2 diabetes patients. HbA1c readings differed between groups ($p = 0.04$). After 12 months of BIR treatment, type 2 diabetic patients' HbA1c readings decreased from 9.0 ± 1.1 % to 7.3 ± 0.7 %. The decrease in HbA1c in type 1 diabetes patients was less substantial, decreasing from 8.7 ± 1.0 % to 7.6 ± 0.7 % (−1.1 %). HbA1c levels improved similarly in both groups, with no significant interaction between group and time ($p^3 = 0.21$). Similar results were reported for fasting plasma glucose. Both groups' fasting plasma glucose levels dropped, but type 2 diabetes patients' more. BIR's goal of lowering beta cell glucotoxicity regardless of hyperglycaemia cause is supported by these data.

Considering the pathophysiological features of insulin metabolism, changes in insulin resistance parameters were analysed separately in patients with T2DM. These results are presented in Table 8.

Since exogenous insulin therapy in T1DM limits correct HOMA-IR index interpretation, only T2DM patients were assessed for insulin resistance. The subgroup showed significant reductions in fasting insulin levels ($p = 0.002$) and HOMA-IR ($p < 0.001$). After 12 months, the mean HOMA-IR index dropped by 35 % from baseline (5.1 ± 1.7 to 3.3 ± 1.2). Insulin resistance is a primary pathogenetic mechanism of T2DM and a crucial therapeutic target for reducing disease development and consequences, making this one of the most therapeutically significant findings.

Translationally, BIR intervention may reduce hyperinsulinemic compensation and metabolic overload of β-cells by modulating insulin receptor signalling and post-receptor pathways.

To evaluate the impact of the BIR intervention on somatic and hemodynamic components of cardiometabolic risk, a subgroup analysis of changes in BMI and blood pressure parameters was performed in patients with T1DM and T2DM (Table 9).

Patients with T1DM and T2DM had their BMI and blood pressure measured to study subgroup-specific changes in anthropometric and haemodynamic parameters across time. A statistically significant interaction was seen in BMI measures between the two groups ($p^3 = 0.03$). T2DM patients saw a substantial drop in BMI from 33.4 ± 4.2 kg/m^2 to 30.5 ± 3.7 kg/m^2 after 12 months of treatment ($p^1 < 0.001$). The BMI of the T1DM group fell from 25.6 ± 3.2 to 24.9 ± 2.9 kg/m^2 throughout the same period ($p^1 = 0.11$). BMI reduced considerably in T2DM patients but not T1DM patients. In haemodynamic parameters, results were similar. Patients with T2DM showed substantial decreases in systolic blood pressure (141.2 ± 13.4 to 129.8 ± 9.8 mmHg, $p^1 = 0.004$) and diastolic blood pressure (86.2–79.1 ± 7.1 mmHg, $p^1 = 0.01$). In the T1DM group, systolic blood pressure reduced from 132.3 ± 12.1 to 126.8 ± 9.1 ($p^1 = 0.07$), and diastolic blood pressure decreased from 81.3 ± 8.6 to 77.9 ± 7.2 ($p^1 = 0.10$). Additionally, significant differences were seen in systolic ($p^2 = 0.01$) and diastolic ($p^2 = 0.04$) blood pressure measures across groups.

Table 8. Dynamics of insulin resistance parameters in patients with T2DM during 12 months of BIR intervention

Indicator	Baseline	3 months	6 months	12 months	p^1
Insulin, μU/mL	19.1 ± 6.3	16.8 ± 5.8	14.9 ± 5.1	14.2 ± 4.7	0.002
HOMA-IR	5.1 ± 1.7	4.2 ± 1.5	3.6 ± 1.3	3.3 ± 1.2	< 0.001

Table 9. Subgroup analysis of anthropometric and hemodynamic parameter dynamics in patients with T1DM and T2DM

Indicator	Group	Baseline	3 months	6 months	12 months	p^1	p^2	p^3
BMI, kg/m^2	T1DM	25.6 ± 3.2	25.3 ± 3.1	25.1 ± 3.0	24.9 ± 2.9	0.11	< 0.001	0.03
	T2DM	33.4 ± 4.2	31.9 ± 4.0	31.2 ± 3.9	30.5 ± 3.7	< 0.001		
SBP, mmHg	T1DM	132.3 ± 12.1	129.4 ± 10.2	127.7 ± 9.4	126.8 ± 9.1	0.07	0.01	0.24
	T2DM	141.2 ± 13.4	134.4 ± 11.3	131.3 ± 10.2	129.8 ± 9.8	0.004		
DBP, mmHg	T1DM	81.3 ± 8.6	79.1 ± 7.3	78.4 ± 7.6	77.9 ± 7.2	0.10	0.04	0.28
	T2DM	86.2 ± 9.4	82.2 ± 8.4	80.2 ± 7.4	79.1 ± 7.1	0.01		

Table 10. Subgroup analysis of systemic inflammatory marker dynamics in patients with T1DM and T2DM during BIR intervention

Indicator	Group	Baseline	3 months	6 months	12 months	p^1	p^2	p^3
hs-CRP, mg/L	T1DM	3.9 ± 1.8	3.4 ± 1.6	3.2 ± 1.5	3.1 ± 1.4	0.06	0.03	0.17
	T2DM	4.9 ± 2.2	3.5 ± 1.7	3.1 ± 1.6	2.9 ± 1.5	0.006		
IL-6, pg/mL	T1DM	6.1 ± 2.2	5.6 ± 2.0	5.3 ± 1.9	5.1 ± 1.8	0.08	0.04	0.20
	T2DM	7.2 ± 2.5	5.8 ± 2.0	5.2 ± 1.8	4.9 ± 1.7	0.01		
TNF-α, pg/mL	T1DM	7.5 ± 2.6	7.2 ± 2.4	7.0 ± 2.3	6.9 ± 2.2	0.15	0.06	0.35
	T2DM	8.4 ± 2.8	7.4 ± 2.5	7.1 ± 2.4	6.8 ± 2.3	0.08		

Table 11. Subgroup analysis of oxidative stress parameter dynamics in patients with T1DM and T2DM

Indicator	Group	Baseline	3 months	6 months	12 months	p^1	p^2	p^3
MDA, μmol/L	T1DM	5.4 ± 1.2	5.2 ± 1.2	5.0 ± 1.1	4.9 ± 1.1	0.04	0.03	0.26
	T2DM	6.2 ± 1.5	5.6 ± 1.3	5.1 ± 1.2	4.8 ± 1.1	0.01		
TAC, mmol Trolox/L	T1DM	1.08 ± 0.20	1.12 ± 0.19	1.15 ± 0.18	1.18 ± 0.18	0.07	0.04	0.18
	T2DM	0.99 ± 0.22	1.10 ± 0.19	1.16 ± 0.18	1.22 ± 0.17	0.01		

Table 12. Subgroup analysis of renal function parameter dynamics in patients with T1DM and T2DM during 12 months of BIR intervention

Indicator	Group	Baseline	3 months	6 months	12 months	p^1	p^2	p^3
eGFR, mL/min/1.73 m^2	T1DM	88.3 ± 16.5	89.4 ± 16.2	89 ± 15	89 ± 15	0.41	0.02	0.33
	T2DM	79.1 ± 18.2	80.1 ± 17.6	81 ± 17	81 ± 17	0.38		
Albumin-to-creatinine ratio, mg/g	T1DM	28.6 (15.4–46.4)	26.2 (14.4–42.6)	25 (13–40)	24 (12–39)	0.12	0.01	0.04
	T2DM	52.3 (31.2–91.1)	44 (26–78)	39 (23–69)	36 (20–63)	0.03		

To assess type-specific changes in low-grade systemic inflammation, subgroup analysis of pro-inflammatory markers in patients with T1DM and T2DM was performed (Table 10).

To characterize the impact of the BIR intervention on redox homeostasis and cellular oxidative stress, a subgroup analysis of changes in MDA and TAC was conducted (Table 11).

Oxidative stress markers demonstrated favourable dynamics in both subgroups, with a more pronounced effect in patients with T2DM. MDA levels decreased significantly in both T1DM ($p^1 = 0.04$) and T2DM ($p^1 = 0.01$), with statistically significant between-group differences ($p^2 = 0.03$). Total antioxidant capacity increased in both groups; however, statistically significant improvement was achieved only in T2DM ($p^1 = 0.01$). This suggests more effective restoration of redox homeostasis in the phenotype associated with metabolic overload and mitochondrial dysfunction.

To evaluate nephrological safety and potential nephroprotective effects of the BIR intervention, subgroup analysis of renal function parameters was performed in patients with T1DM and T2DM (Table 12).

Estimated glomerular filtration rate remained stable in both groups throughout the observation period, indicating nephrological safety of the BIR intervention. Meanwhile, the urinary albumin-to-creatinine ratio decreased significantly in patients with T2DM ($p^1 = 0.03$), whereas changes in T1DM did not reach statistical significance. The presence of a statistically significant group × time interaction effect ($p^3 = 0.04$) underscores the type-specific nephroprotective potential of BIR, likely mediated through reduction of glycaemic variability, inflammation, and oxidative stress.

In summary, the subgroup analysis demonstrated that the BIR program exerts a universal beneficial effect on glycaemic control in patients with both T1DM and T2DM. However, the most pronounced metabolic, anti-inflammatory, anthropometric, and nephroprotective effects were observed in patients with T2DM, emphasizing the central role of BIR in modulating insulin resistance and metabolic inflammation. These findings provide a strong foundation for considering BIR as a translational model of cellular signalling reprogramming capable of adapting to different diabetes phenotypes and delivering clinically meaningful long-term benefits.

Discussion

The BIR program significantly altered metabolites, inflammatory, and oxidative markers in type I and type II diabetics. It appears that the BIR program affects cellular signalling mechanisms that cause diabetes [21, 22]. The correlation between HbA1c reduction and Nurkolis et al. [23] suggests that interventions that improve cell sensitivity to insulin result in stable HbA1c reductions regardless of the patient's diabetes treatment. These results were confirmed by Allamreddy et al. [24], who also showed that insulin affects certain cellular signalling pathways. BIR helps secure such an outcome, according to these findings.

T2DM patients saw significant results from the BIR program. HOMA-IR and fasting insulin levels dropped considerably in T2DM patients. Lee et al. [25] found comparable results on insulin resistance as a metabolic therapy target. By targeting specific cellular processes, da Silva Rosa et al. [26] found that insulin signalling abnormalities in the liver and skeletal muscle can be restored. Thus, our findings support earlier research that show insulin resistance can be influenced without changing diabetes medication [27, 28].

In T1DM patients, glycaemic control improved significantly, although the effect was less pronounced than in T2DM. Previous studies indicate that metabolic interventions may influence disease regulation despite autoimmune β-cell injury, as systemic immunometabolic modulation can affect β-cell activity and glycaemic variability [29, 30]. These findings support the hypothesis that broader signalling mechanisms may contribute to T1DM management [31, 32].

The reductions in hs-CRP and IL-6, particularly in T2DM, are consistent with evidence that chronic low-grade inflammation contributes to insulin resistance and diabe-

tes progression [33, 34]. The absence of significant TNF-α changes corresponds with previous observations of high cytokine variability and inconsistent responses to interventions [35]. Improvements in oxidative stress markers, including decreased MDA and increased TAC, support the potential role of BIR in restoring redox balance, which is relevant given the contribution of oxidative stress to diabetic complications [36, 37].

The reduction in albuminuria, mainly observed in T2DM, aligns with previous findings that early nephroprotective effects may occur before measurable changes in GFR [38, 39]. The stable GFR values in the present study further suggest that longer follow-up may be required to detect structural renal changes. Also note the variation in BIR effects between T1DM and T2DM patients. Migliorini et al. [40] found that metabolic and systemic treatments had a wider therapeutic window in T2DM due to insulin resistance, compared to autoimmune β-cell death in T1DM. Zeng et al.'s meta-analysis [41] found that most non-pharmacological and metabolic therapies had greater effects on T2DM patients. The present findings support type-specific sensitivity to cellular signalling reprogramming therapies and the need for a diversified approach to BIR implementation in clinical practice. Interpreting these data requires considering their coherence with the contemporary paradigm of systems and network biology of chronic metabolic disorders. Jorge et al. [42] found that disturbed biological networks, not single molecular targets, caused complex illnesses like diabetes mellitus. Huang et al. [43] advocated P4 medicine (predictive, preventative, personalised, participatory) that emphasised adaptive signalling pathway restoration. In this work, the BIR intervention was able to alter numerous connected pathophysiological pathways simultaneously, which may offer advantages over narrowly targeted therapy techniques.

Conclusions

In this single-centre prospective interventional study, the 12-month BIR program was associated with improvements in metabolic, inflammatory, oxidative, and renal parameters in patients with T1DM and T2DM. Glycaemic control improved in both groups, with HbA1c reduction from 8.7 ± 1.0 % to 7.6 ± 0.7 % in T1DM and from 9.0 ± 1.1 % to 7.3 ± 0.7 % in T2DM. In patients with T2DM, HOMA-IR decreased from 5.1 ± 1.7 to 3.3 ± 1.2, indicating improved insulin sensitivity.

The most pronounced effects were observed in T2DM, including reductions in hs-CRP, IL-6, and MDA levels, together with increased total antioxidant capacity. These changes indicate a potential beneficial influence of BIR on inflammatory and redox-related processes involved in diabetes progression.

Renal function remained stable during follow-up, while albuminuria decreased, particularly in T2DM patients, suggesting a possible nephroprotective effect at early stages of microvascular involvement. Overall, the findings indicate that BIR may represent a translational approach for supporting metabolic regulation and cellular signalling across different diabetes phenotypes, with greater effects in patients characterized by insulin resistance.

However, BIR should not be considered a replacement for established diabetes care but rather a complementary framework requiring further validation. Randomized controlled trials are needed to confirm its clinical efficacy, clarify underlying mechanisms, and determine its long-term impact on diabetes complications.

References

1. Svyatova G, Berezina G, Danyarova L, et al. Genetic predisposition to gestational diabetes mellitus in the Kazakh population. Diabetes Metabol Synd Clin Res Rev. 2022 Dec;16(12):102675. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102675.

2. Jaworski P, Dowgiałło-Gornowicz N, Orłowski M, et al. Type 2 diabetes mellitus remission 10 years after metabolic and bariatric surgery: a multicenter retrospective study in Poland (BARI-10-POL). Videosurgery Miniinv Tech. 2026 Mar;21:52-57. doi: 10.20452/wiitm.2026.18020.

3. Dobosz AM, Krogulec E, Stefanowski N, et al. Metformin promotes lipid droplet-mitochondria coupling and improves insulin secretion in pancreatic β-cells exposed to lipotoxicity. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2025 Oct;1870(7):159664. doi: 10.1016/j.bbalip.2025.159664.

4. Wróblewski A, Strycharz J, Oszajca K, et al. Dysregulation of inflammation, oxidative stress, and glucose metabolism-related genes and miRNAs in visceral adipose tissue of women with type 2 diabetes mellitus. Med Sci Monit. 2023 Jul;29:e939299. doi: 10.12659/MSM.939299.

5. Cecerska-Heryć E, Engwert W, Michałów J, et al. Oxidative stress markers and inflammation in type 1 and 2 diabetes are affected by BMI, treatment type, and complications. Sci Rep. 2025 Jul;15(1):23605. doi: 10.1038/s41598-025-05818-z.

6. Dyussupova AA, Svyatova GS, Berezina GM, et al. Genetic Associations of TCF7L2 (rs7903146) and PPARG (rs1801282) with Prediabetes in the Ethnic Kazakh Population. Diagnost. 2024 Dec;14(24):2769. doi: 10.3390/diagnostics14242769.

7. Adamczak M, Kurnatowska I, Naumnik B, Stompór T, Tylicki L, Krajewska M. Pharmacological nephroprotection in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus — clinical practice position statement of the Polish Society of Nephrology. Int J Mol Sci. 2024 Dec;25(23):12941. doi: 10.3390/ijms252312941.

8. Araszkiewicz A, Borys S, Broncel M, et al. Standards of care in diabetes. The position of Diabetes Poland-2025. Curr Top Diabetes. 2025 Apr;5(1):1-158. doi: 10.5114/ctd/203685.

9. Uruska A, Mietkiewska-Dolecka M, Grzelka-Wozniak A, et al. Clinical remission in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus and HDL function on cholesterol efflux capacity: prospective InLipoDiab1 study. Endocr Connect. 2025 Jun;14(6):e240704. doi: 10.1530/EC-24-0704.

10. Odyjewska E, Kupińska M, Jamiołkowska-Sztabkowska M, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Residual beta-cell function in children with type 1 diabetes after a partial remission phase — a possible relation between C-peptide and betatrophin. Front Endocrinol. 2025 Jun;16:1602777. doi: 10.3389/fendo.2025.1602777.

11. Zilgarayeva A, Smailov N, Pavlov S, et al. Optical sensor to improve the accuracy of non-invasive blood sugar monitoring. Indones J Elect Eng Comp Sci. 2024 Jun;34(3):1489-1498. doi: 10.11591/ijeecs.v34.i3.pp1489-1498.

12. Janczura M, Dropinski J, Gielicz A, et al. Potential roles of psychological and oxidative stress in insulin resistance: a cohort-based study. Diabetol Metab Syndr. 2020 Jul;12:58. doi: 10.1186/s13098-020-00566-8.

13. Kiełbowski K, Bratborska AW, Bakinowska E, Pawlik A. Sirtuins as therapeutic targets in diabetes. Expert Opin Ther Targets. 2025 Mar;29(3):117-135. doi: 10.1080/14728222.2025.2482563.

14. Pluta A, Marzec A, Kobus E, Sulikowska B. Main aspects of preparing diabetic patients in Poland for self-care. Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep;19(18):11365. doi: 10.3390/ijerph191811365.

15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. JAMA. 2025 Jan;333(1):71-74. doi: 10.1001/jama.2024.21972.

16. Varkey B. Principles of clinical ethics and their application to practice. Med Princ Pract. 2021 Jun;30(1):17-28. doi: 10.1159/000509119.

17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan;46:S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.

18. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Dec;49:S183-S215. doi: 10.2337/dc26-S009.

19. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2023 Oct;46(10):e151-e199. doi: 10.2337/dci23-0036.

20. Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y, et al. The homeostasis model assessment-insulin resistance index is inversely associated with serum carotenoids in non-diabetic subjects. J Epidemiol. 2006 Mar;16(2):71-78. doi: 10.2188/jea.16.71.

21. Nasirova R, Gummatova A. Comparative analysis of microcirculation and oxidative metabolism indicators in elderly people with diabetes mellitus with and without diabetic foot using laser Doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy. Euras Health J. 2025 Jan;17(4):85-95. doi: 10.54890/1694-8882-2025-4-85.

22. Nahornyi O, Ziablitsev S. Pathogenetic role of transforming growth factor beta (TGF-β) in the mechanisms of development of diabetic nephropathy (literature review). Med Sci Ukr. 2025 Mar;21(1):128-139. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.16.

23. Nurkolis F, Harbuwono DS, Taslim NA, et al. New insight on dietary strategies to increase insulin sensitivity and reduce diabetes prevalence: an expert perspective and recommendation. Discover Food. 2025 May;5:136. doi: 10.1007/s44187-025-00422-6.

24. Allamreddy S, Arora M, Ganugula R, Friend R, Basu R, Ravi Kumar MNV. Prospects for the convergence of polyphenols with pharmaceutical drugs in type 2 diabetes: challenges, risks, and strategies. Pharmacol Rev. 2025 Jan;77(1):100003. doi: 10.1124/pharmrev.124.001074.

25. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. Diabetes Metab J. 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.

26. Da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. Physiol Rep. 2020 Oct;8(19):e14607. doi: 10.14814/phy2.14607.

27. Moldobaeva M, Omurzakova U. Effectiveness of empagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus combined with heart failure depending on ATP level (literature review). Euras Health J. 2024 Mar;16(2):53-63. doi: 10.54890/1694-8882-2024-2-53.

28. Maksymets TA, Sklyarova HE. The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients with cardiovascular disease treated by statins. Med Sci Ukr. 2023 Sep;19(3):23-30. doi: 10.32345/2664-4738.3.2023.04.

29. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β-cell (do not blame the immune system?). Nat Rev Endocrinol. 2021 Mar;17(3):150-161. doi: 10.1038/s41574-020-00443-4.

30. Podobnik J, Prentice KJ. Metabolic interventions as adjunctive therapies to insulin in type 1 diabetes: current clinical landscape and perspectives. Diabetes Obes Metab. 2025 Mar;27(3):1032-1044. doi: 10.1111/dom.16154.

31. Klymenko M. Progress and prospects in research on low-grade diffuse chronic inflammation: A literature review. Ukr J Med Bio Sport. 2025 Mar;10(1):16-29. doi: 10.63341/ujmbs/1.2025.16.

32. Ojovan V. Biopsychosocial Rehabilitation of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Int J Child Health Nutr. 2026 Jun;15(3):171-185. doi: 10.6000/1929-4247.2026.15.03.5.

33. Sibianu M, Slevin M. The pathogenic role of C-reactive protein in diabetes-linked unstable atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2025 Jul;26(14):6855. doi: 10.3390/ijms26146855.

34. Ranbhise JS, Ju S, Singh MK, et al. Chronic inflammation and glycemic control: exploring the bidirectional link between periodontitis and diabetes. Dent J. 2025 Feb;13(3):100. doi: 10.3390/dj13030100.

35. Alzamil H. Elevated serum TNF-α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. J Obes. 2020 Jan;2020(1):5076858. doi: 10.1155/2020/5076858.

36. Liu J, Li K, Yi Z, Saqirile, Wang C, Yang R. Oxidative-inflammatory crosstalk and multi-target natural agents: decoding diabetic vascular complications. Curr Issues Mol Biol. 2025 Aug;47(8):614. doi: 10.3390/cimb47080614.

37. Osman AAM, Seres-Bokor A, Ducza E. Diabetes mellitus therapy in the light of oxidative stress and cardiovascular complications. J Diabetes Complications. 2025 Feb;39(2):108941. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108941.

38. Liu H, Feng J, Tang L. Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy. Front Physiol. 2022 Nov;13:1020443. doi: 10.3389/fphys.2022.1020443.

39. An N, Wu BT, Yang YW, Huang ZH, Feng JF. Re-understanding and focusing on normoalbuminuric diabetic kidney disease. Front Endocrinol. 2022 Dec;13:1077929. doi: 10.3389/fendo.2022.1077929.

40. Migliorini A, Bader E, Lickert H. Islet cell plasticity and regeneration. Mol Metab. 2014 Jan;3(3):268-274. doi: 10.1016/j.molmet.2014.01.010.

41. Zeng X, Ji QP, Jiang ZZ, Xu Y. The effect of different dietary restriction on weight management and metabolic parameters in people with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetol Metab Syndr. 2024 Oct;16(1):254. doi: 10.1186/s13098-024-01492-9.

42. Jorge H, Correia BR, Castelo-Branco M, Relvas AP. Recursive interplay of family and biological dynamics: adults with type 1 diabetes mellitus under the spotlight. Diabetology. 2025 Aug;6(8):81. doi: 10.3390/diabetology6080081.

43. Huang Q, Fang Q, Hu Z. A P4 medicine perspective of gut microbiota and prediabetes: systems analysis and personalized intervention. J Transl Int Med. 2020 Sep;8(3):119-130. doi: 10.2478/jtim-2020-0020.

Received 18.06.2026
Revised 24.09.2026
Accepted 28.09.2026

Information about author
Ireneusz Siemionkowicz, Student, University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine, e-mail: ireneuszsiemionkowicz@gmail.com; https://orcid.org/0009-0006-1162-9092

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 present study received no external funding.
Use of artificial intelligence. AI-assisted tools were not used in the preparation of this manuscript.

Семьонкович І.
Університет медицини та соціальних наук, м. Харків, Україна

Біологічне відновлення інформації при цукровому діабеті: трансляційна модель перепрограмування клітинної сигналізації при всіх типах цукрового діабету

Резюме. ***Актуальність.*** З огляду на сучасне розуміння цукрового діабету як мультифакторного системного захворювання, що супроводжується глибокими порушеннями клітинної сигналізації, метаболічної регуляції та міжклітинної комунікації, існує потреба в нових трансляційних підходах, здатних впливати на глікемічний контроль і біологічну інформаційну дезорганізацію в тканинах-мішенях. ***Мета:*** оцінити концепцію біологічного відновлення інформації (Biological Information Repair) як методу відновлення сигнальних процесів і метаболічного гомеостазу в осіб із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. ***Матеріали та методи.*** Одноцентрове проспективне відкрите інтервенційне дослідження тривалістю 12 місяців включало 110 пацієнтів віком 18–70 років (37 осіб із цукровим діабетом 1-го типу та 73 — із цукровим діабетом 2-го типу). Біологічне відновлення інформації передбачало індивідуальну модифікацію раціону кожного пацієнта, корекцію фармакотерапії та інших кардіометаболічних факторів ризику. ***Результати.*** Протягом 12 місяців рівень глікованого гемоглобіну знизився із початкового середнього значення 8,9 до 7,4 % ($p < 0,001$). Концентрація глюкози плазми крові натще зменшилася з 9,6 ± 2,1 ммоль/л до 7,4 ± 1,5 ммоль/л ($p < 0,001$). У пацієнтів зі збереженою ендогенною секрецією інсуліну індекс оцінки інсулінорезистентності за гомеостатичною моделлю (HOMA-IR) знизився з початкового середнього показника 4,8 ± 1,6 до 3,2 ± 1,1 ($p < 0,001$). Крім того, індекс маси тіла зменшився з початкового середнього значення 30,8 ± 4,9 кг/м^2 до 28,9 ± 4,4 кг/м^2 ($p = 0,004$). Рівні систолічного й діастолічного артеріального тиску також знизилися відповідно на 9 і 5 мм рт.ст. ($p = 0,01$ та $p = 0,03$). Уміст альбуміну в сечі вірогідно зменшився ($p = 0,04$), тоді як швидкість клубочкової фільтрації залишалася стабільною. ***Висновки.*** Найбільш виражені метаболічні й протизапальні ефекти спостерігалися в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Практичне значення цього дослідження полягає в можливості застосування підходу біологічного відновлення інформації для ведення осіб із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Ключові слова: інсулінорезистентність; метаболічний гомеостаз; запалення; секреція інсуліну; варіабельність глікемії

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.8-009.6-072.7(616.441-006)616.89-02-089 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1779

Sh.Sh. Narzullaev[1], S.S. Davlatov[1], K.E. Rakhmanov[2], B.Z. Khamdamov[1], A.S. Babajanov[2, 3]
[1] Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan
[2] Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan
[3] Samarkand City Health Department, Samarkand, Uzbekistan

Comprehensive diagnosis and surgical treatment of nodular nontoxic goiter: clinical experience and improved surgical strategy

Abstract. ***Background.*** *Nodular goiter is one of the most common thyroid pathologies found in both endemic and non-endemic regions. The frequency of thyroid nodules, according to various authors, reaches 30–50 % among the adult population, and in women this pathology is observed several times more often. The purpose of the study was to improve the outcomes of surgical treatment for nodular nontoxic goiter through a differentiated approach to choosing the volume of surgery and reducing the frequency of postoperative complications.* ***Materials and methods.*** *The study included 186 patients divided into control and main groups. The main group used ultrasound with elastography, fine needle aspiration biopsy, as well as a developed algorithm for selecting the volume of surgery and new surgical instruments. The study was approved by the local ethics committee of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Protocol No. 124 dated March 12, 2024). The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, with subsequent amendments).* ***Results.*** *A comparative analysis showed that the use of comprehensive diagnostics increased the accuracy of the preoperative assessment of nodules (sensitivity 91.4 versus 78.2 % in the control group), reduced the number of unnecessary radical operations and reduced the incidence of complications (6.3 versus 14.1 %). The use of improved instruments has helped to reduce the duration of operations, improve the visualization of anatomical structures, and reduce the risk of damage to the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands.* ***Conclusions.*** *In the long-term follow-up, there was a decrease in the frequency of relapses and an improvement in the quality of life of patients in the main group. The results obtained indicate the high clinical effectiveness of the integrated approach and its feasibility for widespread implementation in the practice of endocrine surgery.*

Keywords: *nodular goiter; non-toxic goiter; elastography; fine needle aspiration biopsy; thyroidectomy; thyroid surgery*

Introduction

Nodular goiter is one of the most common thyroid pathologies, occurring in both endemic and non-endemic regions. According to various authors, the incidence of thyroid nodules reaches 30–50 % among the adult population, with this pathology observed several times more often in women [1]. The rise in incidence is explained not only by environmental and dietary factors, but also by improvements in diagnostic quality, which make it possible to detect nodular formations at earlier stages [2, 3].

In recent years, there has been a trend toward an increasing number of patients with multinodular forms of goiter, which considerably complicates the choice of surgical treatment strategy. The problem is compounded by the fact that some nodules are malignant, and timely detection of such cases is of key importance for the prognosis and quality of life of patients [4, 5].

Despite the wide range of diagnostic and treatment methods available, the question of the optimal surgical strategy for nodular goiter remains debatable. To date, debate continues regarding the indications for radical interventions and the feasibility of organ-sparing operations, which makes this problem relevant both theoretically and practically [6, 7].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Salim Davlatov, MD, DSc, PhD, Professor, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, 67 M. Narshokhiy st., Bukhara, 200103, Uzbekistan; e-mail: sammi-xirurgiya@yandex.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Postoperative complications, including recurrent laryngeal nerve paresis and hypoparathyroidism, significantly reduce patients' quality of life and can lead to prolonged disability. Therefore, the search for optimal methods of preoperative diagnosis and the improvement of surgical technique are important tasks of modern thyroid surgery [8, 9].

One of the key factors for successful treatment of nodular goiter is comprehensive preoperative diagnosis, which enables reliable differentiation between benign and malignant lesions. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) combined with ultrasound examination and modern methods such as elastography significantly increases diagnostic accuracy and determines further surgical strategy [10–12].

Choosing the extent of surgery for nodular goiter requires an individualized approach that takes into account the clinical, morphological, and functional characteristics of the patient. Excessively radical interventions increase the risk of complications, whereas organ-sparing operations, if insufficiently justified, may lead to disease recurrence [13]. This underscores the need to develop differentiated algorithms for choosing surgical treatment strategy.

Thus, the high prevalence of nodular goiter, the incidence of complications, the risk of malignant transformation, and unresolved issues regarding the choice of extent of surgical intervention determine the relevance of further research in this field. Improving methods of preoperative diagnosis and developing differentiated approaches to surgical treatment represent an important direction for increasing the effectiveness of therapy and improving patients' quality of life.

The purpose of the study was to improve the results of surgical treatment of nodular nontoxic goiter through a differentiated approach to choosing the extent of surgery and reducing the incidence of postoperative complications.

Materials and methods

The study was conducted at the Bukhara Regional Endocrinology Dispensary and the Department of Surgery of the Bukhara State Medical Institute between 2020 and 2024. The study included 186 patients with nodular nontoxic goiter who underwent various types of surgical interventions. Patients were divided into control and main groups for a comparative analysis of the effectiveness of traditional and improved treatment strategies.

The study was approved by the local ethics committee of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Protocol No. 124 dated 12.03.2024). The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, with subsequent amendments). All participants signed informed voluntary consent to participate in the study and to the use of anonymized clinical and laboratory data for scientific purposes prior to enrollment.

Inclusion criteria were the presence of nodular nontoxic goiter confirmed by clinical and instrumental methods, age over 18 years, and the absence of severe concomitant diseases in the decompensation stage. Exclusion criteria were severe concomitant cardiovascular and respiratory pathology, pregnancy, and the patient's refusal to participate in the study. Patients with pronounced forms of goiter predominated among those 186 examined, indicating late presentation for medical care and underscoring the need for early diagnosis and timely surgical treatment of nodular forms of thyroid disease (Fig. 1).



Figure 1. Patient K., 52 years old. Nodular goiter

The diagnostic workup included standard clinical examination methods, laboratory tests (complete blood count, biochemical parameters, determination of thyroid hormone levels), as well as instrumental methods. Particular attention was paid to ultrasound examination of the thyroid gland with elastography, which allowed assessment of nodule density and structure.

To clarify the nature of the nodular formations, all patients underwent fine needle aspiration biopsy (FNAB) followed by morphological examination. In controversial cases, biopsy results were compared with elastography data, which increased the accuracy of differential diagnosis between benign and malignant nodules (Table 1).

Surgical strategy was determined based on a developed algorithm for selecting the extent of surgical intervention (Table 2). In the control group, a traditional approach was used to determine the indications for resection or thyroidectomy, whereas in the main group the extent of surgery was determined

Table 1. Comparative characteristics of elastography and fine-needle aspiration biopsy results in the main group of patients (n = 89)

Morphological finding	Elastogram type		
	I	II	III
Nodular colloid goiter without signs of proliferation	28	2	–
Proliferating nodular goiter	1	8	–
Cystic-nodular goiter	14	3	–
Multinodular goiter	6	24	–
B-cell adenoma of the thyroid gland	–	–	3

taking into account elastography and FNAB data as well as the patient's clinical characteristics (Table 3). In addition, new instruments — an improved wound retractor and a fixation device — were used in the main group, which facilitated access and reduced the traumatic nature of the intervention.

For an objective assessment of the results obtained, indicators of operative duration, incidence of intra- and postoperative complications, length of hospitalization, and data from dynamic follow-up of patients during the immediate and long-term postoperative period were analyzed. Statistical data processing was performed using SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA). Quantitative indicators are presented as mean values (M ± SD). Student's t-test and Pearson's χ^2 test were used to compare groups. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The study included 186 patients with nodular nontoxic goiter, of whom 82 constituted the control group and 104 the main group. The mean age of patients was 43.7 ± 12.5 years, and women predominated in both groups (approximately 78 %). No significant differences in age, sex, or disease duration were observed between the groups, ensuring their comparability.

Analysis of diagnostic methods showed that the use of standard ultrasound examination in the control group reliably detected the presence of nodular formations; however, difficulties in determining their nature arose in a number of cases. In the main group, supplementing ultrasound diagnosis with elastography and FNAB significantly increased informativeness: sensitivity was 91.4 % and specificity 89.6 %,

Table 2. Point system for selecting the treatment method for nodular thyroid lesions

Factors influencing treatment choice	Characteristics of factors	Points
Thyroid ultrasound, elastography	Grade I proliferation	1
	Grade II proliferation	2
	Grade III proliferation	3
Cytological conclusion	Various types of primary multiple adenomas	1
	Combination of various types of adenomas with multinodular colloid goiter of varying degrees of proliferation	2
	Nodular cystic-colloid goiter with varying degrees of proliferation	3
	Nodular cystic-colloid goiter with foci of adenomatosis	4
Location of the thyroid nodule	In one lobe	0
	In both lobes	1
Thyroid status	Hypothyroidism	0
	Euthyroidism	1
	Hyperthyroidism	2
Thyroid inflammation	Present	0
	Absent	1
Concomitant pathology of vital organs	Present	0
	Absent	1

Table 3. Results of cytological and histological examinations of patients with nodular formations of the thyroid gland

Histological conclusion	Main group				Comparison group			
	FNAB				FNAB			
	No. of patients	Matched	Not matched	Non-informative	No. of patients	Matched	Not matched	Non-informative
Nodular colloid goiter without signs of proliferation	37	30	3	4	31	24	2	5
Proliferating nodular goiter	13	9	2	2	18	13	3	2
Cystic-nodular goiter	17	17	–		12	4	3	5
Multinodular goiter	32	30	–	2	19	16	1	2
B-cell adenoma of the thyroid gland	5	3	2		2	1	1	
Total	**104**	**89 (85.6 %)**	**7**	**8**	**82**	**58 (70.7 %)**	**10**	**14**

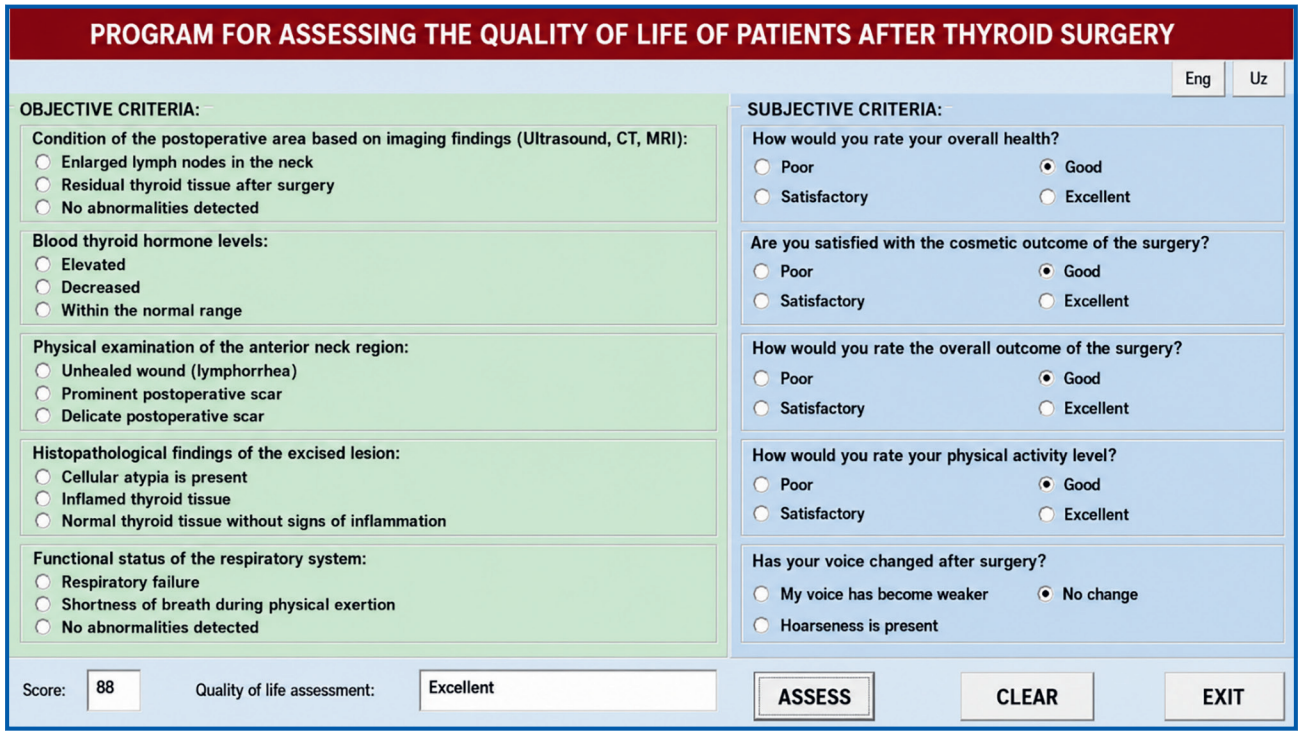


Figure 2. Program for assessing the quality of life of patients after thyroid gland surgeries

whereas in the control group these indicators did not exceed 78.2 and 74.5 %, respectively.

The results of morphological examination confirmed that a comprehensive approach to preoperative diagnosis in the main group made it possible to reduce the number of diagnostic errors and avoid unnecessarily radical interventions. In particular, the incidence of unjustified total thyroidectomies was 17% lower compared with the control group, where the decision on the extent of surgery was often made without taking elastography into account.

Assessment of the intraoperative period showed that the use of improved instruments (wound retractor and fixation device) in the main group contributed to a reduction in operative duration by an average of 18 minutes compared with the traditional technique. In addition, a decrease in intraoperative blood loss and greater ease of visualization of anatomical structures were noted, which made it possible to reduce the risk of damage to the recurrent laryngeal nerve.

The postoperative period in the main group proceeded more favorably. The incidence of complications was 6.3 versus 14.1 % in the control group. In particular, recurrent laryngeal nerve paresis was observed in 2.1 % of cases in the main group and in 6.5 % in the control group, while hypocalcemia occurred in 4.2 and 7.6 %, respectively. Patients in the main group also showed faster recovery of voice function and less pronounced pain syndrome.

Length of hospitalization also differed between the groups. In the main group, the mean length of hospital stay was 5.2 ± 1.1 days, whereas in the control group it was 7.4 ± 1.6 days. This indicates faster recovery and a reduced burden on inpatient healthcare services when using the improved strategy.

Dynamic follow-up of patients over 6–24 months showed that the incidence of disease recurrence in the main group was 12 % lower than in the control group. In addition, patients in the main group reported a higher quality of life, as confirmed by questionnaires using specialized scales (Fig. 2). Thus, the introduction of comprehensive diagnostics and improved surgical technologies significantly improved both the immediate and long-term outcomes of nodular goiter treatment (Fig. 3).

Discussion

The results obtained in this study confirm the relevance of introducing comprehensive diagnostic methods and improved surgical approaches in the treatment of nodular nontoxic goiter. Data analysis showed that the use of elastography combined with FNAB reliably increases the accuracy of preoperative diagnosis. These conclusions are consistent with



Figure 3. Patient S., 47 years old. Diagnosis: multinodular non-toxic goiter: A — front view of the neck in the preoperative period; B — front view of the neck in the remote postoperative period, one year later

data from foreign researchers, who indicate that elastography allows more reliable differentiation between benign and malignant nodules compared with conventional ultrasound examination [14, 15].

Comparative analysis of the control and main groups demonstrated that the use of the developed algorithm for choosing the extent of surgery reduces the incidence of unnecessarily radical interventions and contributes to a reduction in the number of complications. Similar results have been described in the works of domestic and foreign authors, which emphasize the need to individualize surgical strategy depending on the morphological and functional characteristics of the nodules [16].

Of particular importance is the use of the improved instruments proposed within the framework of this study. They made it possible not only to shorten the duration of surgery, but also to improve the visualization of anatomical structures, which reduces the risk of damage to the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands. These data correlate with studies emphasizing the importance of technical improvement in thyroid surgery for reducing the incidence of complications [17].

The results of the postoperative period also confirm the effectiveness of the proposed strategy: the incidence of complications and length of hospitalization were significantly lower in the main group. According to the literature, such indicators are directly related to the quality of preoperative preparation, diagnostic accuracy, and surgical technique proficiency [18, 19]. In our study, it was precisely the combination of these factors that ensured better clinical outcomes.

Follow-up of patients over the long term showed a decrease in the incidence of disease recurrence in the main group, which is also consistent with global data indicating that a rational choice of the extent of surgery combined with comprehensive diagnostics contributes to reducing the likelihood of repeated nodule growth [20]. These results indicate the high practical significance of the proposed methodology for widespread application in clinical practice.

Thus, the study conducted not only confirms the literature data on the advantages of a comprehensive diagnostic and surgical approach, but also supplements them through the introduction of new instruments and algorithms that have proven their effectiveness. This opens prospects for further optimization of the treatment of nodular goiter and improvement of patients' quality of life.

A limitation of the study is its single-center nature and relatively limited sample size. In the future, it would be advisable to conduct multicenter studies with a larger number of patients.

Conclusions

The study conducted showed that comprehensive diagnosis of nodular nontoxic goiter using elastography and fine needle aspiration biopsy significantly increases the accuracy of preoperative assessment of nodular formations. This makes it possible to more reliably differentiate benign and malignant processes and avoid unnecessarily radical surgical interventions.

The use of the developed algorithm for choosing the extent of surgery provided a reduction in the incidence of postoperative complications and disease recurrence. Comparative analysis showed that in the main group of patients, safety and treatment efficacy indicators were significantly better compared with the traditional strategy, which confirms the practical value of the proposed approach.

The use of improved surgical instruments contributed to a reduction in operative time, improved visualization of anatomical structures, and a reduced risk of damage to the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands. This, in turn, ensured a more favorable course of the postoperative period and a reduction in the length of hospitalization.

Thus, the results of the study justify the feasibility of introducing comprehensive diagnostics and improved surgical technologies into clinical practice. This makes it possible to increase the effectiveness of nodular goiter treatment, improve patients' quality of life, and reduce the burden on the healthcare system.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the surgical and laboratory departments for their assistance in conducting the study.

References

1. Azadovich AP, Dilfuzahon M, Sulaymonovich DS, Omonboyevich RT, Batirdjanovna AN, Madaminov F, et al. Nanomaterial-based biosensors for the early diagnosis of thyroid disease. Clin Chim Acta. 2026 Feb 1;581:120780. doi: 10.1016/j.cca.2025.120780.

2. Boyanov MA. Trends in the epidemiology of thyroid diseases in Bulgaria since the year 2000 — a review of the literature. Hormones (Athens). 2020 Dec;19(4):477-484. doi: 10.1007/s42000-020-00203-z.

3. Hoang VT, Trinh CT. A Review of the Pathology, Diagnosis and Management of Colloid Goitre. Eur Endocrinol. 2020 Oct;16(2):131-135. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.131.

4. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. J Endocrinol Invest. 2016 Apr;39(4):357-73. doi: 10.1007/s40618-015-0391-7.

5. Unlu MT, Aygun N, Kostek M, Isgor A, Uludag M. Substernal Goiter: From Definitions to Treatment. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2022 Jun 28;56(2):167-176. doi: 10.14744/SEMB.2022.30806.

6. Papadopoulou E, Sapalidis K, Triaridis S, Printza A. The Role of Primary Repair of the Recurrent Laryngeal Nerve during Thyroid/Parathyroid Surgery in Vocal Outcomes — A Systematic Review. J Clin Med. 2023 Feb 3;12(3):1212. doi: 10.3390/jcm12031212.

7. Giovanella L, Campennì A, Tuncel M, Petranović Ovčariček P. Integrated Diagnostics of Thyroid Nodules. Cancers (Basel). 2024 Jan 11;16(2):311. doi: 10.3390/cancers16020311.

8. Riondi MA, Santosa A. Case Report: Multiple Nodular Thyroid. Jurnal Health Sains. 2026 Feb 23;7(2):34-40. doi: 10.46799/jhs.v7i2.2810.

9. Studen KB, Domagała B, Gaberšček S, Zaletel K, Hubalewska-Dydejczyk A. Diagnosing and management of thyroid nodules and goiter — current perspectives. Endocrine. 2025 Jan;87(1):39-47. doi: 10.1007/s12020-024-04015-8.

10. Knobel M. Which Is the Ideal Treatment for Benign Diffuse and Multinodular Non-Toxic Goiters? Front Endocrinol (Lausanne). 2016 May 23;7:48. doi: 10.3389/fendo.2016.00048.

11. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer CT, Goretzki PE; German Society for General and Visceral Surgery. Indi-

cations for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2018 Jan 8;115(1-02):1-7. doi: 10.3238/arztebl.2018.0001.

12. McGoron AJ, Garcia JM, Uluvar B, Gulec SA. Thyroid differentiation profile for differentiated thyroid cancer. Endocr Oncol. 2025 Feb 11;5(1):e240072. doi: 10.1530/EO-24-0072.

13. Miani C, Locatello LG, Caiazza N, Bergamin-Bracale AM, Rigo S, Rugiu MG, et al. Non-Surgical Approaches to the Management of the Intrathoracic Goiter — A Systematic Review. J Pers Med. 2024 Oct 29;14(11):1079. doi: 10.3390/jpm14111079.

14. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. Maturitas. 2017 Feb;96:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.002.

15. Janczak D, Pawlowski W, Dorobisz T, Janczak D, Dorobisz K, Leśniak M, et al. An evaluation of the diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients operated for a thyroid nodular goiter. Onco Targets Ther. 2016 Sep 22;9:5819-5823. doi: 10.2147/OTT.S111275.

16. Papini E, Crescenzi A, D'Amore A, Deandrea M, De Benedictis A, Frasoldati A, et al. Italian Guidelines for the Management of Non-Functioning Benign and Locally Symptomatic Thyroid Nodules. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(6):876-885. doi: 10.2174/1871530323666230201104112.

17. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Non-toxic Goiter. World J Surg. 2018 Feb;42(2):384-392. doi: 10.1007/s00268-017-4230-1.

18. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.

19. Davlatov S, Qurbonov N, Yunusova A, Tursunova N, Narbekova R, Abdumaruf A, Mirametova N. Secure and privacy preserving predictive framework for IoT based health cloud system using cryptographic modfels. Health Leadership and Quality of Life. 2024;3:8. doi: 10.56294/hl2024.177.

20. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. Oncologist. 2015 Jan;20(1):19-27. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0115.

Received 08.06.2026
Revised 02.09.2026
Accepted 11.09.2026

Information about authors

Shokhrukh Narzullaev, Surgeon, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: shoxruxnarzullayev29@gmail.com; https://orcid.org/0009-0004-6681-0070;
Salim Davlatov, MD, DSc, PhD, Professor, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: sammi-xirurgiya@yandex.com; https://orcid.org/0000-0002-3268-7156
Kosim Rakhmanov, MD, DSc, PhD, Professor, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: kosim.rakhmanov@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3898-504X
Bakhtiyor Khamdamov, MD, DSc, PhD, Professor, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: dr.hamdamov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3569-6688
Akhmadjon Babajanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Samarkand City Health Department, Samarkand, Uzbekistan; Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: babajanov.axmadjon@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8900-0020

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.
Information about funding. The work was carried out on the authors' own initiative without external funding.
Authors' contribution. Sh.Sh. Narzullaev — collection, analysis of materials and results, writing the manuscript; S.S. Davlatov — concept and design of research, editing the manuscript; K.E. Rakhmanov — conducting research, analysis of materials and results, writing the manuscript; B.Z. Khamdamov — concept and design of research, writing the manuscript; A.S. Babajanov — analysis of materials and results.
Use of artificial intelligence. During the preparation of the manuscript, artificial intelligence tools were used exclusively for language editing and translation of the text. They did not influence the study design, data analysis, or interpretation of the results.

Narzullaev Sh.Sh.[1], Davlatov S.S.[1], Rakhmanov K.E.[2], Khamdamov B.Z.[1], Babajanov A.S.[2 3]
[1] Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino,Bukhara, Uzbekistan
[2] Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan
[3] Samarkand City Health Department, Samarkand, Uzbekistan

Комплексна діагностика та хірургічне лікування вузлового нетоксичного зоба: клінічний досвід і вдосконалена хірургічна тактика

Резюме. ***Актуальність.*** Вузловий зоб є однією з найпоширеніших патологій щитоподібної залози як в ендемічних, так і в неендемічних регіонах. Частота виявлення вузлів щитоподібної залози, за даними різних авторів, сягає 30–50 % серед дорослого населення, причому у жінок ця патологія спостерігається в кілька разів частіше. ***Мета:*** поліпшити результати хірургічного лікування вузлового нетоксичного зоба шляхом диференційованого підходу до вибору обсягу оперативного втручання та зниження частоти післяопераційних ускладнень. ***Матеріали та методи.*** У дослідження було залучено 186 пацієнтів, яких розподілили на контрольну й основну групи. У пацієнтів основної групи застосовували ультразвукове дослідження з еластографією, тонкоголкову аспіраційну біопсію, а також розроблений алгоритм вибору обсягу оперативного втручання та нові хірургічні інструменти. Дослідження схвалено локальним етичним комітетом Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (протокол № 124 від 12 березня 2024 р.) і проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р. зі змінами та доповненнями). ***Результати.*** Порівняльний аналіз показав, що комплексна діагностика підвищила точність передопераційної оцінки вузлів (чутливість становила 91,4 проти 78,2 % у контрольній групі), зменшила кількість невиправданих радикальних операцій та частоту ускладнень (6,3 проти 14,1 %). Застосування вдосконалених інструментів сприяло скороченню тривалості операцій, поліпшенню візуалізації анатомічних структур та зниженню ризику пошкодження зворотного гортанного нерва і прищитоподібних залоз. ***Висновки.*** У віддаленому періоді спостереження виявлено зменшення частоти рецидивів та поліпшення якості життя пацієнтів основної групи. Отримані результати свідчать про високу клінічну ефективність комплексного підходу і доцільність його широкого впровадження в практику ендокринної хірургії.

Ключові слова: вузловий зоб; нетоксичний зоб; еластографія; тонкоголкова аспіраційна біопсія; тиреоїдектомія; хірургія щитоподібної залози

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1780

N. Karimova[1], G. Subanova[1], G. Karimova[2], V. Tursunova[1], A. Egemkulova[1]
[1] Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic
[2] Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

The benefit of using natural micronised progesterone pessaries for the treatment of endometrial hyperplasia without atypia

Abstract. ***Background****. Endometrial hyperplasia without atypia is associated with oestrogen-progesterone imbalance, menstrual disturbances, and abnormal bleeding, while natural micronised progesterone may offer a physiological therapeutic approach, although its clinical, morphological, and hormonal effects require further investigation. The reviewed studies addressed progesterone pharmacology, hyperplasia risk factors, treatment outcomes, and disease progression, but evidence on the clinical, morphological, ultrasound, hormonal, and tolerability effects of natural micronised progesterone in pessary form remained limited. This study purposed to determine the comparative clinical efficacy and safety of natural micronised progesterone in patients with endometrial hyperplasia without atypia.* ***Materials and methods****. This prospective controlled clinical observation study was conducted at the National Centre for Maternal and Child Health in Bishkek, Kyrgyzstan. Data were collected based on clinical observations of 50 patients aged 30–50 years with histologically confirmed endometrial hyperplasia without atypia. The patients were divided into two non-randomised groups (main and control) of 25 each according to the prescribed therapy, reflecting routine clinical practice.* ***Results****. The study established that natural micronised progesterone was associated with a faster normalisation of clinical symptoms, shorter time to remission and a higher rate of complete clinical recovery. Morphological normalisation of the endometrium was achieved in 84 % of cases, compared to 60 % (p = 0.02). A reduction in endometrial thickness from 14.2 ± 1.3 mm to 5.8 ± 0.7 mm was accompanied by the restoration of its structure and contour definition. Hormonal changes included a reduction in oestrogen to 98 ± 15 pg/ml and an increase in progesterone to 14.8 ± 1.5 ng/ml, normalising their ratio. These changes were less pronounced in the control group. The incidence of adverse reactions was 4 versus 28 % (p < 0.05), the need for treatment adjustment was 0 versus 16 %, and therapy discontinuation was 0 versus 12 %, reflecting the treatment's better tolerability.* ***Conclusions****. Natural micronised progesterone provided a more complete clinical, morphological and hormonal response, with a favourable safety profile.*

Keywords: *oestrogen-progesterone imbalance; endometrial hyperplasia; morphological regression; ultrasound imaging; clinical remission; abnormal uterine bleeding; secretory transformation; natural micronised progesterone*

Introduction

Endometrial hyperplasia without atypia is associated with oestrogen-progesterone imbalance, menstrual disturbances, and abnormal bleeding, while natural micronised progesterone may offer a physiological therapeutic approach, although its clinical, morphological, and hormonal effects require further investigation. R.K. Dhillon-Smith et al. [1] analysed the influence of different forms of vaginal progesterone on luteal phase support outcomes in assisted reproductive technology programmes. The results showed that using vaginal oil capsules was associated with a higher live birth rate and a lower miscarriage rate in frozen embryo transfer cycles. E. Labarta et al. [2] showed that vaginal progesterone pessaries provided higher serum progesterone levels and fewer suboptimal concentrations, although these pharmacokinetic advantages did not significantly affect pregnancy rates.

A. Herencia et al. [3] compared progesterone levels on the day of embryo transfer in hormone replacement preparation cycles using one 400 mg vaginal pessary versus two 200 mg pessaries. They found that mean progesterone concentrations did not differ significantly between the two regimens. This indicates that achieving an adequate systemic hormone level is crucial, regardless of dosing frequency. O. Shafi [4] demonstrated that the traditional administration

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Nazgul Karimova, PhD, Department of Obstetrics, Gynecology, and Surgical Disciplines, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; e-mail: n.karimova64@outlook.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

of progesterone was associated with drug loss and limitations for long-term use, justifying the search for alternative delivery methods.

The issue of endometrial pathology in Central Asian countries has been highlighted through therapeutic and epidemiological indicators. Z.A. Abdirasulova and L.J. Begum [5] showed that accumulating data in the malignant neoplasm registry remained relevant in Kyrgyzstan, while preventing recurrence and stratifying risk in oncogynaecology were regarded as key ways of improving treatment outcomes. E.A. Kibets et al. [6] identified risk factors for endometrial hyperplasia in Kyrgyz women of reproductive age, including excess body weight, anxiety, pelvic inflammatory diseases, extragenital pathology, and viral infections. They also reported higher rates of infertility, lipid disorders, obstetric complications, and anxiety among women with hyperplasia, indicating the multifactorial nature of this condition and providing important clinical context for evaluating progesterone therapy.

P. Sebok et al. [7] reported that fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia achieved approximately 85 % remission, with around 20 % recurrence, while the levonorgestrel-releasing intrauterine system showed better outcomes than oral therapy, although fertility restoration remained limited. C.M. Prip et al. [8] showed that non-atypical endometrial hyperplasia carries a risk of progression, with atypia or carcinoma developing in 2.9 % of women early after diagnosis and in 13 % during long-term follow-up, highlighting the need for monitoring and timely treatment.

The reviewed studies addressed progesterone pharmacology, hyperplasia risk factors, treatment outcomes, and disease progression, but evidence on the clinical, morphological, ultrasound, hormonal, and tolerability effects of natural micronised progesterone in pessary form remained limited.

The purpose. To evaluate the clinical efficacy and safety of natural micronised progesterone in patients with endometrial hyperplasia without atypia.

Materials and methods

The study was organised as a prospective, comparative, controlled clinical observation without randomisation. It was conducted from January to December 2025 in the Gynaecology Department at the National Centre for Maternal and Child Health in Bishkek, Kyrgyzstan. The selected timeframe enabled patients to be enrolled, treatment to be administered, and its effectiveness to be assessed at standardised intervals.

Data were collected based on clinical observations of 50 patients aged 30–50 years with histologically confirmed endometrial hyperplasia without atypia. The patients were divided into two non-randomised groups (main and control) of 25 according to the prescribed therapy, reflecting routine clinical practice. The inclusion criteria were morphologically verified endometrial hyperplasia without atypia; an age range of 30–50 years; an absence of hormonal therapy during the previous three months; and provision of informed consent to participate in the study. The exclusion criteria were atypical hyperplasia or malignant endometrial neoplasms; pregnancy; severe endocrine or somatic diseases; acute inflammatory processes of the pelvic organs; and individual intolerance to progestogens.

Data sources included the results of clinical examinations, transvaginal ultrasound investigations, histological conclusions and laboratory indicators of the hormonal profile. Transvaginal ultrasound was performed before treatment and after three and six months during the early proliferative phase of the menstrual cycle (days 5–7) to enable a standardised evaluation of endometrial thickness and echostructure. Hormonal investigations were carried out using fasting venous blood on the same days of the menstrual cycle (days 5–7). The laboratory method involved determining the levels of oestradiol (E2) and progesterone in the serum, followed by calculating their ratio (E/P). These tests were performed using an ELISA at predefined time points: before treatment and after three and six months, during the early proliferative phase of the menstrual cycle. Blood samples were taken in the morning, between 8:00 and 10:00, while the subjects were fasting, to minimise circadian fluctuations in hormone levels. Material for histological examination was obtained via an aspiration biopsy of the endometrium (pipelle biopsy) or fractional diagnostic curettage of the uterine cavity. This was then analysed morphologically according to standard histopathological criteria. The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants [9], ensuring voluntary participation, data confidentiality and the right to withdraw at any time.

The main group received natural micronised progesterone (cyclogest 200 mg) intravaginally once daily, while the control group received dydrogesterone (10 mg) orally twice daily, a synthetic progestin. Both were administered to take during the second phase of the menstrual cycle (days 16–25) for six months. Concomitant hormonal therapy was not used, but symptomatic agents (non-steroidal anti-inflammatory drugs) could be used as required, provided they did not influence the hormonal profile or the main study endpoints systematically. During follow-up, the following were recorded at predetermined time points: indicators of the clinical course of the disease; results of ultrasound assessment of the endometrium; morphological tissue characteristics; and changes in hormonal profile. This approach ensured the formation of a structured dataset for analysing the relationships between clinical, morphological and functional endometrial changes in response to the administered therapy.

The clinical assessment included categorisation of symptoms and quantitative evaluation of menstrual function, abnormal uterine bleeding, pain severity, and general condition before treatment and after three and six months. Bleeding intensity was assessed using a semi-quantitative scale: 0 — absent; 1 — mild, requiring replacement of hygiene products every 4–6 hours; 2 — moderate, requiring replacement every 2–4 hours; and 3 — severe, requiring replacement more frequently than every 2 hours or accompanied by clots. The menstrual regularity was defined by cycle interval, and pain severity was measured using a visual analogue scale (VAS, 0–10 points). Patients' general condition was evaluated based on self-reported improvement and daily activity. The time to clinical normalisation was defined as the period required to achieve stable improvement, including absence of abnormal bleeding, restoration of menstrual regularity, and pain reduction to ≤ 2 points, assessed through follow-up visits and patient diaries.

The morphological assessment was based on histological examination of the endometrium before and after treatment, with an interim evaluation after three months in some patients. The analysis included gland density, gland/stroma ratio, architectural organisation, and signs of secretory transformation according to standard histopathological criteria. The results were interpreted by comparing clinical, ultrasound, morphological and hormonal indicators over time and between the treatment groups. The evaluation criteria were the rate of symptom normalisation, frequency of complete clinical recovery, degree of morphological regression, achievement of physiological ultrasound parameters and restoration of hormonal balance.

Complete clinical normalisation was defined as restoration of a regular 24–35-day menstrual cycle, absence of abnormal uterine bleeding, and pain reduction to ≤ 2 points on the VAS. Partial normalisation indicated improvement without full recovery, while remission required symptom resolution, normal ultrasound findings, and absence of hyperplasia on histology. Data were analysed using intention-to-treat and per-protocol approaches, with group differences reflecting the intensity and completeness of treatment response.

Data were analysed using standard statistical methods. Normality was assessed with the Shapiro-Wilk test; normally distributed variables were compared using Student's t-test, while non-parametric data were analysed with the Mann-Whitney test. Within-group changes were assessed using paired t-tests or Wilcoxon tests, categorical variables using the Pearson chi-squared test, with significance set at $p < 0.05$. This approach enabled comprehensive evaluation of treatment efficacy and safety.

Results

Clinical dynamics of patients' condition during the treatment phase

Table 1 shows the dynamics of clinical symptoms in patients treated with cyclogest 200 mg and dydrogesterone, presenting changes in clinical indicators at different observation periods.

The data show positive clinical changes in both groups, with greater improvements in the cyclogest group. After six months, abnormal uterine bleeding was less frequent with cyclogest (16 vs 36 %; $p = 0.03$), while menstrual regularity and bleeding control improved more markedly. Taken together, these findings indicate that natural micronised progesterone demonstrated a stronger clinical effect than dydrogesterone.

A comparison of the clinical outcomes of the two groups revealed differences in not only the degree of symptom reduction, but also the speed with which the clinical effect was achieved and how stable it was over time (Table 2).

The comparison of clinical outcomes showed greater therapeutic benefits in the cyclogest 200 mg group. Menstrual cycle normalisation, pain reduction, and improvement in general condition were more frequent in this group, while adverse reactions were less common (4 vs 28 %), indicating better efficacy and tolerability of natural micronised progesterone compared with synthetic progestin.

The totality of clinical changes covered both local manifestations of the disease and the general functional state of the body. A decrease in bleeding and pain was accompanied by the restoration of a regular menstrual cycle and an improvement in well-being, indicating a concordant clinical response. The absence of significant adverse reactions meant

Table 1. Dynamics of clinical symptoms in patients

Clinical indicator	Cyclogest before	Cyclogest 3 months	Cyclogest 6 months	Dydrogesterone before	Dydrogesterone 3 months	Dydrogesterone 6 months	p (6 months)
Frequency of AUB (%)	100	52	16	100	68	36	0.03
Intensity (0–3)	3.0 ± 0.4	1.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3	3.0 ± 0.5	2.2 ± 0.6	1.3 ± 0.4	0.02
Regular cycle (%)	28	64	88	32	52	64	0.04
Duration (days)	8.2 ± 1.1	6.3 ± 0.9	5.1 ± 0.7	8.0 ± 1.2	6.8 ± 1.0	6.0 ± 0.8	0.03

Source (here and in Table 2): compiled by the authors.

Table 2. Comparative assessment of the clinical efficacy and tolerability of therapy, %

Clinical indicator	Cyclogest 200 mg (n = 25)	Dydrogesterone (n = 25)	p
Complete normalisation of the menstrual cycle	88	64	0.04
Partial normalisation of the cycle	12	28	0.18
Absence of clinical effect	0	8	0.15
Marked reduction of pain syndrome	84	56	0.03
Moderate reduction of pain syndrome	16	32	0.19
No change in pain syndrome	0	12	0.11
Improvement in general condition	92	68	0.04
No change in general condition	8	24	0.13
Frequency of adverse reactions	4	28	0.02

Notes: p — level of statistical significance of differences between groups; differences were considered statistically significant at p < 0.05.

the therapy could be administered without adjustment. The recorded changes reflect a comprehensive restructuring of the clinical condition, not an isolated effect. This pattern of dynamics requires further consideration of changes at the morphological level.

Morphological regression of endometrial hyperplasia under the influence of therapy

Before treatment, the endometrium showed hyperplastic changes with increased glandular density, irregular gland arrangement, reduced stroma, and absence of secretory transformation, indicating active proliferation and impaired tissue organisation. Histological changes during treatment are presented in Table 3.

Morphological changes showed regression of endometrial hyperplasia in both groups, with a more pronounced response in the cyclogest group. After six months, structural normalisation was achieved more frequently with cyclogest than dydrogesterone (84 vs 60 %; p = 0.02), indicating a stronger effect of natural micronised progesterone on tissue recovery.

The distribution of morphological regression showed greater endometrial structural recovery in the cyclogest group, with more complete normalisation and fewer cases of incomplete regression compared with the control group, as presented in Table 4.

The results indicate greater morphological recovery in the cyclogest 200 mg group, with complete normalisation achieved more frequently than in the control group (76 vs 48 %). In contrast, incomplete regression and absence of morphological changes were more common with synthetic progestins, suggesting a less pronounced tissue response. Morphological regression of hyperplastic changes involved coordinated remodelling of glandular and stromal components, with reduced glandular density, improved tissue organisation, and restoration of the gland-stroma balance. The development of secretory changes indicated functional maturation and recovery of endometrial activity.

The identified morphological changes involved all levels of endometrial organisation and were coordinated in nature, excluding isolated correction of individual parameters. Normalisation of architecture was combined with reduced proliferative activity and formation of signs of secretory transformation, indicating restoration of cyclic processes in the tissue. This pattern of change reflects transition of the endometrium to a state close to physiological, with absence of signs of active hyperplasia. Restoration of structural organisation was accompanied by stabilisation of cellular processes, reducing the likelihood of further pathological progression. The totality of these characteristics allows the obtained results to be regarded as a manifestation of a deep morphological response to the therapy administered, with formation of a stable effect.

Ultrasound and hormonal indicators of treatment efficacy

Ultrasound characteristics reflected the degree of endometrial disorganisation and activity of the hyperplastic process, with increased thickness, echogenicity, and irregular structure indicating proliferative changes. These findings corresponded with morphological and hormonal indicators, and treatment-related changes are presented in Table 5.

Ultrasound imaging showed regression of hyperplastic changes in both groups, with greater improvement in the cyclogest group. After six months, endometrial thickness was lower with cyclogest (5.8 ± 0.7 mm vs 7.2 ± 0.9 mm; p = 0.01), accompanied by better restoration of echogenicity, structure, and contours.

The hormonal profile was assessed to evaluate changes in endocrine regulation during therapy and to determine the extent of restoration of the hormonal environment associated with endometrial transformation. The analysis included key

Table 3. Comparative characteristics of histological features of the endometrium before and after treatment, %

Histological indicator	Cyclogest 3 months	Cyclogest 6 months	Dydrogesterone 3 months	Dydrogesterone 6 months	p (6 months)
Structural normalisation	48	84	28	60	0.02
Partial regression	52	16	56	32	0.11
No change	0	0	16	8	0.09

Notes: architectural disorganisation was assessed according to the degree of disruption of the spatial arrangement of glandular structures. Secretory changes included signs of functional differentiation of the endometrium, in particular cellular vacuolisation. Source: compiled by the authors based on Shi and Fadare [10]; Kaliyamoorthy et al. [11]; Ring et al. [12]; Nawaz et al. [13].

Table 4. Frequency of achievement of degrees of morphological regression of the endometrium in the study groups, %

Degree of morphological regression	Cyclogest 200 mg (n = 25)	Dydrogesterone (n = 25)
Complete normalisation	76	48
Partial regression	24	40
No change	0	12

Notes: complete normalisation means restoration of the physiological structure of the endometrium without signs of hyperplasia; partial regression means a reduction in the severity of changes while individual morphological abnormalities persist. Source: compiled by the authors based on Chou et al. [14]; Hermann et al. [15]; Li et al. [16]; Mohan et al. [17].

Table 5. Dynamics of ultrasound indicators of the endometrium during treatment

Indicator	Cyclogest before	Cyclogest 3 months	Cyclogest 6 months	Dydrogesterone before	Dydrogesterone 3 months	Dydrogesterone 6 months	p (6 months)
Thickness (mm)	14.2 ± 1.3	9.1 ± 1.0	5.8 ± 0.7	14.0 ± 1.4	10.5 ± 1.2	7.2 ± 0.9	0.01
Echogenicity	Increased	Moderate	Normal	Increased	Moderate	Partly normal	–
Homogeneity	Hetero-geneous	Partial	Homo-geneous	Heterogeneous	Partial	Partly homogeneous	–
Contours	Poorly defined	Partial	Clearly defined	Poorly defined	Partial	Moderately defined	–

Notes: echogenicity was assessed according to the relative intensity of ultrasound signal reflection. Structural homogeneity was determined according to the uniformity of echo-signal distribution, and contour definition according to the clarity of the boundaries between the endometrium and the myometrium. Source: compiled by the authors based on Harmsen et al. [18]; Capasso et al. [19].

indicators reflecting the balance between proliferative and secretory influences on the endometrium. The dynamics of these parameters in both treatment groups are presented in Table 6.

Hormonal changes demonstrated a shift towards improved endocrine regulation in both groups, with greater restoration of the hormonal profile in the cyclogest 200 mg group. The more pronounced increase in progesterone and reduction in oestrogen dominance in this group suggest a stronger effect of natural micronised progesterone on achieving functional endometrial balance.

Changes in ultrasound and hormonal parameters were coordinated and formed an interrelated system for restoring endometrial structure and function. Reduction in tissue thickness was accompanied by a simultaneous weakening of oestrogenic influence and an increase in progesterone levels, reflecting a transition from a proliferative state to a stable, functional one. Normalisation of echostructure was combined with stabilisation of the hormonal profile, indicating synchrony of changes at tissue and endocrine levels. The observed dynamics involved both local and systemic regulatory mechanisms and were not limited to individual indicators. Overall, these changes characterise the effect of therapy as complex, involving interrelated structural and functional processes.

Comparative clinical efficacy and safety of 200 mg cyclogest therapy

The clinical efficacy of therapy for endometrial hyperplasia without atypia was reflected in symptom reduction, menstrual cycle stabilisation, and restoration of endometrial function. Integrated indicators allowed assessment of not only the presence of therapeutic effects but also their development and stability over time. Comparative indicators of integrated clinical efficacy are presented in Table 7.

Comparison of clinical efficacy indicators showed a faster and more complete response in the cyclogest 200 mg group. Symptom normalisation and remission were achieved earlier, while complete clinical recovery was more frequent than in the synthetic progestin group (88 vs 64 %).

A comparative safety assessment of the therapy revealed differences in the frequency and nature of adverse reactions between the study groups. The summarised safety profile indicators are presented in Table 8.

The comparison of tolerability indicators showed a more favourable safety profile for cyclogest 200 mg. Adverse reactions were less frequent and mainly mild, whereas the synthetic progestin group showed more clinically significant effects requiring treatment adjustment or discontinuation.

The totality of clinical, ultrasound, hormonal and morphological changes provides an integrated view of the re-

Table 6. Dynamics of hormonal indicators in the study groups during treatment

Hormonal indicator	Cyclogest 200 mg (n = 25)			Dydrogesterone (n = 25)		
	before treatment	3 months	6 months	before treatment	3 months	6 months
Oestrogen (pg/ml)	185 ± 22	132 ± 18	98 ± 15	182 ± 20	148 ± 19	124 ± 17
Progesterone (ng/ml)	4.2 ± 0.8	9.6 ± 1.2	14.8 ± 1.5	4.3 ± 0.7	7.8 ± 1.0	10.6 ± 1.3
E/P ratio	44.0 ± 6.2	13.8 ± 2.4	6.6 ± 1.3	42.3 ± 5.8	19.0 ± 3.1	11.7 ± 2.0

Source: compiled by the authors based on Lv [20]; van Weelden et al. [21].

Table 7. Integrated assessment of the clinical efficacy of therapy in the study groups

Clinical efficacy indicator	Cyclogest 200 mg (n = 25)	Dydrogesterone (n = 25)
Rate of symptom normalisation (weeks)	6.2 ± 1.1	9.4 ± 1.5
Time to remission (months)	3.1 ± 0.8	4.6 ± 1.0
Frequency of complete clinical recovery (%)	88	64

Notes: the rate of symptom normalisation was defined as the mean period until stabilisation of the clinical condition. Remission was assessed by the absence of clinical manifestations during the observation period. Source: compiled by the authors based on Shao et al. [22]; Elassall et al. [23].

Table 8. Safety profile of therapy in the study groups

Safety indicator	Cyclogest 200 mg (n = 25)	Dydrogesterone (n = 25)
Frequency of adverse reactions (%)	4	28
Nature of adverse reactions	Mild, transient: discomfort, slight drowsiness	Moderate and severe: nausea, headache, intermenstrual discharge
Need for treatment adjustment (%)	0	16
Frequency of therapy discontinuation (%)	0	12

Notes: adverse reactions were assessed according to clinical severity and impact on the course of treatment; therapy adjustment included dose modification or replacement of the medicinal product. Source: compiled by the authors based on Kaemmle et al. [24].

sponse to therapy, with varying degrees of effect in the study groups. In the cyclogest 200 mg group, rapid normalisation of the clinical condition occurred alongside restoration of the endometrial structure and stabilisation of the hormonal profile. The absence of significant adverse reactions ensured continuity of treatment and preservation of the results achieved. In contrast, in the synthetic progestin group, lower tolerability was accompanied by fluctuations in clinical indicators and less stable effects. Cyclogest 200 mg is therefore a therapy with an optimal balance between effectiveness and safety, due to its high efficacy and low frequency of undesirable events.

Discussion

Disruption to the hormonal profile determined the proliferative activity of the endometrium, forming the pathogenetic basis of hyperplasia [25, 26]. The recorded decrease in oestrogen levels and increase in progesterone concentration were accompanied by normalisation of the E/P ratio, reflecting the restoration of endocrine regulation. Similar patterns were described by I.A. Kachailo et al. [27], who regarded the dominance of oestrogenic influence as a key factor in the formation of hyperplastic changes. The formation of endometrial hyperplasia was associated with a combination of metabolic, age-related and hormonal factors that determined the variability of the clinical course, as demonstrated by L. Wang et al. [28]. Regression of structural changes occurred alongside clinical stabilisation and hormonal normalisation, reflecting the link between endocrine regulation and endometrial remodelling.

Comparison of progesterone administration routes showed that vaginal natural micronised progesterone provided greater improvement in clinical symptoms and structural endometrial changes. According to P. Yıldız et al. [29], the vaginal route ensured a faster reduction in abnormal uterine bleeding than the oral route. The findings highlighted the importance of the local endometrial effect of the drug, with therapeutic efficacy closely linked to hormonal regulation and control of proliferative processes [30, 31]. In a study by M. Foschi et al. [32], combining oestradiol with micronised progesterone was found to control endometrial proliferation. The recorded changes confirmed that the achievement of hormonal equilibrium stabilised tissue organisation, regardless of the clinical context of use.

The effect of micronised progesterone on the endometrium was realised by regulating cellular proliferation and differentiation [33]. Restoration of secretory transformation was accompanied by a reduction in the tissue's proliferative activity, reflecting its transition to a functionally mature state. E. Memi et al. [34] found that oral micronised progesterone promoted the normalisation of the endometrium's endocrine regulation. The consistency of the observed results confirmed that the therapeutic effect involved fundamental tissue remodelling mechanisms and was not limited to symptomatic changes.

Hormonal therapy controlled endometrial proliferative processes by modifying the oestrogen/progesterone ratio [35, 36]. Restoration of hormonal balance was accompanied by stabilisation of the clinical condition and regression of structural changes. H. Löfqvist [37] demonstrated that hormonal therapy influences endometrial proliferation by regulating the hormonal ratio. The observed changes confirmed hormonal regulation of the endometrium, with reduced thickness, improved echostructure, and clearer contours indicating regression of hyperplastic changes. Y. Liu et al. [38] found that ultrasound indicators, including endometrial thickness and volume, correlated with the tissue's functional state and clinical outcomes. This confirmed the usefulness of ultrasound assessment as an objective tool for monitoring therapeutic efficacy.

In order to assess instrumental changes in the endometrium, it was necessary to clearly differentiate between pathological conditions that appeared similar on ultrasound. Normalisation of echostructure and restoration of contour definition were accompanied by a decrease in the severity of hyperplastic changes, reflecting an improvement in tissue organisation. This indicated a transition from a disorganised structure to a more stable morphofunctional state. As demonstrated by E. Nocita et al. [39], dynamic ultrasound monitoring enables the identification of early changes characteristic of endometriosis, thereby emphasising the importance of instrumental assessment in differentiating between pathologies.

Thus, ultrasound criteria acquired diagnostic and prognostic significance in assessing the course of changes. However, persistent structural disturbances of the endometrium could be associated with other pathological processes, which complicates their clinical interpretation. The restoration of tissue homogeneity and reduction of disorganisation reflected the regression of hyperplastic changes and the stabilisation of the morphological picture. The development of instrumental approaches has expanded the possibilities for assessing the state of the endometrium at different levels of tissue organisation. Monitoring thickness and internal structure enables the sequence of regressive changes in response to treatment to be traced [40, 41]. S. Guo et al. [42] demonstrated the value of

ultrasound imaging for monitoring endometrial regeneration, confirming its applicability for assessing tissue responses in both experimental and clinical settings.

Regression of endometrial hyperplasia was accompanied by coordinated clinical, morphological, ultrasound, and hormonal changes, reflecting tissue recovery. Hormonal stabilisation reduced proliferative activity, while improved ultrasound and morphological parameters corresponded with clinical remission and restoration of endometrial function.

Conclusions

Compared with dydrogesterone, cyclogest 200 mg demonstrated a more pronounced clinical response, reducing symptom normalisation time (6.2 ± 1.1 vs 9.4 ± 1.5 weeks), shortening remission duration (3.1 ± 0.8 vs 4.6 ± 1.0 months), and increasing complete clinical recovery (88 vs 64 %; $p < 0.05$). Morphological and ultrasound findings confirmed these benefits, with complete endometrial normalisation achieved in 84 % of the cyclogest group compared with 60 % in the dydrogesterone group ($p = 0.02$), alongside a reduction in endometrial thickness from 14.2 ± 1.3 mm to 5.8 ± 0.7 mm and restoration of tissue structure.

The hormonal changes reflected the level of pathogenesis of the therapeutic effect and were consistent with the structural and clinical indicators. Oestrogen levels decreased from 185 ± 22 pg/ml to 98 ± 15 pg/ml, while progesterone concentration increased to 14.8 ± 1.5 ng/ml. This was accompanied by a reduction in the E/P ratio to 6.6 ± 1.3. These changes were less pronounced in the control group, with corresponding values of 124 ± 17 pg/ml, 10.6 ± 1.3 ng/ml and 11.7 ± 2.0. The frequency of adverse reactions was 4 versus 28 % ($p < 0.05$), the need for treatment adjustment was 0 versus 16 %, and therapy discontinuation was 0 versus 12 %. These results indicated a more favourable safety profile and higher tolerability of natural micronised progesterone.

The study was limited by the small sample size and the fact that observation was conducted within a single clinical centre. A promising direction for further research would be an in-depth analysis of long-term treatment outcomes and an assessment of their impact on reproductive indicators.

References

1. Dhillon-Smith RK, Khairy M, Bamford T, et al. A comparison of progesterone via vaginal oil capsules versus pessaries for luteal phase support in assisted reproduction treatment: A multicentre cohort study of 42 291 cycles. Hum Reprod. 2026 Jan;41(1):59-68. doi: 10.1093/humrep/deaf219.

2. Labarta E, Rodríguez-Varela C, Salvaleda-Mateu M, Kohls G, Bosch E. Luteal phase support using micronized vaginal progesterone as pessaries or capsules in artificial cycles: Is there any difference? Reprod Biomed Online. 2024 May;48(5):103638. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103638.

3. Herencia A, Bernabeu A, Pitas A, et al. Progesterone levels on the day of embryo transfer using a single pessary of 400 mg of vaginal progesterone vs. 200 mg × 2 pessaries in hormonal replacement cycles. JBRA Assist Reprod. 2023 Nov;27(4):651-654. doi: 10.5935/1518-0557.20230021.

4. Shafi O. Engineering for Obstetrics and Gynaecology: Fabrication of the Transdermal Progesterone Patch. London: University College London; 2024.

5. Abdirasulova ZA, Begum LJ. Comparative study of prevalence in uterine cancer: Kyrgyzstan and India. Int J Novel Res Dev. 2023 Apr;8(4):492-498.

6. Kibets EA, Akmatbekova ZS, Abaeva TA, Muzaparov MS. Assessment of risk factors for endometrial hyperplasia of women at reproductive age. Health Care Kyrgyzstan. 2022 Jan;(4):75-81.

7. Sebok P, Keszthelyi M, Vida B, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing treatments for endometrial hyperplasia with atypia: A systematic review and meta-analysis. Cancers. 2025 Dec;17(24):3966. doi: 10.3390/cancers17243966.

8. Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH, Petersen LK, Bor P. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. PLoS One. 2022 Apr;17(4):e0266339. doi: 10.1371/journal.pone.0266339.

9. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. 2024.

10. Shi WJ, Fadare O. The significance of papillary architecture in the follow-up biopsies of patients with progestin-treated atypical endometrial hyperplasia. J Pathol Transl Med. 2026 Jan;60(1):58-68. doi: 10.4132/jptm.2025.09.12.

11. Kaliyamoorthy S, Radhakrishnan V, Arasu M, Ramasamy J. A study on histopathological association of endometrial hyperplasia with estrogen receptor, progesterone receptor status. Acta Sci Med Sci. 2022 Jan;6(1):226-232. doi: 10.31080/ASMS.2022.06.1143.

12. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial hyperplasia. Obstet Gynecol. 2022 Dec;140(6):1061-1075. doi: 10.1097/aog.0000000000004989.

13. Nawaz A, Javaid A, Waheed SA, Raza MW, Haq EU, Ullah I. Duration-dependent histomorphological alterations in human endometrium following progestin therapy: Evidence from a tertiary care center. Int J Pharm Res Technol. 2026 Mar;16(1):836-844.

14. Chou AJ, Bing RS, Ding DC. Endometrial atypical hyperplasia and risk of endometrial cancer. Diagnostics. 2024 Nov;14(22):2471. doi: 10.3390/diagnostics14222471.

15. Hermann C, Williams K, Ko EM. Endometrial hyperplasia. In: Shoupe D, ed. Handbook of Gynecology. Cham: Springer; 2023. 1029-1047. doi: 10.1007/978-3-031-14881-1_3.

16. Li JJX, Ho JYY, Lee CHC, et al. Digital image analysis of gland-to-stroma ratio by CD10 objectively differentiates between low-grade endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia on endometrial biopsy. Pathology. 2025 Jun;57(4):455-460. doi: 10.1016/j.pathol.2024.11.012.

17. Mohan R, Mohanraj A, Ramdas A, Padma A. Spectrum of histopathological changes in abnormal uterine bleeding with estrogen and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. J Midlife Health. 2025 Oct-Dec;16(4):395-401. doi: 10.4103/jmh.jmh_33_25.

18. Harmsen MJ, Trommelen LM, de Leeuw RA, et al. Uterine junctional zone and adenomyosis: Comparison of MRI, transvaginal ultrasound and histology. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Jul;62(1):42-60. doi: 10.1002/uog.26117.

19. Capasso I, Cucinella G, Wright DE, et al. Artificial intelligence model for enhancing the accuracy of transvaginal ultrasound in detecting endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. Int J Gynecol Cancer. 2024 Oct;34(10):1547-1555. doi: 10.1136/ijgc-2024-005652.

20. Lv M, Chen P, Bai M, et al. Progestin resistance and corresponding management of abnormal endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Cancers. 2022 Dec;14(24):6210. doi: 10.3390/cancers14246210.

21. Van Weelden WJ, Birkendahl PB, Lalisang RI, IntHout J, Kruitwagen RFPM, Romano A, Pijnenborg JMA. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. BJOG. 2023 Jan;130(2):143-152. doi: 10.1111/1471-0528.17331.

22. Shao F, Li Y, Zhao Y. Progestin plus metformin improves outcomes in patients with endometrial hyperplasia and early endometrial cancer more than progestin alone: A meta-analysis. Front Endocrinol. 2023 Jun;14:1139858. doi: 10.3389/fendo.2023.1139858.

23. Elassall GM, Sayed EG, Abdallah NA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: A systemic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022 Oct;51(8):102432. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102432.

24. Kaemmle LM, Stadler A, Janka H, von Wolff M, Stute P. The impact of micronized progesterone on cardiovascular events — A systematic review. Climacteric. 2022 Aug;25(4):327-336. doi: 10.1080/13697137.2021.2022644.

25. Ermakhanova T, Bazarbekova RB, Svyatova GS, Dossanova AK. Genotype-phenotype association in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children. Clin Endocrinol. 2023 May;98(5):654-661. doi: 10.1111/cen.14859.

26. Dyndar O, Lypko I. Predictors of the development of benign proliferative uterine diseases in women of reproductive age. Med Sci Ukr. 2025 Jun;21(2):3-15. doi: 10.32345/2664-4738.2.2025.01.

27. Kachailo IA, Guz IA, Kuzmina OO. State of the hormonal profile in endometrial hyperplasia. World Med Biol. 2023 Nov;19(86):69-73. doi: 10.26724/2079-8334-2023-4-86-69-73.

28. Wang L, Wei W, Cai M. A review of the risk factors associated with endometrial hyperplasia during perimenopause. Int J Womens Health. 2024 Sep;16:1475-1482. doi: 10.2147/IJWH.S481509.

29. Yıldız P, Keles E, Aydın E, et al. Efficacy of vaginal micronized progesterone versus oral micronized progesterone in the treatment of abnormal uterine bleeding: A prospective randomized controlled trial. South Clin Istanb Eurasia. 2023 Mar;34(1):25-30. doi: 10.14744/scie.2022.57255.

30. Ilmuratova S, Manzhuova L, Bazarbayeva A, et al. Focus on the endocrine system of children born after reproductive technologies in Kazakhstan. Qatar Med J. 2025 Jan;2025(1):9. doi: 10.5339/qmj.2025.9.

31. Rossi A, Simeoli C, Salerno M, et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: Evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. Orphanet J Rare Dis. 2020 Apr;15(1):99. doi: 10.1186/s13023-020-01377-w.

32. Foschi M, Groccia G, Rusce ML, et al. Estradiol and micronized progesterone: A narrative review about their use as hormone replacement therapy. J Clin Med. 2025 Oct;14(20):7328. doi: 10.3390/jcm14207328.

33. Aslanova RA, Rzaguliyeva LM. Hormonal microenvironment of the follicle as a predictor of oocyte nuclear maturity and normal fertilization in IVF/ICSI cycles: A prospective observational study. Reprod Med Cent Asia. 2026 Mar;2026(1):131-135. doi: 10.37800/RM.1.2026.681.

34. Memi E, Pavli P, Papagianni M, Vrachnis N, Mastorakos G. Diagnostic and therapeutic use of oral micronized progesterone in endocrinology. Rev Endocr Metab Disord. 2024 Aug;25:751-772. doi: 10.1007/s11154-024-09882-0.

35. Ferraro GA, Molle M, Gesuete FP, et al. Extremely rare case of unilateral gigantomastia after hormonal stimulation treated with a modified wise pattern technique: A case report. Int J Surg Case Rep. 2024 Feb;115:109258. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109258.

36. Susak K, Kurochka V. Complex therapy of adenomyosis in women of reproductive age. Med Sci Ukr. 2025 Dec;21(4):13-22. doi: 10.32345/2664-4738.4.2025.02.

37. Löfqvist H. Menopause treatments with hormones. In: Modern Menopausal Hormone Treatment: Facts and Myths About Sex Hormones. Cham: Springer; 2022. 27-45. doi: 10.1007/978-3-030-92735-6_3.

38. Liu Y, Yue Q, Wang L, Wang M, Huang Y. Using 2D/3D ultrasound observation of endometrial thickness, endometrial volume, and blood flow changes to predict the outcome of frozen embryo transfer cycles: A prospective study. Quant Imaging Med Surg. 2023 Jun;13(6):3915-3927. doi: 10.21037/qims-22-705.

39. Nocita E, Martire FG, Paladino C, et al. Ultrasound follow-up in young women with severe dysmenorrhea predicts early onset of endometriosis. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2025 Oct;54(8):103003. doi: 10.1016/j.jogoh.2025.103003.

40. Ciancio FF, Insalaco G, Millan S, et al. Stage II endometrial cancer: The diagnostic power of hysteroscopic excisional biopsy and MRI in the pre-operative cervical stroma assessment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2024 Jul;298:140-145. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.05.015.

41. Svyatova GS, Mirzakhmetova DD, Berezina GM, Murtazaliyeva AV. Genetic factors of idiopathic recurrent miscarriage in Kazakh population. J Reprod Infertil. 2022 Jan-Mar;23(1):39-45. doi: 10.18502/jri.v23i1.8451.

42. Guo S, Li W, Chen X, Liu M. Exploring the application value of ultrasound in animal studies of stem cell therapy for intrauterine adhesions. Sci Rep. 2025 Aug;15:29319. doi: 10.1038/s41598-025-14996-9.

Received 19.06.2026
Revised 07.10.2026
Accepted 12.10.2026

Information about authors

Nazgul Karimova, PhD, Department of Obstetrics, Gynecology, and Surgical Disciplines, Osh State University, Kyrgyz Republic; e-mail: n.karimova64@outlook.com; https://orcid.org/0000-0002-4018-0873
Gulzhamal Subanova, PhD, Department of Obstetrics, Gynecology, and Surgical Disciplines, Osh State University, Kyrgyz Republic; e-mail: g.subanova@outlook.com; https://orcid.org/0000-0003-1003-678X
Gulrukh Karimova, Full Doctor, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan; e-mail: g.karimova@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1931-1127
Veronika Tursunova, Master, Department of Obstetrics, Gynecology and Surgical Disciplines, Osh State University, Kyrgyz Republic; e-mail: vtursunova@outlook.com; https://orcid.org/0000-0002-3042-2664
Aizhamal Egemkulova, Master, Department of Obstetrics, Gynecology, and Surgical Disciplines, Osh State University, Kyrgyz Republic; e-mail: a.egemkul@hotmail.com; https://orcid.org/0009-0009-8796-9562

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. None.
Authors' contribution. N. Karimova — conceptualization, methodology, data collection, original draft; G. Subanova — methodology, data analysis, original draft; G. Karimova — data collection, investigation, and literature review; V. Tursunova — statistical analysis, interpretation of results, and critical revision of the manuscript; A. Egemkulova — supervision, project administration, review and editing. All authors read and approved the final manuscript.

Karimova N.[1], Subanova G.[1], Karimova G.[2], Tursunova V.[1], Egemkulova A.[1]
[1] Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic
[2] Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Переваги застосування натурального мікронізованого прогестерону у формі песаріїв для лікування гіперплазії ендометрія без атипії

Резюме. ***Актуальність.*** Гіперплазія ендометрія без атипії пов'язана з естроген-прогестероновим дисбалансом, порушеннями менструального циклу та патологічними кровотечами, тоді як використання натурального мікронізованого прогестерону може запропонувати фізіологічний терапевтичний підхід. У той же час його клінічні, морфологічні й гормональні ефекти потребують подальшого вивчення. У попередніх дослідженнях розглядалися фармакологія прогестерону, фактори ризику гіперплазії, результати лікування та прогресування захворювання, але дані щодо клінічного, морфологічного, ультразвукового й гормонального впливу натурального мікронізованого прогестерону у формі песарію залишалися обмеженими. ***Мета:*** визначити порівняльну клінічну ефективність та безпеку натурального мікронізованого прогестерону в пацієнток із гіперплазією ендометрія без атипії. ***Матеріали та методи.*** Це проспективне контрольоване клінічне спостереження було проведено в Національному центрі охорони здоров'я матері та дитини м. Бішкек (Киргизстан). Дані було зібрано на основі клінічних спостережень за 50 жінками віком 30–50 років із гістологічно підтвердженою гіперплазією ендометрія без атипії. Пацієнтки були розділені на дві нерандомізовані групи (основну й контрольну) по 25 осіб відповідно до призначеної терапії, що відображає рутинну клінічну практику. ***Результати.*** Встановлено, що застосування натурального мікронізованого прогестерону сприяло швидшій нормалізації клінічних симптомів, скороченню часу до настання ремісії та вищому показнику повного клінічного одужання. Морфологічну нормалізацію ендометрія було досягнуто у 84 % випадків порівняно із 60 % ($p = 0,02$). Зменшення товщини ендометрія з 14,2 ± 1,3 мм до 5,8 ± 0,7 мм супроводжувалося відновленням його структури та чіткості контурів. Гормональні зміни включали зниження рівня естрогенів до 98 ± 15 пг/мл і підвищення вмісту прогестерону до 14,8 ± 1,5 нг/мл, що привело до нормалізації їх співвідношення. У контрольній групі ці зміни були менш вираженими. Частота побічних реакцій становила 4 проти 28 % ($p < 0,05$), потреба в коригуванні лікування — 0 проти 16 %, а частота припинення терапії — 0 проти 12 %, що свідчить про ліпшу переносимість лікування. ***Висновки.*** Натуральний мікронізований прогестерон забезпечив більш повну клінічну, морфологічну й гормональну відповідь і продемонстрував сприятливий профіль безпеки.

Ключові слова: естроген-прогестероновий дисбаланс; гіперплазія ендометрія; морфологічне регресування; ультразвукове дослідження; клінічна ремісія; аномальні маткові кровотечі; секреторна трансформація; натуральний мікронізований прогестерон

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1781

Стародуб Г.С., Горяінова Н.В.
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна

Комплексна корекція метаболічних порушень у хворих на мієлодиспластичний синдром

Резюме. ***Актуальність.*** *Коморбідні стани у хворих на гемобластози, зокрема метаболічний синдром (МС), заслуговують на відповідну увагу клініцистів, адже метаболічні порушення — це підтверджена передумова хронічного запалення, яке значуще впливає на клінічний перебіг мієлодиспластичного синдрому (МДС) та гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ).* ***Мета:*** *вивчити ефективність комплексної корекції метаболічних порушень у хворих на МДС.* ***Матеріали та методи.*** *Для вивчення ефективності комплексної корекції показників вуглеводного та ліпідного обміну пацієнтів розділили на дві групи. У групу 1 (n = 33) були включені хворі, в яких раніше був діагностований МС та переддіабет і у яких рекомендації щодо зміни способу життя не дали очікуваного результату; таким пацієнтам був призначений розувастатин в дозі 5 мг 1 раз на добу під час їжі та метформін 500 мг 1 раз на добу. У групу 2 (n = 33) увійшли пацієнти, яким вперше була призначена відповідна до рекомендацій дієта та фізична активність без фармакотерапевтичного втручання.* ***Результати.*** *Дослідження показало, що адекватно спланований менеджмент МС на певному етапі є ефективним і має прогнозовані результати, які свідчать про тенденцію до нормалізації показників ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів: ліпопротеїнів високої та низької щільності, тригліцеридів, загального холестерину, глюкози та глікованого гемоглобіну. Це важливо насамперед через те, що МС є доведеною передумовою хронічного системного запального стану, який є по суті основним фактором впливу на клінічний перебіг МДС. У динаміці спостереження у групі 1 ми також відмітили чітку тенденцію зниження активності прозапального цитокіну IL-6: якщо до початку лікування середній показник фіксувався на рівні 13,3 ± 1,8 пг/мл, то вже через місяць на рівні 10,9 ± 1,6 пг/мл, а через 3 місяці — 5,9 ± 0,9 пг/мл. У групі 2 спостерігався аналогічний сценарій — рівень IL-6 поступово знизився від 16,0 ± 0,8 пг/мл перед початком терапевтичного втручання до 11,1 ± 1,2 пг/мл у фінальній контрольній точці. Зниження маркера системного запалення наприкінці клінічного спостереження було більш значущим у групі 1, в якій пацієнти приймали метформін та розувастатин (порівняно з даними групи 2, p < 0,05).* ***Висновки.*** *Корекція метаболічних порушень як із застосуванням фармакотерапії, так і внаслідок корекції способу життя у хворих на МДС є ефективною, про що свідчать отримані результати біохімічних досліджень. Оцінка рівнів IL-6 у групі 1 показала, що запропонований терапевтичний сценарій за участю метформіну та розувастатину продемонстрував кращу ефективність у впливі на системний запальний процес.*

Ключові слова: *мієлодиспластичний синдром; дисліпідемія; метаболічний синдром; системне запалення; інтерлейкін-6*

Вступ

Дисліпідемія, або порушення ліпідного обміну, є найпоширенішим і одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань як в Україні, так і в цілому світі [1, 2]. Цей стан зумовлює формування атероматозних бляшок та їх прогресування в артеріях, а також погіршує віддалений прогноз хворих навіть після успішної інвазивної або хірургічної реваскуляризації на тлі відсутності або неадекватності ліпідознижувальної терапії [3, 4].

Ліпідний метаболізм — це динамічний та взаємопов'язаний процес, який відіграє ключову роль у підтримці серцево-судинного та метаболічного здоров'я.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Стародуб Галина Сергіївна, кандидат медичних наук, лікар-гематолог, старший науковий співробітник, відділення захворювань системи крові, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: gal.starodub@gmail.com
For correspondence: Halyna S. Starodub, PhD in Medicine, Hematologist, Senior Research Fellow, Department of Blood Diseases, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Yuriy Illenko st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: gal.starodub@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Центральну роль у цьому процесі відіграють ліпопротеїни, які є ліпідно-білковими комплексами, що транспортують гідрофобні ліпіди через водне середовище кровотоку [5]. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) відіграють важливу роль у процесах регуляції рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) шляхом зворотного транспорту холестерину. Цей процес, що відбувається переважно в печінці та периферичних тканинах, передбачає збір ЛПВЩ надлишку холестерину з клітин та повернення його до печінки для виведення або повторного використання [6]. Порушення функції ЛПВЩ може призвести до підвищення рівня ЛПНЩ у крові, що підвищує ризик атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, особливо при дисліпідемічних станах, як-от цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та метаболічний синдром (МС) [7].

При поєднанні МС та ЦД2 глікований ліпопротеїн низької щільності (Г-ЛПНЩ), який утворюється при модифікації глікування ЛПНЩ, стимулює утворення пінистих макрофагів, посилює оксидативний стрес і запалення в ендотеліальних клітинах людини, а також зв'язується з рецептором-поглиначем А (SR-A), щоб підвищити експресію гена SR-A та подовжити його період напіввиведення, що стабілізує перенесення більшої кількості Г-ЛПНЩ та посилює розвиток атеросклерозу [8].

Наявність МС та ЦД2 удвічі збільшує ризик серцево-судинних подій [9], у кожного третього дорослого з ЦД2 наявне захворювання серцево-судинної системи [10]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) стала причиною близько 60 % випадків смерті у хворих на ЦД [11, 12]. Поширеність ЦД та серцево-судинних ускладнень за останні десятиліття зросла і усе частіше стає основною проблемою охорони здоров'я [13].

Безумовно, дисліпідемія пов'язана з кардіометаболічними факторами ризику, втручання в харчування та спосіб життя відіграють ключову роль у її лікуванні шляхом поліпшення ліпідного профілю та модуляції відповідних біомаркерів [14–16]. І дійсно, згідно з Європейськими рекомендаціями (EASD) [15], таким пацієнтам рекомендована дієтотерапія з повною відмовою від солодкої їжі та хлібобулочних виробів, обмеженням тваринних жирів та підвищеною питомою вагою рослинної клітковини, а також дозована фізична активність у вигляді регулярних прогулянок двічі на день, сумарно не менше 7000 кроків.

В свою чергу, коморбідні стани у хворих на гемобластози, зокрема МС, заслуговують на відповідну увагу клініцистів, адже метаболічні порушення — це підтверджена передумова хронічного запалення, яке значуще впливає на клінічний перебіг МДС та ГМЛ.

Мета дослідження: вивчити ефективність комплексної корекції метаболічних порушень у хворих на МДС.

Матеріали та методи

У відділенні гематології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» проходили планове лікування 66 пацієнтів (47 жінок та 19 чоловіків віком від 39 до 69 років), яким був діагностований МС. Перед початком лікування, через місяць та через 3 місяці пацієнтам проводили скринінг ліпідного профілю, рівня глюкози натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також рівня інтерлейкіну-6 як маркера системного запалення.

Для вивчення ефективності комплексної корекції показників вуглеводного та ліпідного обміну пацієнтів розділили на 2 групи. У групу 1 (n = 33) були включені хворі, в яких раніше був діагностований МС та переддіабет і в яких рекомендації EASD щодо зміни способу життя не дали очікуваного результату; таким пацієнтам був призначений розувастатин в дозі 5 мг 1 раз на добу під час їжі та метформін 500 мг 1 раз на добу. До групи 2 (n = 33) увійшли пацієнти, яким вперше була призначена відповідна до рекомендацій EASD дієта та фізична активність без фармакотерапевтичного втручання.

Дослідження проведене з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень (1996 р.), згідно з біометричними нормами з дотриманням принципів конфіденційності та етики. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак із нормальним розподілом. Описова статистика включала обчислення середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичного відхилення (SD) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) [17]. Відмінності між середніми величинами вважали статистично значущими при рівні ймовірності не менше 95 % ($p < 0,05$).

Результати

Оцінка показників ліпідного обміну до початку лікування показала, що середній рівень загального холестерину у пацієнтів становив в середньому 5,38 ± 0,71 ммоль/л у групі 1 та 5,18 ± 0,71 у групі 2. Після призначення лікування показник холестерину знизився до середнього рівня 4,69 ± 0,44 та 5,09 ± 0,83 ммоль/л через місяць та відповідно до 4,53 ± 0,92 та 4,66 ± 0,22 ммоль/л через 3 місяці. Водночас початковий рівень тригліцеридів становив 1,96 ± 0,33 ммоль/л у групі 1 та 1,81 ± 0,21 ммоль/л у групі 2, натомість через 3 місяці — 1,66 ± 0,16 та 1,68 ± 0,16 ммоль/л відповідно (порівняно з початковим рівнем, $p < 0,05$ (табл. 1)).

ЛПНЩ до початку лікування у групі 1 в середньому становили 3,68 ± 0,33 ммоль/л, а в групі 2 — 3,71 ± 0,66 ммоль/л, через 1 місяць продемонстрували тенденцію до зниження та після лікування фіксувалися на рівні 3,22 ± 0,18 та 3,13 ± 0,43 ммоль/л відповідно. Натомість ЛПВЩ демонстрували тенденцію до зростання: від 1,08 ± 0,13 до 1,22 ± 0,12 ммоль/л у групі 1 та від 1,13 ± 0,17 до 1,24 ± 0,11 ммоль/л у групі 2.

Скринінг глікемічних показників перед початком лікування показав, що середній рівень глюкози в крові у пацієнтів групи 1 становив 6,20 ± 0,16 ммоль/л, водночас у групі 2 — 6,00 ± 0,22 ммоль/л. Після призначення лікування показник глюкози знизився до середніх рівнів 6,00 ± 0,13 та 5,80 ± 0,13 ммоль/л через місяць, а також до 5,50 ± 0,12 та 5,60 ± 0,18 ммоль/л через 3 місяці (рис. 1). У свою чергу, початковий рівень глікованого

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група 1, n = 33			Група 2, n = 33		
	До лікування	4 тижні	12 тижнів	До лікування	4 тижні	12 тижнів
Загальний холестерин	5,38 ± 0,71	4,69 ± 0,44	4,53 ± 0,92*	5,18 ± 0,66	5,09 ± 0,83	4,66 ± 0,22*
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності	3,68 ± 0,33	3,49 ± 0,14	3,23 ± 0,18*	3,71 ± 0,66	3,39 ± 0,16	3,13 ± 0,43*
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності	1,16 ± 0,33	1,09 ± 0,14	1,06 ± 0,11*	1,21 ± 0,28	1,12 ± 0,11	1,08 ± 0,21*
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності	1,08 ± 0,13	1,18 ± 0,24	1,22 ± 0,12*	1,13 ± 0,17	1,19 ± 0,09	1,24 ± 0,11*
Тригліцериди	1,96 ± 0,33	1,79 ± 0,14	1,66 ± 0,16*	1,81 ± 0,21	1,82 ± 0,07	1,68 ± 0,12*

Примітка: * — значення вірогідні порівняно з показниками до лікування, p < 0,05.

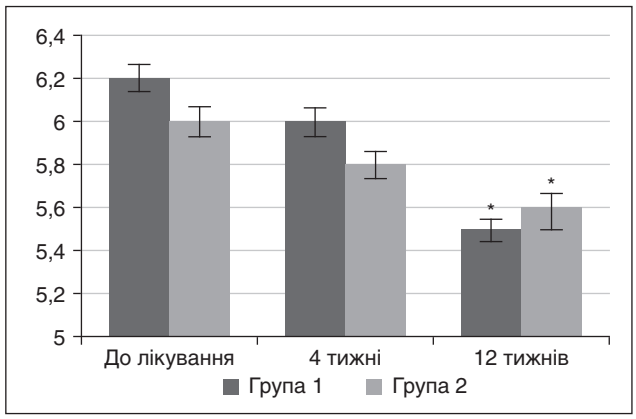


Рисунок 1. Показники глюкози (ммоль/л) досліджуваних груп хворих в динаміці спостереження; * — значення вірогідні порівняно з показниками до лікування, p < 0,05

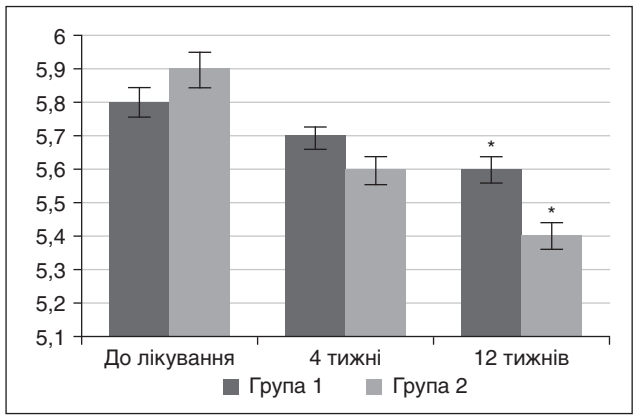


Рисунок 2. Показники глікованого гемоглобіну (%) досліджуваних груп хворих в динаміці спостереження; * — значення вірогідні порівняно з показниками до лікування, p < 0,05

гемоглобіну до лікування у пацієнтів групи 1 становив 5,80 ± 0,19 %, референтної — 5,90 ± 0,21 %, а наприкінці періоду спостереження, тобто через 3 місяці, показники були на рівнях 5,6 ± 0,15 та 5,4 ± 0,13 % відповідно, з вірогідною відмінністю від початкового рівня, p < 0,05 (рис. 2).

У динаміці спостереження у групі 1 ми також відзначили чітку тенденцію зниження активності прозапального цитокіну IL-6: якщо до початку лікування середній показник фіксувався на рівні 13,3 ± 1,8 пг/мл, то вже через місяць на рівні 10,9 ± 1,6 пг/мл, а через 3 місяці — 5,9 ± 0,9 пг/мл (рис. 3). У групі 2 спостерігався аналогічний сценарій — рівень IL-6 поступово знизився від 16,0 ± 0,8 пг/мл перед початком терапевтичного втручання до 11,1 ± 1,2 пг/мл у фінальній контрольній точці. Відмітимо, що зниження маркера системного запалення наприкінці клінічного спостереження було більш значущим у групі 1, в якій пацієнти приймали розувастатин та метформін (порівняно з даними групи 2, p < 0,05).

Обговорення

За результатами окремих досліджень встановлено, що серед населення України більше ніж третина дорослих чоловіків (39,1 %) і майже половина жінок (48,3 %) дотримуються малорухливого способу життя [18]. В останні десятиріччя в різних країнах світу спеціально організовану фізичну активність розглядають як потужний засіб зміцнення здоров'я населення, забезпечення високої працездатності, якості життя [19].

За даними ВООЗ, станом на 2023 р. близько 31 % людей (28 % чоловіків і 34 % жінок) у світі повідомили про малорухливий спосіб життя [20]. Велика кількість наукових доробків вказує на те, що це другий за значенням після переїдання чинник, що спричиняє

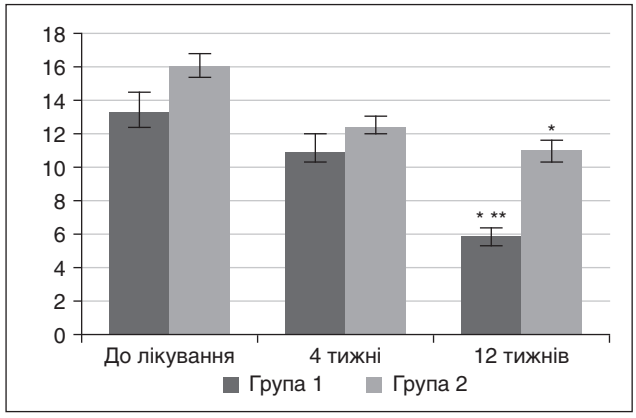


Рисунок 3. Показники рівня IL-6 (пг/мл) досліджуваних груп хворих в динаміці спостереження; * — значення вірогідні порівняно з показниками до лікування, ** — значення вірогідні порівняно з показниками групи 2, p < 0,05

розвиток ожиріння та інсулінорезистентності [21]. При гіподинамії відбувається уповільнення ліполізу та утилізації тригліцеридів у м'язовій і жировій тканині, зниження транслокації транспортерів глюкози в м'язах, що і призводить до розвитку інсулінорезистентності [21, 22].

Наше дослідження показало, що адекватно спланований менеджмент МС на певному етапі є ефективним і має прогнозовані результати, які свідчать про тенденцію до нормалізації показників ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів. Це важливо насамперед через те, що МС є доведеною передумовою хронічного системного запального стану, який є по суті основним фактором впливу на клінічний перебіг МДС.

Крім того, варто взяти до уваги, що пацієнти з переддіабетом у більшості випадків сприймають його як стан між здоров'ям і хворобою: це супроводжується як відсутністю занепокоєння, так і дуже серйозним ставленням до проблеми через ризик розвитку діабету 2-го типу і ускладнень [23, 24]. Обізнаності про переддіабет може перешкоджати невизначеність щодо його діагностики на первинній ланці медичної допомоги [23], тому ендокринологам слід вчасно та у повному обсязі доносити інформацію про ризики переддіабету та важливість профілактичного догляду як пацієнтам, так і сімейним лікарям, адже відповідні рекомендації щодо зміни способу життя та харчових звичок з метою нормалізації ліпідного та вуглеводного обміну створюють умови не тільки для зниження ваги [24], а й для зменшення інтенсивності хронічного судинного запалення, яке відіграє одну з ключових ролей у порушенні ендотеліального бар'єра та формуванні атеросклеротичних бляшок [25].

Результати проведеного нами дослідження свідчать на користь інтеграції додаткових терапевтичних чинників, зокрема метформіну та розувастатину, у схеми менеджменту МС, що супроводжується станом переддіабету і спостерігається у хворих на МДС. При цьому варто зауважити, що саме у групі 1, в якій пацієнтам був призначений антигіперліпідемічний та антигіперглікемічний препарати, спостерігалося виражене зниження рівня запального маркера IL-6. Такі результати можуть свідчити на користь визнання здатності лікарських засобів, що модулюють метаболізм ліпідів та глюкози, відігравати роль протизапальних факторів, які в умовах системного запалення створюють умови для зменшення активності прозапальних цитокінів, що узгоджується з даними інших сучасних досліджень [26, 27].

Висновки

Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень та підтверджують, що коморбідні стани у хворих на гемобластози, зокрема МС, заслуговують на відповідну увагу клініцистів, адже метаболічні порушення — це підтверджена передумова посилення хронічного запалення, яке значуще впливає на клінічний перебіг МДС та ГМЛ.

Обрані нами терапевтичні маршрути пацієнтів з МДС, що мають МС, можна визнати ефективними: тенденція до нормалізації показників ліпідного та вуглеводного обміну була зафіксована у хворих обох груп клінічного моніторингу, про що свідчать отримані результати біохімічних досліджень.

Оцінка рівнів IL-6 у групах дослідження показала, що запропонований сценарій менеджменту МС у хворих на МДС за участю фармакотерапії продемонстрував кращу ефективність у впливі на системний запальний процес.

Перспективи подальших досліджень

Результати цього дослідження спрямовані на поліпшення якості охорони здоров'я в галузі гематології. Ми вважаємо перспективним у наступних дослідницьких роботах продовжувати вивчення різних метаболічних порушень у хворих на МДС.

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

Інформація про фінансування. Дослідження було профінансовано власними коштами авторів.

Етичні норми. У статті використано загальнодоступні джерела — рецензовані статті та клінічні рекомендації. Для підготовки статті не використовувався первинний збір даних, тому схвалення етичного комітету не обов'язкове. Робота проведена відповідно до стандартів Гельсінської декларації. Усі джерела належним чином цитовані, плагіат та фабрикування даних виключені. У цій роботі не використовувався штучний інтелект для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Весь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за його точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

Схвалення до публікації. Усі автори дали згоду на публікацію рукопису.

Внесок авторів. Стародуб Г.С. — концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті; Горяінова Н.В. — концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Kalwick M, Roth M. A Comprehensive Review of the Genetics of Dyslipidemias and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Nutrients. 2025 Feb 12;17(4):659. doi: 10.3390/nu17040659. PMID: 40004987; PMCID: PMC11858766.

2. Anderson TS, Wilson LM, Sussman JB. Implications of the 2026 Dyslipidemia Guideline for Primary Prevention Statin Therapy. JAMA. 2026 Jul 20:e2611246. doi: 10.1001/jama.2026.11246. Epub ahead of print. PMID: 42475062; PMCID: PMC13386295.

3. Wiggins BS, Barac A, Benziger CP, Blumenthal RS, Cibotti-Sun M, Moore MM, Morris PB. 2026 Dyslipidemia Guideline-at-a-Glance. J Am Coll Cardiol. 2026 May 19;87(19):2617-2623. doi: 10.1016/j.jacc.2026.02.4872. Epub 2026 Mar 18. PMID: 41848468.

4. Witte J, Batram M, Lutz M, Philipp AA, Greiner W, Weingärtner O. Prevalence, incidence, and treatment of dyslipidemia in patients with high or very high cardiovascular risk in Germany. J Clin Lipidol. 2025 May-Jun;19(3):563-571. doi: 10.1016/j.jacl.2024.10.007. Epub 2024 Oct 19. PMID: 40287347.

5. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. Adv Drug Deliv Rev. 2020;159:4-33. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.019. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32730849.

6. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. Circ Res. 2019 May 10;124(10):1505-1518. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617. PMID: 31071007; PMCID: PMC6813799.

7. Wang Z, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Crawford SL, Leis AM, Derby CA, et al. HDL-C criterion of the metabolic syndrome and future diabetes and atherosclerosis in midlife women: The SWAN Study. Am J Prev Cardiol. 2024 Jun 19;19:100687. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100687. PMID: 39070021; PMCID: PMC11279330.

8. Xu L, Yang Q, Zhou J. Mechanisms of Abnormal Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(15):8465. https://doi.org/10.3390/ijms25158465.

9. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al.; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

10. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

11. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, et al. Ten-year cardiovascular risk in diabetes patients without obstructive coronary artery disease: a retrospective Western Denmark cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2021 Jan 21;20(1):23. doi: 10.1186/s12933-021-01212-x.

12. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018 Jun 8;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.

13. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020 Mar;10(1):107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.

14. Pragati G, Paolo P. Divergence in prediabetes guidelines — A global perspective. Diabetes Res Clin Pract. 2025 May;223:112142. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112142.

15. 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 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(45):4317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz828.

16. Magni P, Baragetti A, Poli A. Special Issue: Nutraceutical Approaches to Cardiovascular and Metabolic Diseases: Evidence and Opportunities. Nutrients. 2022 Dec 19;14(24):5399. doi: 10.3390/nu14245399. PMID: 36558557; PMCID: PMC9785404.

17. Bensken WP, Pieracci FM, Ho VP. Basic Introduction to Statistics in Medicine, Part 1: Describing Data. Surg Infect (Larchmt). 2021 Aug;22(6):590-596. doi: 10.1089/sur.2020.429. PMID: 34270357; PMCID: PMC8851219.

18. Salcines Rueda L, Supervía M, Sainz de Murieta E, Laxe S, Morata AB, Arroyo-Riaño O, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Obesidad y Sarcopenia de SERMEF. Rehabilitation in patients with obesity: Approach and role of the rehabilitation physician in management. Data from the survey by the Obesity and Sarcopenia Working Group of the Spanish Society of Rehabilitation and Physical Medicine. Rehabilitacion (Madr). 2025 Jan-Mar;59(1):100891. Spanish. doi: 10.1016/j.rh.2025.100891. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39938418.

19. Loaiza-Betancur AF, Iglesias Gonzalez LE, Chavez Guapo N, Escobar Liquitay CM, Bidonde J. Physical activity for the management of obesity in children up to the age of 9 years. Cochrane Database Syst Rev. 2026 Jul 13;7(7):CD015988. doi: 10.1002/14651858.CD015988. PMID: 42440326; PMCID: PMC13361591.

20. Islam ANMS, Sultana H, Nazmul Hassan Refat M, Farhana Z, Abdulbasah Kamil A, Meshbahur Rahman M. The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: A meta-analysis. Prev Med Rep. 2024 Sep 5;46:102882. doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102882. PMID: 39290257; PMCID: PMC11406007.

21. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobyliak N, Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304. PMID: 34856912.

22. von Philipsborn P, Bahlke M, Breidenassel C, Holzapfel C, Joisten C, Plachta-Danielzik S, et al. Prevention of Obesity among Adults: Evidence- and Consensus-Based Guideline. Obes Facts. 2025;18(6):656-674. doi: 10.1159/000546415. Epub 2025 May 22. PMID: 40403714; PMCID: PMC12215444.

23. Messina J, Campell S, Morris R, Eyles E, Sanders C. A narrative systematic review of factors affecting diabetes prevention in primary care settings. PLoS One. 2017;12(5). doi: 10.1371/journal.pone.0177699.e0177699.

24. Tseng E, Durkin N, Clark JM, Maruthur NM, Marsteller JA, Segal JB. Clinical Care Among Individuals with Prediabetes in Primary Care: a Retrospective Cohort Study. J Gen Intern Med. 2022 Dec;37(16):4112-4119. doi: 10.1007/s11606-022-07412-9. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35237886; PMCID: PMC8890680.

25. Bray GA, Ryan DH. Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment options to maximize patient outcomes. Diabetes Obes Metab. 2021 Feb;23 Suppl 1:50-62. doi: 10.1111/dom.14200. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32969147.

26. Mansour MF, Husseini RA, Abdo SA, Khamis T, Mohammed HA, Alsemeh AE, et al. Mechanistic insights into the lipotropic and atheroprotective effects of rosuvastatin-loaded glycerosomes in dyslipidemic rats. Sci Rep. 2026 Jan 29;16(1):4390. doi: 10.1038/s41598-025-34918-z. PMID: 41611768; PMCID: PMC12865011.

27. Misra S, Deb T, Devi S, Singh A, Goel R. Metformin modulates antioxidant and anti-inflammatory biomarkers in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus: an observational study. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2026 Jan 22;37(3):213-222. doi: 10.1515/jbcpp-2025-0201.

Отримано/Received 07.05.2026
Рецензовано/Revised 21.08.2026
Прийнято до друку/Accepted 28.08.2026

Information about authors

Halyna S. Starodub, PhD in Medicine, Hematologist, Senior Research Fellow, Department of Blood Diseases, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: gal.starodub@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8402-2156

Nadiia V. Horiainova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Blood Diseases, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: igt2@ukr.net, inbox@nrcrm.gov.ua; https://orcid.org/0000-0003-2123-4140

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 funded by the authors' own resources.
Ethical norms. This article utilizes publicly available sources, including peer-reviewed articles and clinical guidelines. As no primary data collection was conducted for this article, ethics committee approval was not required. The work was carried out in accordance with the standards of the Declaration of Helsinki. All sources are properly cited; plagiarism and data fabrication have been avoided. No artificial intelligence was used in this work for text generation, data analysis, or image creation. All content was prepared by the authors, who bear full responsibility for its accuracy, originality, and adherence to ethical standards.
Approval for publication. All authors have consented to the publication of the manuscript.
Authors' contribution. H.S. Starodub — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; N.V. Goryainova — work concept and design, critical review, final approval of the article.

H.S. Starodub, N.V. Horiainova
National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Comprehensive correction of metabolic disorders in patients with myelodysplastic syndrome

Abstract. ***Background.*** Comorbid conditions, particularly metabolic syndrome (MS), in patients with hemoblastoses deserve due attention from clinicians, because metabolic disorders are a confirmed prerequisite for chronic inflammation, which significantly affects the clinical course of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia. The purpose of the study was to investigate the effectiveness of comprehensive correction of metabolic disorders in patients with MDS. ***Materials and methods.*** To study the effectiveness of comprehensive correction of carbohydrate and lipid metabolism indicators, participants were divided into 2 groups. Group 1 (n = 33) included patients who had previously been diagnosed with MS and prediabetes and in whom recommendations for lifestyle changes did not give the expected result; such patients were prescribed rosuvastatin at a dose of 5 mg once a day with food and metformin 500 mg once a day. Group 2 (n = 33) included patients who were first prescribed a diet in accordance with recommendations and physical activity without pharmacotherapeutic intervention. ***Results.*** The study showed that adequately planned management of MS at a certain stage is effective and has predictable results, indicating a tendency to normalize lipid and carbohydrate metabolism: low- and high-density lipoproteins, triglycerides, total cholesterol, glucose and glycated hemoglobin. This is important primarily because MS is a proven prerequisite for a chronic systemic inflammatory state, which is essentially the main factor influencing the clinical course of MDS. In the dynamics of observation, we also noted a clear trend of decreasing activity of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in group 1: if before the start of treatment the average indicator was 13.3 ± 1.8 pg/ml, then after a month, it became 10.9 ± 1.6 pg/ml, and after 3 months — 5.9 ± 0.9 pg/ml. In group 2, a similar scenario was observed: the level of interleukin-6 gradually decreased from 16.0 ± 0.8 pg/ml before the start of therapeutic intervention to 11.1 ± 1.2 pg/ml at the final control point. A decrease in the marker of systemic inflammation at the end of clinical observation was more significant in group 1 in which patients received metformin and rosuvastatin (compared to the data of group 2, $p < 0.05$). ***Conclusions.*** Correction of metabolic disorders, both with the use of pharmacotherapy and as a result of lifestyle modification in patients with MDS, is effective, as evidenced by the results of biochemical studies. Assessment of interleukin-6 levels in group 1 showed that the proposed therapeutic scenario with the use of metformin and rosuvastatin demonstrated better effectiveness in influencing the systemic inflammatory process.

Keywords: myelodysplastic syndrome; dyslipidemia; metabolic syndrome; systemic inflammation; interleukin-6

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1782

Sabreen Malik Nayef, Faris S. Kata
College of Education for Pure Science, University of Basrah, Basrah, Iraq

Estimation of bone metabolic biomarkers in elderly women with osteoporosis

Abstract. ***Background.*** *Osteoporosis is a very common disease characterized by a silent weakening of the skeletal system, causing it to lose its strength and rigidity. It is one of the most important disorders associated with ageing. Bone becomes brittle and weak until its capacity declines. Because osteoporosis is often a silent disease, the use of biomarkers accurately reflects bone dynamics and indicates whether bone turnover is normal or pathological. The purpose of the study was to study metabolic biomarkers (sclerostin, osteocalcin and amino-terminal propeptide of procollagen type 1) in elderly women with osteoporosis.* ***Materials and methods****. This study included 80 postmenopausal women attending Ibn Al-Bitar Private Hospital in Basrah Governorate. Two groups were formed: the first group consisted of 55 serum samples from women diagnosed with osteoporosis, and the healthy group comprised 25 serum samples from women without osteoporosis. Patient samples were further divided into two groups based on age and disease severity. A dual-energy X-ray absorptiometry scan was used to estimate bone mineral density.* ***Results****. The statistical analysis indicated a significant increase in the concentration of all studied biomarkers at the probability level ($p < 0.000$) in the group with osteoporosis compared to the group of healthy women. Based on our findings, patients with postmenopausal osteoporosis may be experiencing a structural bone imbalance if their blood levels of bone remodelling and osteoporosis markers are considerably high.* ***Conclusions.*** *We conclude from the current study that the marked increase in catabolic and anabolic indicators in the blood serum of women who have postmenopausal osteoporosis may indicate a structural imbalance in the bone. This may help in the possibility of adopting them as effective indicators for monitoring metabolic changes in women with osteoporosis and as supportive tools for disease management.*

Keywords: *osteoporosis; sclerostin; osteocalcin; amino-terminal procollagen type 1 propeptide; bone metabolic markers*

Introduction

Bone diseases have emerged as a global health problem, affecting approximately 1.7 billion people worldwide [1]. Metabolic bone diseases encompass a group of conditions that negatively impact bone health, including bone infections, tumours, and disorders that affect bone density and strength, such as osteoporosis [2, 3]. Osteoporosis is one of the most common metabolic bone diseases worldwide, with progressive symptoms and a silent risk factor. The rate of bone resorption exceeds the rate of bone formation. It is the second most common healthcare problem after cardiovascular disease [4]. It is also a complex disease in which genetic and environmental factors interact [5].

Biomarkers represent a group of factors or chemical molecules associated with normal biological processes or resulting from a physiological response or pathological mechanism [6]. These markers have the potential to provide predictive insights into the likelihood of developing osteoporosis, clarify disease progression strategies, and monitor response to treatment [7, 8].

Sclerostin is a small, 22-kDa protein encoded by the SOST gene. It is secreted exclusively by mature osteocytes. These cells respond to mechanical stress on the skeleton. Sclerostin plays an important role in regulating bone turnover. When this protein binds to its receptor, LRP5/6, located on the surface of osteoblasts, it influences and inhibits the interaction between Wnt and LRP5/6 signaling. This leads to a series of reactions within osteoblasts that culminate in inhibition of bone formation and the development of osteoporosis [9]. A deficiency in this protein also leads to osteosclerosis, characterised by an increase in bone mass in humans [10].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Sabreen Malik Nayef, Department of Biology, College of Education for Pure Science, University of Basrah, Basrah, Iraq; e-mail: jkjqwe778@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Osteocalcin is the most abundant non-collagenous protein in bone. It is specifically expressed in osteoblasts [11]. This protein is a crucial component of the extracellular matrix in bone. Its main component contains three residues of osteoblastic gamma-carboxyglutamic acid (Gla), consists of 46–50 amino acids, and weighs 5.6 kDa [12]. Vitamin K-dependent carboxylation of Gla occurs within osteoblasts immediately after osteocalcin is synthesised. This gives it a high affinity for calcium ions, enabling it to bind to bone hydroxyapatite crystals, which leads to bone mineralisation [13]. However, when bone resorption by osteoclasts occurs, the acidity in the resolving zone leads to the removal of the carboxyl group on the OC protein. The decarboxylated protein is ultimately released into the bloodstream. The latter reflects the rate of bone turnover in the blood [12].

On the other hand, the amino-terminal propeptide of type 1 procollagen is one of the proteins that constitute the precursor to collagen. It represents the primary, immature form of collagen. It is organised into fibrils and is found in the extracellular matrix of organic bone [14]. It is synthesised by osteoblasts and transformed into mature collagen outside the cell. Special enzymes break it into the amino-terminal propeptide (P1NP) and carboxyl-terminal propeptide (P1CP) once it is released into the extracellular environment. The protein acts properly after activation. P1NP in serum is a biomarker of new collagen production, suggesting bone remodeling activity [15, 16]. Some studies suggest that P1NP may diagnose postmenopausal osteoporosis [16]. The present study examined the physiological properties of several bone metabolic indicators and their potential as diagnostic criteria for osteoporosis.

The purpose was to study metabolic biomarkers (sclerostin, osteocalcin and amino-terminal propeptide of procollagen type 1) in elderly women with osteoporosis.

Materials and methods

The subjects of the present research were postmenopausal women. The Specialised Centre for Bone Densitometry/ Ibn Al-Bitar Private Hospital in Basrah Governorate, Iraq, was the site of their examination. There were a total of 80 female participants, including 55 with osteoporosis and 25 considered healthy. Lunar Prodigy version 16, a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scanner manufactured in the United States, was used to measure bone mineral density. Exclusion criteria included women who had a history of chronic illness (such as diabetes, lipid disorders, heart disease, obesity, kidney failure, allergies, autoimmune diseases, and other chronic illnesses) were excluded using biochemical and clinical examinations and the expertise of a specialist physician.

The Medical Ethical Committee of the Department of Biology, College of Education for Pure Science, University of Basrah approved this study (No. 660 in 2024).

Women with osteoporosis and no other disorders provided 55 serum samples. Ages were 50–72. The female patients had a BMI of 28.2 kg/m^2. The patients were split by age. The first group consisted of 24 women aged 50–60 years. The second group included 31 women aged 61–72 years. Disease severity divided female patient samples into two categories. The first group contained 34 blood samples from moderately osteoporotic women with T-scores of –2.5 to –2.8. The second group contained 21 blood samples from women with severe osteoporosis, with T-scores of –2.9 to –5.7.

Fifteen serum samples were taken from healthy women who underwent screenings for several disorders, including osteoporosis. It was a wide age range, from 51 to 63.

A medical syringe was used to extract five millilitres of blood from the ulnar vein. Between 8:00 and 9:00 a.m., blood was collected. After that, the blood was loaded into gel tubes and allowed to sit at room temperature for approximately 30 minutes. Serum was extracted by centrifuging the tubes at 3,500 rpm for 10 minutes. The serum was then extracted using a micropipette and transferred to 1.5 mL Eppendorf tubes, which are quite small. The samples were stored in a deep freezer at a temperature of –80 °C until they were ready for use. Just before testing, they were thawed.

An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) reader manufactured in Germany was used for this immunological procedure. Elabscience, a Chinese business, provided Sandwich ELISA test kits to measure the concentrations of the biomarkers (sclerostin, osteocalcin, and the propeptide ending in the amino acid sequence of type I procollagen) in the serum of both healthy and postmenopausal individuals, depending on the binding between pre-coated antibodies and enzyme-linked detection antibodies. The concentrations were then measured after TMB substrate color reaction, which stopped, and then assessed at 450 nm, using a spectrophotometer to determine the optical densities (OD).

The SPSS statistical analysis program version 21 was used to analyse the study results data using a t-test between patient and healthy data, based on independent samples, with a significance threshold of ($p \leq 0.01$). The data were evaluated using the standard deviation (SD).

Results

Statistical analysis showed a significant increase in sclerostin level ($p < 0.000$) in the osteoporosis group (188.27 ± 56.87 pg/ml) compared with control group (69.15 ± 18.50 pg/ml). For age groups related with sclerostin protein, results showed a significant difference between the two ages groups ($p < 0.002$), where in age group 50–60 years, 24 sample, the level of sclerostin was 150.06 ± 35.88 pg/ml, while in age group 61–72 years, 31 sample, the concentration was 182.05 ± 35.72 pg/ml. While for disease intensity, results showed a significant difference ($p < 0.000$)

Table 1. Estimated serum sclerostin concentration (pg/ml)

Variables	n	Mean ± SD	p value
Healthy group	25	69.15 ± 18.50[b]	0.000
Osteoporosis group	55	188.27 ± 56.87[a]	
Age group 1 (50–60 years)	24	150.06 ± 35.88[b]	0.002
Age group 2 (61–72 years)	31	182.05 ± 35.72[a]	
Moderate intensity (–2.5 to –2.8)	34	116.36 ± 22.22[b]	0.000
High intensity (–2.9 to –5.7)	21	251.83 ± 57.36	

Note (here and in Tables 2, 3): different letters indicate a significant difference at the probability level of p ≤ 0.05.

between the high intensity group (251.83 ± 57.36 pg/ml), 21 sample, in comparison with moderate intensity group (116.36 ± 22.22 pg/ml), 34 sample (Table 1).

Additionally, statistical analysis revealed a significant increase ($p < 0.000$) in the concentration of osteocalcin in the osteoporosis group serum (70.47 ± 20.05 pg/ml) compared with control group (42.08 ± 6.85 pg/ml). According to age groups, results showed a significant decrease ($p < 0.000$) between the age group 50–60 years (51.43 ± 14.01 pg/ml) for 24 sample in comparison with the age group 61–72 years (76.86 ± 19.31 pg/ml) for 31 sample. Moreover, for the disease intensity of the osteocalcin, results showed a significant increase ($p < 0.000$) in the osteoporosis women (80.18 ± 14.10 pg/ml) compared to the control group (55.98 ± 11.31 pg/ml) (Table 2).

Results of the current study showed a significant increase ($p < 0.000$) in the procollagen type 1 level in the women with osteoporosis (196.88 ± 37.98 pg/ml) in comparison with the control group (157.68 ± 39.32 pg/ml). And a significant increase ($p < 0.001$) appeared in the level of P1NP in the age group 50–60 years (180.33 ± 52.48 pg/ml) in comparison with the age group 60–72 (137.72 ± 28.54 pg/ml). While there was no effects for disease intensity related with procollagen protein (Table 3).

Table 2. Estimated serum osteocalcin concentration (ng/ml)

Variables	n	Mean ± SD	p value
Healthy group	25	42.08 ± 6.85[b]	0.000
Osteoporosis group	55	70.47 ± 20.05[a]	
Age group 1 (50–60 years)	24	51.43 ± 14.01[b]	0.000
Age group 2 (61–72 years)	31	76.86 ± 19.31[a]	
Moderate intensity (–2.5 to –2.8)	34	55.98 ± 11.31[b]	0.000
High intensity (–2.9 to –5.7)	21	80.18 ± 14.10[a]	

Table 3. Estimated serum P1NP concentration (pg/ml)

Variables	n	Mean ± SD	p value
Healthy group	25	157.68 ± 39.32[b]	0.000
Osteoporosis group	55	196.88 ± 37.98[a]	
Age group 1 (50–60 years)	24	180.33 ± 52.48[a]	0.001
Age group 2 (61–72 years)	31	137.72 ± 28.54[b]	
Moderate intensity (–2.5 to –2.8)	34	165.73 ± 36.82[a]	0.082
High intensity (–2.9 to –5.7)	21	145.82 ± 42.15[a]	

Discussion

The results of the current study showed a significant increase in the serum concentration of sclerostin in women with osteoporosis compared to healthy women. The current results are consistent with those of [17].

The increased serum sclerostin concentration is likely due to its association with regulatory pathways at the bone cell level, most notably a mutation in the gene encoding the LRP4 receptor. LRP4, in turn, facilitates the binding of sclerostin to the LRP5/6 receptors located on the surface of osteoblasts. This disrupts the Wnt signalling pathway, traps sclerostin within the bone tissue, and prevents bone remodelling. Therefore, the mutation in the LRP4 receptor gene may cause the release of sclerostin from the bone into the bloodstream. Furthermore, the expression of the SOST protein remains unaffected within the bone cells. This clearly reflects a significant increase in serum sclerostin levels [18].

Elevated serum sclerostin may also be attributed to zoledronic acid injections. This bisphosphonate drug inhibits osteoclast activity, thereby reducing bone loss [19]. Osteocytes may sense a disruption in the process of active bone formation. As a result, these cells may be stimulated to produce high concentrations of sclerostin as a compensatory mechanism [9].

Regarding age and the effect of disease severity on sclerostin protein concentration in patients, the study results showed significant differences between the two age groups. Serum protein concentration increases with age [10]. Regarding disease severity, the results also revealed significant differences. A very significant increase occurred in the severe stage of the disease. The current results are consistent with the results of the study [20]. The reason for the increase may be attributed to physiological changes associated with ageing and decreased motor activity. Serum SOST protein concentration increases with age and disease severity [21].

The results of the current study also revealed a significant increase in the concentration of osteocalcin protein in the serum of female patients who have osteoporosis compared to the healthy group. This study is consistent with the findings of previous studies [22].

Scientific evidence indicates a clear relationship between estrogen deficiency and elevated osteocalcin levels. Low estrogen levels are a major factor in the development of osteoporosis in postmenopausal women. Still, they are not the only factor [23]. Not all women at menopause have osteoporosis despite experiencing the same decline in estrogen levels. This disparity may be explained by mutations or genetic polymorphisms in estrogen receptor genes, such as ESR1, which encodes estrogen receptor alpha (ERα), and ESR2, which encodes estrogen receptor beta (ERβ), in patients with osteoporosis compared to healthy individuals. These subtle differences in the DNA sequence of genes can affect the efficiency with which estrogen binds to receptors and activates molecular pathways that regulate bone homeostasis. Some women may have genetic patterns that reduce the effectiveness of these receptors, thereby weakening the protective effect of estrogen on their bones. The demolition process increases, and thus fragility becomes evident [24]. The increased levels of osteocalcin protein in the serum of women with osteoporosis may be attributed to the breakdown of the bone matrix by osteoclasts as the disease progresses and bone resorption rates increase. This leads to the release of protein from the bone matrix, along with other bone components, into the bloodstream [25].

The current results showed statistically significant differences in osteocalcin protein concentration between the two patient groups, with respect to age and disease severity. Our results are consistent with those of other studies [26, 27]. They concluded that the osteocalcin protein concentration in the serum of postmenopausal women increases gradually

with age and disease severity in advanced stages of osteoporosis, resulting from an imbalance between resorption and formation processes in bone [28, 29].

The study results also indicated a significant increase in type 1 procollagen levels among the osteoporosis group compared to the control group. This result is consistent with the findings of [16]. Diseases of the bones that cause rapid bone resorption might be the cause of the elevated blood P1NP levels [30].

The research found substantial age-related changes in procollagen concentration across groups. The first age group had the largest concentration. The present findings align with those of [31]. Age-related decline in osteoblast cellular activity may explain the considerable decrease in procollagen synthesis in the older age group [32].

Disease severity did not affect patient procollagen levels. Low bone mineral density may make P1NP concentration an unreliable indication of disease severity. Thus, hormonal status, age, lifestyle, therapies, and bone mineral density may be utilized to estimate disease severity instead of P1NP levels [33, 34].

Conclusions

Based on our findings, women with postmenopausal osteoporosis may be experiencing a structural bone imbalance if their blood levels of bone remodelling and osteoporosis markers are considerably high. This might make them useful markers for tracking metabolic changes in osteoporosis patients and other disease-related indicators. Concentrations of bone remodelling markers also rise with age and disease severity, providing a more accurate picture of bone deterioration.

References

1. Özmen S, Kurt S, Timur HT, Yavuz O, Kula H, Demir AY, Balcı A. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center. Medicina (Kaunas). 2024 Dec 23;60(12):2109. doi: 10.3390/medicina60122109.

2. Seemann LL, Hanos CT, Pujalte GGA. Metabolic Bone Disease. Prim Care. 2024 Sep;51(3):445-454. doi: 10.1016/j.pop.2024.04.005.

3. Gooch C, Ekert P, Gottesman GS. Metabolic Bone Disease: An Overview. Mo Med. 2024 Jul-Aug;121(4):297-303.

4. Lundberg HE, Kafel J, Holo H, Larsen SE. Daily cheese intake positively affects serum osteocalcin levels, vitamin K status and bone turnover markers in elderly men and women. BMJ Nutr Prev Health. 2025 Aug 28;8(2):e000933. doi: 10.1136/bmjnph-2024-000933.

5. Nowicki JK, Jakubowska-Pietkiewicz E. Serum Osteocalcin in Pediatric Osteogenesis Imperfecta: Impact of Disease Type and Bisphosphonate Therapy. Int J Mol Sci. 2025 Aug 18;26(16):7953. doi: 10.3390/ijms26167953.

6. Bhattoa HP, Vasikaran S, Trifonidi I, Kapoula G, Lombardi G, Jørgensen NR, et al. Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: a consensus paper from The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Osteoporos Int. 2025 Apr;36(4):579-608. doi: 10.1007/s00198-025-07422-3.

7. Wu S, Wang L, Zhang X, Cai L, Ke Q, Xu J. Bone turnover markers (β-CTX, PINP, ALP) in osteoporosis: correlation with bone loss and fracture risk stratification. Front Endocrinol (Lausanne). 2026 Jan 5;16:1628434. doi: 10.3389/fendo.2025.1628434.

8. Carvalho FR, Gavaia PJ. Enhancing osteoporosis risk prediction using machine learning: A holistic approach integrating biomarkers and clinical data. Comput Biol Med. 2025 Jun;192(Pt B):110289. doi: 10.1016/j.compbiomed.2025.110289.

9. Chen L, Wang Q, Gu M. Assessment of the efficacy and safety of anti-sclerostin antibody therapy for osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2026 Jan 19;16:1732708. doi: 10.3389/fendo.2025.1732708.

10. Iwamoto R, Koide M, Udagawa N, Kobayashi Y. Positive and Negative Regulators of Sclerostin Expression. Int J Mol Sci. 2022 Apr 28;23(9):4895. doi: 10.3390/ijms23094895.

11. Komori T. What is the function of osteocalcin? J Oral Biosci. 2020 Sep;62(3):223-227. doi: 10.1016/j.job.2020.05.004.

12. Manolagas SC. Osteocalcin promotes bone mineralization but is not a hormone. PLoS Genet. 2020 Jun 2;16(6):e1008714. doi: 10.1371/journal.pgen.1008714.

13. Ami D, Santambrogio C, Vertemara J, Bovio F, Santisteban-Veiga A, Sabín J, et al. The Landscape of Osteocalcin Proteoforms Reveals Distinct Structural and Functional Roles of Its Carboxylation Sites. J Am Chem Soc. 2024 Oct 9;146(40):27755-27769. doi: 10.1021/jacs.4c09732.

14. Naomi R, Ridzuan PM, Bahari H. Current Insights into Collagen Type I. Polymers (Basel). 2021 Aug 9;13(16):2642. doi: 10.3390/polym13162642.

15. Andersen T, Ueland T, Aukrust P, Nilsen DWT, Grundt H, Staines H, et al. Procollagen type 1 N-terminal propeptide is associated with adverse outcome in acute chest pain of suspected coronary origin. Front Cardiovasc Med. 2023 Sep 4;10:1191055. doi: 10.3389/fcvm.2023.1191055.

16. Jain SP, Ikkurthy N, Sundara S, Jain SP. Procollagen I carboxy-terminal propeptide: a multi-faceted biomarker. Biochem Med (Zagreb). 2026 Jun 15;36(2):020502. doi: 10.11613/BM.2026.020502.

17. Huang J, Ma T, Wang C, Wang Z, Wang X, Hua B, et al. SOST/Sclerostin impairs the osteogenesis and angiogesis in glucocorticoid-associated osteonecrosis of femoral head. Mol Med. 2024 Sep 28;30(1):167. doi: 10.1186/s10020-024-00933-5.

18. Katchkovsky S, Meiri R, Lacham-Hartman S, Orenstein Y, Levaot N, Papo N. Mapping the sclerostin-LRP4 binding interface identifies critical interaction hotspots in loops 1 and 3 of sclerostin. FEBS Lett. 2025 Feb;599(3):316-329. doi: 10.1002/1873-3468.15033.

19. Li W, Wang W, Zhang M, Chen Q, Li F, Li S. Association of serum sclerostin levels with marrow adiposity in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. BMC Endocr Disord. 2024 Apr 28;24(1):55. doi: 10.1186/s12902-024-01591-8.

20. Szudy-Szczyrek A, Mlak R, Pigoń-Zając D, Krupski W, Mazurek M, Tomczak A, et al. Role of sclerostin in mastocytosis bone disease. Sci Rep. 2025 Jan 2;15(1):161. doi: 10.1038/s41598-024-83851-0.

21. Oniszczuk A, Kaczmarek A, Kaczmarek M, Ciałowicz M, Arslan E, Silva AF, et al. Sclerostin as a biomarker of physical exercise in osteoporosis: A narrative review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 5;13:954895. doi: 10.3389/fendo.2022.954895.

22. Liu S, Pang Q, Guan W, Yu F, Wang O, Li M, et al. Association of serum osteocalcin with bone microarchitecture and muscle mass in Beijing community-dwelling postmenopausal women. Endocrine. 2024 Apr;84(1):236-44. doi: 10.1007/s12020-023-03668-1.

23. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2025;32(2):203-209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.

24. García-Rojas MD, Palma-Cordero G, Martínez-Ramírez CO, Ponce de León-Suárez V, Valdés-Flores M, Castro-Hernández C, et al. Association of Polymorphisms in Estrogen Receptor Genes (ESR1 and ESR2) with Osteoporosis and Fracture — Involvement of Comorbidities and Epistasis. DNA Cell Biol. 2022 Apr;41(4):437-446. doi: 10.1089/dna.2021.1165.

25. Tidd MM, Swanson CM. Bone turnover marker rhythmicity: implications for osteoporosis treatment and fracture healing. Endocr Connect. 2026 Jun 26;15(6):e260114. doi: 10.1530/EC-26-0114.

26. Alber CS, Halsey J, Emberson J, Hin H, Hill M, Armitage J, Clarke RJ. Effects of vitamin D on biochemical markers of osteoporosis: a meta-analysis of randomised trials. Br J Nutr. 2026 Apr 27:1-8. doi: 10.1017/S0007114526107193.

27. Li W, Wang Y, Dong J, Di R, Liu X, Liu S. Age- and sex-specific differences in the association of serum osteocalcin and cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2023 Mar 16;15(1):48. doi: 10.1186/s13098-023-01021-0.

28. Tacey A, Sim M, Smith C, Woessner MN, Byrnes E, Lewis JR, et al. Association between Circulating Osteocalcin and Cardiometabolic Risk Factors following a 4-Week Leafy Green Vitamin K-Rich Diet. Ann Nutr Metab. 2020;76(5):361-367. doi: 10.1159/000511660.

29. Chi PJ, Hung SY, Hsiao FT, Liou HH, Tsai JP. Serum osteocalcin concentration as an independent biomarker of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2022 Jul;98(1):1-9. doi: 10.5414/CN110705.

30. Hu T, Shen Y, Xu Y, Wang Y, Bao Y, Ma X. Low total osteocalcin levels are associated with the risk of cardiovascular events among women with hyperglycaemia: a 7.6-year prospective study. Endocrine. 2023 Oct;82(1):47-56. doi: 10.1007/s12020-023-03428-1.

31. Yoo JI, Park AJ, Lim YK, Kweon OJ, Choi JH, Do JH, et al. Age-related Reference Intervals for Total Collagen-I-N-terminal Propeptide in Healthy Korean Population. J Bone Metab. 2018 Nov;25(4):235-241. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.235.

32. Kaneko H, Hasegawa D, Itoyama T, Yoshida S, Tomokiyo A, Hamano S, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling promotes osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells and induces regeneration of periodontal tissues. Arch Oral Biol. 2022 Feb;134:105323. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105323.

33. Santanasto AJ, Cvejkus RK, Wojczynski MK, Marron MM, Schupf N, Christensen K, et al. Circulating Procollagen Type III N-Terminal Peptide and Physical Function in Adults from the Long Life Family Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021 Jun 14;76(7):1273-1279. doi: 10.1093/gerona/glaa197.

34. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. Nutrients. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.

Received 14.05.2026
Revised 26.08.2026
Accepted 11.09.2026

Information about authors
Sabreen Malik Nayef, Department of Biology, College of Education for Pure Science, University of Basrah, Basrah, Iraq; e-mail: jkjqwe778@gmail.com
Faris S. Kata, Department of Biology, College of Education for Pure Science, University of Basrah, Basrah, Iraq; e-mail: faris.kataa@uobasrah.edu.iq; https://orcid.org/0000-0003-3574-2605

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 had no funding.
Authors' contribution. Sabreen Malik Nayef, Faris S. Kata — conceptualization, data curation, investigations, methods, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, original draft, review & editing.

Sabreen Malik Nayef, Faris S. Kata
College of Education for Pure Science, University of Basrah, Basrah, Iraq

Оцінка біомаркерів кісткового метаболізму в жінок похилого віку з остеопорозом

Резюме. ***Актуальність.*** Остеопороз є дуже поширеним захворюванням, що характеризується прихованим ослабленням скелетної системи, внаслідок чого вона втрачає міцність і жорсткість. Це один із найважливіших розладів, пов'язаних зі старінням. Кістки стають крихкими й слабкими, а їх функціональна здатність знижується. Оскільки остеопороз часто перебігає безсимптомно, використання біомаркерів дозволяє точно оцінити динаміку стану кісткової тканини та визначити, чи є ремоделювання кісток нормальним або патологічним. ***Мета:*** вивчити метаболічні біомаркери (склеростин, остеокальцин та N-термінальний пропептид проколагену 1-го типу) у жінок похилого віку з остеопорозом. ***Матеріали та методи.*** У дослідження було залучено 80 пацієнток у постменопаузі, які перебували під спостереженням в медичному закладі Ibn Al-Bitar Private Hospital (мухафаза Басра, Ірак). Їх розподілили на дві групи: у першу ввійшли 55 хворих з діагностованим остеопорозом, а групу здорових осіб становили 25 жінок без остеопорозу. Учасниць було додатково розподілено на групи залежно від віку й тяжкості захворювання. Для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини використовували метод двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. ***Результати.*** Статистичний аналіз виявив вірогідне підвищення концентрації всіх досліджуваних біомаркерів ($p < 0,000$) у групі остеопорозу порівняно зі здоровими жінками. На підставі отриманих даних можна припустити, що в пацієнток із постменопаузальним остеопорозом спостерігається структурний дисбаланс кісткової тканини, якщо рівні маркерів ремоделювання кістки й остеопорозу в крові суттєво підвищені. ***Висновки.*** Результати дослідження свідчать про те, що виражене зростання катаболічних та анаболічних показників у сироватці крові жінок із постменопаузальним остеопорозом може вказувати на структурний дисбаланс кісткової тканини. Це може сприяти їх впровадженню як ефективних інструментів моніторингу метаболічних змін у пацієнток з остеопорозом та як допоміжних інструментів для ведення цього захворювання.

Ключові слова: остеопороз; склеростин; остеокальцин; N-термінальний пропептид проколагену 1-го типу; маркери метаболізму кісткової тканини

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1783

Zainab M. Qassam[1], Fatima Malallah Mohammed[1], Aya Khudhair Khalaf[1], Osama A. Mohsein[2]
[1] University of Diyala, College of Medicine, Diyala, Iraq
[2] Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Association of testosterone deficiency and insulin resistance with prostate cancer severity in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** *In patients with type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and testosterone deficiency may interact to accelerate and worsen prostate cancer. The purpose of the study was to examine the correlation between testosterone deficiency and insulin resistance with the extent of prostate cancer in individuals with type 2 diabetes mellitus and to test whether the two are potential predictive biomarkers of disease progression.* ***Materials and methods.*** *The case-control study was carried out between January 2025 and February 2026 in Iraqi specialized clinics to determine the relationship between testosterone deficiency and insulin resistance and the severity of prostate cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. One hundred and fifty individuals (100 patients and 50 controls) were involved. Clinical, biochemical and histopathological criteria were used to diagnose it. Blood samples were taken and biochemical, hormonal indices and insulin resistance were measured by enzyme-linked immunosorbent assay and automated analyzers.* ***Results.*** *The age and smoking status did not show any significant differences whereas body mass index, waist circumference, blood pressure, family history and physical inactivity significantly increased in patients. Metabolic and endocrine changes were lower testosterone and high glucose, insulin, HOMA-IR, glycated hemoglobin, prostate specific antigen, and dyslipidemia ($p < 0.001$). The severity of the disease was linked to the reduction in testosterone and the rise in the metabolic markers ($p < 0.001$). There was a strong correlation and regression, which validated testosterone deficiency and insulin resistance as important predictors of prostate cancer severity in patients with type 2 diabetes mellitus.* ***Conclusions.*** *Testosterone deficiency and insulin resistance interact to increase the severity of prostate cancer in type 2 diabetes mellitus patients, probably because of insulin-like growth factor-1 signaling, chronic inflammation, and hormonal imbalance, which facilitate tumor growth, metabolic dysregulation, and further progression to more aggressive disease phenotypes.*
Keywords: *type 2 diabetes mellitus; prostate cancer; testosterone deficiency; insulin resistance; HOMA-IR*

Introduction

Prostate cancer is a common type of malignancy in men across the world and is a significant health issue in the community because of its progressive occurrence and unpredictable clinical presentation. Although there has been a lot of improvement in the methods of diagnosis and treatment, it is still a clinical challenge to predict the progression and severity of the disease [1]. Traditionally, prostate cancer has been closely linked to the presence of androgens and more specifically testosterone which is a major contributor to the development of prostate and prostate tumor growth. However, some emerging evidence suggests that a more complex interaction is present whereby the deficiency of testosterone can be contradictory related to more aggressive tumor phenotypes which includes increased Gleason scores and increased tumor stages. This changing perception has resulted in a focus on the contribution of hormonal imbalance in tumor biology regulation [2, 3].

At the same time, type 2 diabetes mellitus (T2DM) has turned out to be one of the most acute metabolic illnesses with far-reaching systemic consequences, and its potential effects on cancer development and progression. The distinctive features of T2DM patients are insulin resistance, hyperinsulinemia, and long-term low-grade inflammation, all of which contribute to a pro-tumorigenic environment [4]. The insulin resistance is particularly addressed to be one of the significant pathological processes, which lead to the growth of cancer cells through the promotion of the insulin

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Zainab M. Qassam, University of Diyala, College of Medicine, Diyala, Iraq; e-mail: ahmedkamil@mtu.edu.iq
Full list of authors information is available at the end of the article.

and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathways. These pathways promote mitogenesis and inhibit apoptosis and angiogenesis, which in turn promotes tumor progression and metastasis [5].

The interface of metabolic dysfunction and hormonal modifications in patients with T2DM has been the focus of increased studies in the recent past especially in prostate cancer patients [6]. Diabetic people also tend to have testosterone deficiency, which is partly caused by the effect of obesity on aromatization of testosterone to estrogen in adipose tissue, and the direct inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by hyperinsulinemia. Insulin resistance and hypogonadism might be mutually reinforcing and worsen the aggressiveness of tumors. In addition, chronic hyperglycemia, manifested by elevated levels of glycated hemoglobin (HbA1c), is correlated with oxidative stress, inflammation, and the occurrence of advanced glycation end products, all of which contribute to the occurrence of cancer [7, 8].

In addition to hormonal and glycemic disorders, other causes of metabolic syndrome such as obesity, dyslipidemia, and hypertension are also prevalent in patients with T2DM and may also contribute further to prostate cancer outcome [9]. The dysregulation of adipokines release and inflammatory-promoting cytokine production can be attributed to an increased BMI and central obesity and can trigger tumor growth and metastasis. Moreover, dyslipidemia provides the required compounds of membrane formation and steroid hormone formation in the rapidly multiplying cancer cells. All these metabolic pathology changes are all interrelated phenomena, which underscores the importance of considering prostate cancer to be not only a hormone dependent malignancy but a malignancy with metabolic foundation [10].

Although there is an increasing body of literature indicating the relationship between testosterone deficiency, insulin resistance, and prostate cancer, the results of various studies are still inconsistent. Other studies have reported that a low level of testosterone correlates with the aggressive disease, and some have even indicated that the low level of androgens is a protective factor [11]. Similarly, the correlation between insulin resistance and the severity of prostate cancer has demonstrated inconsistency, potentially because of dissimilarity in study populations, methodology and confounding variables including medication use and lifestyle variables. Thus, additional studies are required to explain these associations, especially in particular groups where the prevalence of metabolic disorders is high [12].

The purpose of the study was to examine the correlation between testosterone deficiency and insulin resistance with the extent of prostate cancer in individuals with type 2 diabetes mellitus and to test whether the two are potential predictive biomarkers of disease progression.

Materials and methods

The case-control study was carried out between January 2025 and February 2026 in the special urology and endocrine clinics within Iraq to determine the relationship between testosterone deficiency and insulin resistance and the severity of prostate cancer among patients with T2DM. One hundred and fifty patients were recruited, 100 with prostate cancer and T2DM and 50 apparently healthy age-matched males as a control group.

Prostate cancer diagnosis was made by specialized doctors using clinical assessment, prostate-specific antigen (PSA) levels, radiological view, and histopathology, and T2DM diagnosis followed the conventional clinical guidelines.

Gleason score and tumor staging were used as the measures of disease severity. The venous blood (approximately 5 mL) of each participant was gathered under aseptic conditions and separated into EDTA tubes (hematological analysis) and plain tubes (serum separation). The serum was centrifuged at 3000 rpm within a duration of 10 minutes and kept at −20 °C until analysis. Serum total and free testosterone concentrations were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) kit (BioTechne, USA) and fasting blood glucose, lipid profile and HbA1c by automated biochemical assays (Roche Cobas Integra 400 Plus, Germany). The insulin levels were determined through immunoassay and insulin resistance was determined with the homeostasis model assessment (HOMA-IR).

Statistical analysis was done through SPSS version 26. Data were presented in the form of mean and standard deviation, and the independent samples t-test or the one-way ANOVA were used as the appropriate. The correlation between variables was assessed using Pearson correlation analysis and multivariate logistic regression analysis was conducted to determine independent predictors of prostate cancer severity. A p-value of less than 0.05 was taken as statistically significant.

The research was done in compliance with the ethical practice of the Declaration of Helsinki. The relevant institutional ethics committee gave ethical approval. The study objectives and procedures were explained to all participants and informed consent was signed in writing before the process. The privacy and confidentiality of the data of participants were highly honored during the study.

Results

It was shown that the age or smoking status did not differ significantly between prostate cancer patients with T2DM and healthy controls ($p = 0.184$ and $p = 0.215$, respectively). Body mass index, on the other hand, was considerably greater in patients ($p = 0.002$), and the waist circumference was substantially greater ($p < 0.001$). The systolic and diastolic blood pressure rates were also highly increased in the patient group than the controls ($p < 0.001$ in both cases). Moreover, there was a strong correlation with the family history of prostate cancer ($p = 0.018$) and physical inactivity ($p = 0.008$), which suggests that they can contribute to the risk and progression of the disease (Table 1).

The results demonstrated the existence of very significant changes in hormonal, glycemic, and lipid parameters of prostate cancer patients with T2DM in comparison with healthy controls. The total and free testosterone levels were significantly lower in patients ($p < 0.001$), and the levels of fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR, and HbA1c were significantly high ($p < 0.001$) which means that there was strong resistance to insulin and inadequate

glycemic control. Besides, the level of PSA was significantly elevated in patients ($p < 0.001$). The analysis of lipid profiles showed a substantial rise in the total cholesterol, triglycerides, and LDL-C values and a drop in the HDL-C values ($p < 0.001$ all), which is indicative of a definite dyslipidemic pattern with regard to the severity of the disease (Table 2).

An extremely important progressive tendency was revealed among the groups of prostate cancer severity and proved a close correlation between hormonal, metabolic, and clinical indicators and the development of the disease in patients with T2DM. The total and free testosterone levels were also significantly decreased with the severity ($p < 0.001$), and fasting insulin, HOMA-IR, and HbA1C levels were significantly elevated ($p < 0.001$ in all) indicating the deterioration of insulin resistance and glycemic control. Also, a significant stepwise rise of PSA levels was observed in low, moderate and high severity groups ($p < 0.001$) and this is also accompanied by a significant stepwise increase in tumor stage scores ($p < 0.001$), which is a measure of progressive tumor load and disease severity (Table 3).

The correlation test revealed that T2DM patients have significant relationships between hormonal imbalance, metabolic dysfunction and the severity of prostate cancer. Total and free testosterone concentrations were significantly negatively correlated with PSA, Gleason score, tumor stage,

Table 1. Comparative analysis of demographic, anthropometric, and lifestyle-related variables between study groups

Variable	Prostate cancer with T2DM (n = 100)	Healthy controls (n = 50)	p-value
Age (years)	64.82 ± 7.41	63.15 ± 6.88	0.184
BMI (kg/m^2)	29.64 ± 4.12	27.38 ± 3.57	0.002
Duration of T2DM (years)	9.18 ± 3.95	N/A	N/A
Waist circumference (cm)	104.36 ± 9.82	96.41 ± 8.74	< 0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	138.72 ± 15.63	124.86 ± 11.92	< 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.11 ± 8.27	78.54 ± 6.81	< 0.001
Smoking status, n (%)	38 (38.0)	14 (28.0)	0.215
Family history of prostate cancer, n (%)	29 (29.0)	6 (12.0)	0.018
Physical inactivity, n (%)	61 (61.0)	19 (38.0)	0.008

Table 2. Comparative evaluation of testosterone levels, glycemic indices, lipid profile, and PSA between study groups

Variable	Prostate cancer with T2DM (n = 100)	Healthy controls (n = 50)	p-value
Total testosterone (ng/mL)	2.31 ± 0.84	4.76 ± 1.12	< 0.001
Free testosterone (pg/mL)	7.92 ± 2.68	13.84 ± 3.11	< 0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	168.44 ± 34.29	92.16 ± 8.75	< 0.001
Fasting insulin (μIU/mL)	18.62 ± 5.94	8.71 ± 2.96	< 0.001
HOMA-IR	7.71 ± 2.48	1.98 ± 0.71	< 0.001
HbA1c (%)	8.21 ± 1.14	5.18 ± 0.46	< 0.001
PSA (ng/mL)	21.47 ± 11.83	1.86 ± 0.74	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	214.82 ± 37.91	182.34 ± 29.75	< 0.001
Triglycerides (mg/dL)	196.55 ± 48.73	133.68 ± 31.22	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	37.12 ± 7.24	46.55 ± 8.16	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	133.76 ± 31.68	101.42 ± 24.81	< 0.001

Table 3. Comparative analysis of testosterone levels, insulin resistance indices, PSA, and tumor stage across severity groups

Variable	Low severity (n = 32)	Moderate severity (n = 38)	High severity (n = 30)	p-value
Total testosterone (ng/mL)	2.88 ± 0.73	2.29 ± 0.61	1.69 ± 0.49	< 0.001
Free testosterone (pg/mL)	9.14 ± 2.41	7.83 ± 2.16	6.42 ± 1.88	< 0.001
Fasting insulin (μIU/mL)	15.72 ± 4.61	18.91 ± 4.88	22.04 ± 5.72	< 0.001
HOMA-IR	6.14 ± 1.87	7.69 ± 2.06	9.46 ± 2.31	< 0.001
HbA1c (%)	7.62 ± 0.86	8.14 ± 0.94	8.94 ± 1.19	< 0.001
PSA (ng/mL)	11.62 ± 4.27	20.78 ± 6.95	33.89 ± 10.16	< 0.001
Tumor stage (T stage score)	1.44 ± 0.50	2.18 ± 0.59	3.07 ± 0.64	< 0.001

HOMA-IR, and HbA1c ($p < 0.001$ in all), which suggests that lower levels of androgen are associated with a higher tumor aggressiveness and a higher metabolic imbalance. On the contrary, fasting insulin and HOMA-IR had significant positive correlations with all the severity indicators ($p < 0.001$), in particular, with HOMA-IR itself and with HbA1c, which is the primary role of insulin resistance in the development of the disease. Also, HbA1c had positive significant relationships with PSA, Gleason score, tumor stage, and HOMA-IR ($p < 0.001$), which also confirmed the interactions between poor glycemic control and the deterioration of prostate cancer (Table 4).

The multivariate logistic regression model revealed that there are several independent predictors of severity of prostate cancer in patients with T2DM. Disease severity was significantly inversely linked to the total testosterone ($p < 0.001$), which is a protective effect. On the other hand, HOMA-IR was a very strong positive predictor ($p < 0.001$), then HbA1c ($p = 0.019$) and BMI ($p = 0.046$) indicated the role of insulin resistance, poor glycemic control and adiposity in the progression of disease. Moreover, the positive family history of prostate cancer was also significantly linked to the higher risk ($p = 0.038$), which demonstrated the significance of the genetic predisposition to the disease severity (Table 5).

Discussion

The current research supports a highly convincing argument of an intricate interaction of hormonal deficiency, insulin resistance, and severity of prostate cancer in patients with T2DM. The observed grand reduction in total and free testosterone levels of the patients as compared to the controls and their gradual reduction with the severity levels are in line with the emerging findings that androgen deficiency may be a causative factor of the tumor progression and not protection. Prostate cancer was traditionally considered to be androgen dependent but recent reports indicated that low testosterone levels might be associated with more aggressive tumor phenotypes possibly due to hypersensitivity of androgen receptor or intratumor androgen production [13, 14]. This paradox has been noted in other studies and low levels of circulating testosterone were linked to a higher Gleason score and subsequent stages of the tumor [15, 16].

On the contrary, other researchers who have conducted previous studies have also felt that high levels of testosterone predispose prostate cancer [17]. The disparity in the findings can be attributed to the difference in the study design, population characteristics and disease phase. One such case is that cross sectional designs such as those used in the current study would only be able to deduce associations, unlike longitudinal studies that can give many time relationships. Secondly, the obesity-induced hormonal alterations and assay-techniques (e.g. ELISA and mass spectrometry) might also be one of the factors that have contributed to those discrepancies [18, 19].

The statistically significant rise in the rates of the insulin resistance indices (fasting insulin, HOMA-IR), and their significant positive correlation with the biomarkers of the disease severity and its progression (PSA, Gleason score, and tumor stage) suggest the role of the metabolic dysregulation in the biology of prostate cancer. Insulin resistance facilitates pro-tumorigenic environment by hyperinsulinemia that increases IGF-1 signaling and increases cellular proliferation and decreases apoptosis [20, 21]. These results are in line with literature that shows that high HOMA-IR correlates with high prostate cancer aggressiveness and worse clinical outcomes [22].

There is however conflicting evidence where some studies have found no significant relationship between insulin resistance and prostate cancer risk [23, 24]. These discrepancies might be due to the differences in ethnic background, sample size, and the existence of confounding variables like obesity and use of drugs (e.g. metformin),

Table 4. Spearman correlation coefficients (r) assessing the relationships between testosterone levels, insulin resistance markers, and tumor progression indices

Variable	PSA	Gleason score	Tumor stage	HOMA-IR	HbA1c
Total testosterone (ng/mL)	–0.61*	–0.58*	–0.54*	–0.49*	–0.43*
Free testosterone (pg/mL)	–0.56*	–0.52*	–0.47*	–0.44*	–0.39*
Fasting insulin (μIU/mL)	0.48*	0.46*	0.42*	0.79*	0.51*
HOMA-IR	0.57*	0.55*	0.50*	1	0.63*
HbA1c (%)	0.45*	0.41*	0.38*	0.63*	1

Notes: * — p < 0.001. Positive r values indicate direct correlations, whereas negative values indicate inverse correlations.

Table 5. Adjusted odds ratios for hormonal, metabolic, and clinical predictors of disease progression

Variable	B	SE	Wald	OR	95% CI	p-value
Total testosterone	–1.124	0.311	13.06	0.33	0.18–0.61	< 0.001
HOMA-IR	0.428	0.119	12.93	1.53	1.21–1.93	< 0.001
HbA1c	0.367	0.156	5.54	1.44	1.06–1.96	0.019
BMI	0.082	0.041	4.00	1.09	1.01–1.19	0.046
Family history of prostate cancer	0.731	0.352	4.31	2.08	1.04–4.61	0.038

which might alter the insulin sensitivity and the risk of cancer. Moreover, the inconsistency in the definition of insulin resistance thresholds and the heterogeneity in the glycemic control among the populations might lead to the inconsistency of the results [25, 26].

The metabolic-oncologic connection detected in this study is also supported by the role of glycemic control as indicated by the high HbA1c levels [27]. Poor glycemic control was strongly linked with severity of the disease and positively related with the markers of tumor progression. Chronic hyperglycemia triggers oxidative stress, inflammation, and end-products of advanced glycation (AGE) that leads to DNA damage and progression of tumors [9]. These findings are consistent with the research that has found that higher HbA1c levels are related to more cancer-related deaths and aggressive disease phenotypes [28].

Surprisingly, there have been studies indicating that diabetes is protective to the occurrence of prostate cancer [29]. This seeming contradiction can be attributed to the detection bias (reduced levels of PSA in diabetic patients) or the long-term consequences of insulin deficiency in late stages of diabetes. Moreover, antidiabetic interventions like metformin have been reported to interfere with the association between glycemic condition and tumor progression by having anti-proliferative effects [30].

The lipid profile abnormalities in this study such as a rise of total cholesterol, triglycerides, LDL-C, and a decrease in HDL-C further points to the role of the components of metabolic syndrome in prostate cancer progression. It is possible that dyslipidemia can lead to tumor growth by facilitating the production of essential substances that support membrane production and steroidogenesis and also because of the chronic inflammation [30]. These results are in agreement with earlier reports that have attributed hyperlipidemia to the risk and aggressiveness of prostate cancer [31]. However, other studies have not been able to find these associations, which may be because of variation in the dietary patterns, genetic predisposition and lipid lowering treatments among study populations [31].

The independent effect of testosterone deficiency and insulin resistance on the progression of the disease is further supported by the correlation and regression results. The negative relationships between the levels of testosterone and tumor severity indicators, and positive relationships between HOMA-IR and HbA1c, support the idea that hormonal-metabolic imbalance is a major cause of prostate cancer aggressiveness [33]. The findings of the logistic regression also support the fact that low testosterone, high HOMA-IR, high HbA1c, high BMI, and family history are important predictors of disease severity, which demonstrates both modifiable and non-modifiable risk factors [34].

Mechanistically, obesity and elevated BMI leads to hypogonadism with amplified aromatase activity that converts testosterone to estrogen thus increasing hormonal imbalance [35]. At the same time, the fat tissue is an endocrine organ, which produces pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α, which also contribute to tumor development. This combined hormonal-inflammatory-metabolic axis can be used to explain the associations that are observed and their additive effect on disease severity [36].

Conclusions

In general, the evidence presented in this research paper proves the existence of a multifactorial hypothesis according to which testosterone deficiency and insulin resistance are synergistic factors that promote the development of prostate cancer in diabetic individuals. The discrepancies in the results of the studies can be explained by the differences in study design, population features, method of measurement, and confounding factors, including obesity, use of medications, and genetic background.

Longitudinal and mechanistic research in future are justified, in order to understand causality, and determine whether it is possible to exploit metabolic and hormonal pathways as therapeutic interventions in the management of prostate cancer.

References

1. Ma Y, Liu Y, Liu Y, Li J, Wu B, Yu W, Yang C. Global, regional, and national burden of early-onset prostate cancer, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. World J Surg Oncol. 2026 Feb 24;24(1):145. doi: 10.1186/s12957-026-04261-2.

2. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci (Basel). 2020 Jul 20;8(3):28. doi: 10.3390/medsci8030028.

3. Menges D, Wildisen L, Scherer T, Tancredi S, Würnschimmel C, Sigg S, et al. Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Survival in Switzerland. JAMA Netw Open. 2026 Apr 1;9(4):e268289. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2026.8289.

4. Rahman I, Athar MT, Islam M. Type 2 diabetes, obesity, and cancer pathways. Front Oncol. 2021;10:600824. doi: 10.3389/fonc.2020.600824.

5. Zhang YY, Li YJ, Xue CD, Li S, Gao ZN, Qin KR. Effects of T2DM on cancer progression: pivotal precipitating factors and underlying mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Sep 3;15:1396022. doi: 10.3389/fendo.2024.1396022.

6. Peshin S, Takrori E, Lal BM, Singal S, Arnaoutakis K, Kunthur A, Tu SM. Association Between Metabolic Syndrome and Prostate Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2026 Jun 16;18(12):1955. doi: 10.3390/cancers18121955.

7. Beier AK, Puhr M, Stope MB, Thomas C, Erb HHH. Metabolic changes during prostate cancer development and progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 May;149(5):2259-2270. doi: 10.1007/s00432-022-04371-w.

8. Wanjari UR, Mukherjee AG, Gopalakrishnan AV, Murali R, Dey A, Vellingiri B, Ganesan R. Role of Metabolism and Metabolic Pathways in Prostate Cancer. Metabolites. 2023 Jan 25;13(2):183. doi: 10.3390/metabo13020183.

9. Myers D, Chissum Lagos D, Zapata I, Hwang C. Body mass index and prostate cancer incidence: a comprehensive systematic review. Front Oncol. 2026 Feb 25;16:1766743. doi: 10.3389/fonc.2026.1766743.

10. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobyliak N, Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304.

11. Elemam NM, Hotait HY, Saleh MA, El-Huneidi W, Talaat IM. Insulin-like growth factor family and prostate cancer: new insights and emerging opportunities. Front Endocrinol. 2024;15:1396192. doi: 10.3389/fendo.2024.1396192.

12. Daniels JP, Hernández-Tirado A, Mirocha J, Zheng R, Palmer J, Moreira D, Freedland SJ. Association between insulin resistance and prostate volume: A 4-year analysis from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer (REDUCE) Trial. BJUI Compass. 2025 Sep 14;6(9):e70085. doi: 10.1002/bco2.70085.

13. Kumar R, Sena LA, Denmeade SR, Kachhap S. The testosterone paradox of advanced prostate cancer: mechanistic insights and clinical implications. Nat Rev Urol. 2023 May;20(5):265-278. doi: 10.1038/s41585-022-00686-y.

14. Feng Q, He B. Androgen receptor signaling in CRPC. Front Oncol. 2019;9:858. doi: 10.3389/fonc.2019.00858.

15. Zeng J, Chen MH, Wu J, Xie W, Ravi P, Nguyen P, et al. Testosterone and docetaxel treatment effect on mortality risk in non-metastatic high-risk prostate cancer: A predictive biomarker analysis. Cancer. 2026 Jun 1;132(11):e70469. doi: 10.1002/cncr.70469.

16. La Vignera S, Condorelli RA. Is Male Hypogonadism a Risk Factor for Cancer Through Weakening of the Immune System? Int J Mol Sci. 2026 Jul 18;27(14):6406. doi: 10.3390/ijms27146406.

17. Marriott RJ, Murray K, Antonio L, Adams RJ, Ballantyne CM, Bauer DC, et al. Associations of testosterone, sex hormone-binding globulin, and related hormones with risks of cancer death, incident cancer, and incident prostate cancer in men: individual participant data meta-analyses. Lancet Healthy Longev. 2026 Jun;7(6):100857. doi: 10.1016/j.lanhl.2026.100857.

18. Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. Sex and Gender Differences Research Design for Basic, Clinical, and Population Studies: Essentials for Investigators. Endocr Rev. 2018 Aug 1;39(4):424-439. doi: 10.1210/er.2017-00246.

19. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jun;7(6):442-451. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7.

20. Zheng X, Wang Y, Chen Y, Liu C, TongLiu, Lin S, et al. Temporal relationship between chronic inflammation and insulin resistance and their combined cumulative effect on cancer risk: a longitudinal cohort study. BMC Public Health. 2025 Apr 23;25(1):1501. doi: 10.1186/s12889-025-22632-4.

21. Szablewski L. Insulin Resistance: The Increased Risk of Cancers. Curr Oncol. 2024 Feb 13;31(2):998-1027. doi: 10.3390/curroncol31020075.

22. Jacobo-Tovar E, Medel-Sánchez A, Durán-Castillo C, Guardado-Mendoza R. Insulin resistance in cancer risk and prognosis. Semin Cancer Biol. 2025 Sep;114:73-87. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.06.006.

23. Lee CL, Yamada T, Liu WJ, Hara K, Yamauchi T, Yanagimoto S, Hiraike Y. Machine learning-predicted insulin resistance is a risk factor for 12 types of cancer. Nat Commun. 2026 Feb 16;17(1):1396. doi: 10.1038/s41467-026-68355-x.

24. Bloomgarden Z. Insulin Resistance and Cancer. J Diabetes. 2025 Feb;17(2):e70064. doi: 10.1111/1753-0407.70064.

25. Subedi BK, Bhimineni C, Modi S, Jahanshahi A, Quiza K, Bitetto D. The Role of Insulin Resistance in Cancer. Curr Oncol. 2025 Aug 25;32(9):477. doi: 10.3390/curroncol32090477.

26. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. Diabetes Metab J. 2021 Sep;45(5):641-654. doi: 10.4093/dmj.2021.0220.

27. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Glycemic control in cancer patients. J Chin Med Assoc. 2022;85(3):265-267. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000675.

28. Alexander FHN, Muzumder S, Johnson S, Srikantia N, Udayashankara AH, Jayalekshmi R. Impact of diabetes mellitus in cancer. Indian J Med Res. 2026 Feb;163(2):221-230. doi: 10.25259/IJMR_1911_2025.

29. Knura M, Garczorz W, Borek A, Drzymała F, Rachwał K, George K, Francuz T. The Influence of Anti-Diabetic Drugs on Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2021 Apr 12;13(8):1827. doi: 10.3390/cancers13081827.

30. Drab A, Wdowiak K, Kanadys W, Zajączkowski K, Koczkodaj P, Religioni U, et al. Diabetes Mellitus and Prostate Cancer Risk — A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers. 2024;16(23):4010. doi: 10.3390/cancers16234010.

31. Liao L, Nie J, Jia R. Metabolic syndrome confers a higher risk of oral cancer: a meta-analysis. Front Oncol. 2026 Aug 21;16:1919070. doi: 10.3389/fonc.2026.1919070.

32. Jung M, Wang X, Jeon SY, Graff RE, Deng Z, L'Espérance K, et al. Metabolic syndrome and risk of kidney cancer in the United States. Cancer. 2026 May 1;132(9):e70435. doi: 10.1002/cncr.70435.

33. Shaver AL, Zarrabi KK, Nikita N, Sharma S, Wen KY, Lu-Yao G. Metabolic Dysfunction After Initiation of Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2026 Aug 13:e262790. doi: 10.1001/jamaoncol.2026.2790.

34. Ntais C, Vantarakis A, Chatziprodromidou IP. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Men with Functional Secondary Hypogonadism, Obesity and Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome: A Systematic Review. Med Sci (Basel). 2026 Jul 22;14(3):418. doi: 10.3390/medsci14030418.

35. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. Int J Mol Sci. 2022 Jul 25;23(15):8194. doi: 10.3390/ijms23158194.

36. Cignarelli A, Genchi VA, Jayasena CN. Hypogonadism and Metabolic Disorders. In: Simoni M, Santi D, Jayasena C, Huhtaniemi IT (eds). Endocrinology of the Testis and Male Reproduction. Endocrinology. Cham: Springer; 2026. doi: 10.1007/978-3-319-29456-8_50-1.

Received 08.06.2026
Revised 02.10.2026
Accepted 07.10.2026

Information about authors

Zainab M. Qassam, University of Diyala, College of Medicine, Diyala, Iraq; e-mail: ahmedkamil@mtu.edu.iq; https://orcid.org/0009-0009-5263-7461
Fatima Malallah Mohammed, University of Diyala, College of Medicine, Diyala, Iraq; e-mail: Fatima.mohammed@uodiyala.edu.iq; https://orcid.org/0000-0001-5106-319X
Aya Khudhair Khalaf, University of Diyala, College of Medicine, Diyala, Iraq; e-mail: aya.kh@uodiyala.edu.iq; https://orcid.org/0009-0004-0721-4762
Osama A. Mohsein, Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq; e-mail: osamaakram889@gmail.com; https://orcid.org/0009000456282328

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. Zainab M. Qassam — conception and design of the study, recruitment of patients, data collection, drafting the manuscript; Fatima Malallah Mohammed — laboratory analysis, interpretation of the data and critical revision of the manuscript; Aya Khudhair Khalaf — collecting data, organizing and reviewing literature; Osama A. Mohsein — statistical analysis, interpretation of results and final editing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the manuscript and are willing to be responsible in all aspects of the work.

Zainab M. Qassam[1], Fatima Malallah Mohammed[1], Aya Khudhair Khalaf[1], Osama A. Mohsein[2]
[1] University of Diyala, College of Medicine, Diyala, Iraq
[2] Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Зв'язок дефіциту тестостерону й інсулінорезистентності зі ступенем тяжкості раку передміхурової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. ***Актуальність.*** У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу встановлено зв'язок між інсулінорезистентністю та дефіцитом тестостерону, які пришвидшують і погіршують перебіг раку передміхурової залози. ***Мета:*** вивчити кореляцію між дефіцитом тестостерону й інсулінорезистентністю та поширеністю раку передміхурової залози в осіб із цукровим діабетом 2-го типу і встановити, чи є ці два фактори потенційними прогностичними біомаркерами прогресування захворювання. ***Матеріали та методи.*** Дослідження типу «випадок — контроль» було проведено з січня 2025 року до лютого 2026 року в спеціалізованих іракських клініках для визначення зв'язку між дефіцитом тестостерону й інсулінорезистентністю, а також тяжкістю раку передміхурової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. У дослідженні взяли участь 150 осіб: 100 — основна група (хворі) та 50 — контрольна. Для діагностики використовували клінічні, біохімічні й гістопатологічні критерії. Було відібрано зразки крові; біохімічні та гормональні показники й інсулінорезистентність визначено за допомогою імуноферментного методу і автоматичних аналізаторів. ***Результати.*** Вік та статус куріння не показали жодних суттєвих відмінностей, тоді як індекс маси тіла, окружність талії, артеріальний тиск, сімейний анамнез і недостатня фізична активність були вірогідно вищими в основній групі. Метаболічні й ендокринні зміни проявлялися зниженням рівня тестостерону та підвищенням — глюкози, інсуліну, HOMA-IR, глікованого гемоглобіну, простатспецифічного антигену і дисліпідемії ($p < 0,001$). Тяжкість захворювання була пов'язана зі зменшенням концентрації тестостерону й підвищенням рівня метаболічних маркерів ($p < 0,001$). Спостерігалися сильна кореляція та регресія, що підтвердило роль дефіциту тестостерону й інсулінорезистентності як важливих предикторів тяжкості раку передміхурової залози при цукровому діабеті 2-го типу. ***Висновки.*** Дефіцит тестостерону й інсулінорезистентність взаємодіють, посилюючи тяжкість раку передміхурової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ймовірно, через сигналізацію ІФР-1, хронічне запалення і гормональний дисбаланс, що обумовлює ріст пухлини, метаболічну дисрегуляцію та подальше прогресування до більш агресивних фенотипів захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; рак передміхурової залози; дефіцит тестостерону; інсулінорезистентність; HOMA-IR

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 614.2+616-058+616-084+616-036.82+616.441 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1784*

N.Ya. Kobrynska[1], O.Z. Detsyk[2], I.O. Kostitska[2], H.Ya. Yukish[2]
[1] V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine
[2] Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Sociodemographic determinants of health-related quality of life in patients with thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases during the full-scale war in Ukraine

Abstract. ***Background.*** *Thyroid diseases are associated with impaired health-related quality of life (HRQoL), whereas the influence of sociodemographic factors under wartime conditions remains insufficiently investigated. The purpose of the study was to analyze sociodemographic characteristics of HRQoL in patients with thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases during the full-scale war in Ukraine.* ***Materials and methods.*** *A retrospective case-control study included 600 patients with thyroid diseases (95 with thyroid cancer and 505 with autoimmune thyroid diseases) and 172 healthy controls. HRQoL was assessed using the SF-36 questionnaire. Group-level domain scores and integrated physical and mental health scores were calculated as percentages of the maximum attainable group score. Statistical analysis was performed using Pearson's χ^2 test.* ***Results.*** *Patients with thyroid diseases had significantly lower HRQoL than healthy controls across all SF-36 domains (overall $p < 0.001$), whereas no significant differences were found between thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases ($p > 0.05$). The greatest impairment was observed in the General Health, Vitality, and Mental Health domains. Integrated physical and mental health scores were lower in patients than in healthy controls, with mental health being more affected than physical health. Physical health was reduced already in younger patients, whereas mental health remained consistently impaired across all age groups. Men and rural residents with thyroid diseases demonstrated poorer physical health than women and urban residents, respectively.* ***Conclusions.*** *Thyroid diseases are associated with impaired HRQoL irrespective of disease type. Mental well-being is affected to a greater extent than physical health. Sociodemographic characteristics should be considered when planning patient-centered care for individuals with thyroid diseases during prolonged social stress.*

Keywords: *thyroid cancer; autoimmune thyroid diseases; health-related quality of life; SF-36; sociodemographic factors; war*

Introduction

Thyroid diseases are among the most prevalent endocrine disorders worldwide and are characterized by a chronic course, the need for continuous medical follow-up, a substantial impact on patients' daily lives, and a considerable burden on both society and healthcare systems [1–5].

In contemporary healthcare, health-related quality of life (HRQoL) is recognized as an important patient-centered outcome reflecting not only an individual's physical health but also psychological and social well-being [6]. Consequently, the assessment of HRQoL has become an integral component of evaluating treatment effectiveness and long-term outcomes in patients with chronic diseases.

Particular attention has been paid to patients with thyroid cancer, as they may experience persistent physical and psychosocial consequences of both the disease and its treatment despite excellent long-term survival rates [7–11]. Husson et al. reported that thyroid cancer survivors demonstrated poorer physical, emotional, and social functioning than the general population and more frequently experienced fatigue and im-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Орина Децик, д.мед.н., професор, завідувачка кафедри громадського здоров'я, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: odetsyk@ifnmu.edu.ua, тел.: +38 (050) 373-33-09
For correspondence: Oryna Detsyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Public Health Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: odetsyk@ifnmu.edu.ua, fax: (03422) 53-32-95, phone: +38 (050) 373-33-09
Full list of authors information is available at the end of the article.

paired overall well-being [9]. Similarly, the systematic review by Walshaw et al. identified reduced HRQoL as one of the most common long-term consequences of thyroid cancer [11].

Recent evidence indicates that impaired HRQoL is not limited to malignant thyroid diseases but is also common among patients with hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, and other chronic thyroid disorders. Even after achieving biochemical or clinical compensation, these patients frequently report persistent fatigue, anxiety, reduced work capacity, and impaired social functioning [12, 13].

This issue has become even more relevant in the context of the ongoing full-scale war in Ukraine. The war has been accompanied by prolonged psychosocial stress, forced population displacement, disruption of healthcare services, and an increased demand for psychological support, all of which may adversely affect the course and management of thyroid diseases [7, 14–17]. According to the World Health Organization and Ukrainian researchers, the war has substantially worsened the mental well-being of the population, particularly among individuals with chronic diseases requiring continuous treatment and long-term medical follow-up [17–20].

Despite the growing body of evidence on HRQoL in patients with thyroid diseases, little is known about the influence of sociodemographic factors on quality of life among patients with thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases during the full-scale war in Ukraine. We hypothesized that sociodemographic characteristics may influence HRQoL to a degree comparable with disease-related clinical factors. In particular, age, sex, place of residence, and other demographic characteristics may substantially affect both the physical and mental well-being of patients with thyroid diseases.

The purpose of this study was to investigate the association of sociodemographic factors with health-related quality of life in patients with thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases during the full-scale war in Ukraine.

Materials and methods

A retrospective observational case-control study was conducted during 2024–2025 at the Outpatient Department of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Participants were recruited from individuals who voluntarily agreed to participate in the study and provided written informed consent. Confidentiality of personal information and protection of participants' personal data were ensured throughout the study. The study involved no intervention in the patients' treatment process and posed no additional risks to their health or well-being.

The study group comprised 600 patients with thyroid diseases, including 95 patients with thyroid cancer (TC) and 505 patients with autoimmune thyroid diseases (ATD). Patients without evidence of thyroid pathology based on ultrasonography and thyroid hormone assessment were excluded from the study.

The control group consisted of 172 apparently healthy individuals (healthy controls, HC) recruited from patients' relatives who had no evidence of thyroid disease according to comprehensive clinical examination.

The comparison groups did not differ significantly in terms of age, sex, or place of residence (all $p > 0.05$). Participants younger than 40 years accounted for 31.6 % of the TC group, 34.5 % of the ATD group, and 37.8 % of the HC group; those aged 40–49 years represented 32.6, 27.7, and 29.1 %, respectively; participants aged 50–59 years accounted for 21.1, 22.6, and 15.1 %, respectively; and individuals aged 60 years or older represented 14.7, 15.2, and 18.0 %, respectively ($p = 0.2112$). Women constituted 78.9, 75.0, and 75.6 % of the TC, ATD, and HC groups, respectively ($p = 0.4166$), whereas urban residents accounted for 80.0, 75.2, and 74.4 % ($p = 0.3197$).

HRQoL was assessed using the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), a validated generic questionnaire designed to evaluate individuals' subjective perception of physical, mental, and social well-being. The questionnaire includes eight domains:

— Physical Functioning (PF), assessing limitations in physical activities, including walking, climbing stairs, self-care, and vigorous activities;

— Role Physical (RP), evaluating limitations in usual daily activities due to physical health problems;

— Bodily Pain (BP), measuring pain intensity and its interference with normal activities;

— General Health (GH), assessing overall perception of health and expectations regarding future health;

— Vitality (VT), reflecting energy level and fatigue;

— Social Functioning (SF), evaluating the impact of health on normal social activities and interpersonal relationships;

— Role Emotional (RE), assessing limitations in work or daily activities caused by emotional problems;

— Mental Health (MH), evaluating psychological well-being, including anxiety, depression, emotional stability, and psychological distress.

Statistical analyses were performed using a database created in Microsoft Excel. Participants were additionally stratified by sex (male/female), place of residence (urban/rural), and age (< 30, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and ≥ 70 years).

For each study group and subgroup, individual responses to the SF-36 questionnaire were aggregated by summing the scores for each domain across all participants within the corresponding group. The obtained aggregate values were expressed as percentages of the maximum attainable group score, providing standardized group-level indicators for comparative analysis. The corresponding standard errors (SE) were calculated for each aggregate indicator [19].

For the purposes of the present study, the eight SF-36 domains were additionally grouped into two integrated dimensions to facilitate the overall assessment of health-related quality of life: the Integrated Physical Health Score (IPHS), comprising PF, RP, BP, and GH, and the Integrated Mental Health Score (IMHS), comprising VT, SF, RE, and MH. These integrated scores were calculated using the same aggregation approach and expressed as percentages of the maximum attainable group score, ranging from 0 to 100 %, with higher values indicating better health status.

Statistical comparisons between study groups were performed using Pearson's chi-square (χ^2) test implemented in an original software package developed for the analysis of aggregated group data. Expected frequencies for each category were calculated under the null hypothesis of equal distributions across comparison groups. The overall χ^2 statistic was obtained by summing the contributions of all cells in the contingency table and compared with the critical χ^2 value according to the corresponding degrees of freedom. Statistical significance was established at $p < 0.05$ [19].

This group-level analytical approach was chosen to facilitate standardized comparisons between population subgroups and to support the study objective of identifying demographic differences relevant to healthcare organization and public health planning.

The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Protocol No. 52-KE, October 22, 2024).

Results

The assessment of health-related quality of life using the SF-36 questionnaire demonstrated marked differences between patients with thyroid diseases and healthy controls (Table 1).

No statistically significant differences were observed between patients with thyroid cancer and those with other chronic thyroid diseases across any of the eight SF-36 domains (all $p_1 > 0.05$). In contrast, both patient groups demonstrated significantly lower scores than healthy controls in all SF-36 domains (overall $p_2 < 0.001$), indicating that thyroid disease itself, rather than its specific nosological form, was associated with impaired health-related quality of life.

The greatest reductions in HRQoL in both patient groups were observed in the GH, VT, and MH domains, whereas the smallest differences compared with healthy controls were found in the PF, SF, and RE domains.

To provide an overall assessment of physical and mental well-being, integrated physical and mental health scores were calculated as percentages of the maximum attainable score for the corresponding SF-36 domains (Fig. 1).

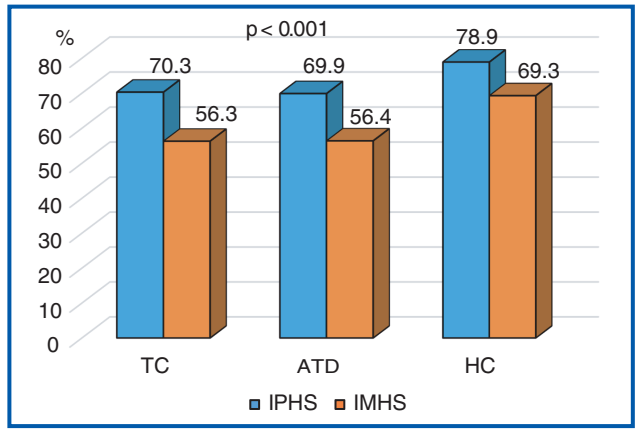


Figure 1. Percentage of the maximum attainable IPHS and IMHS in the study groups

Both integrated health scores were lower among patients with thyroid diseases than among healthy controls. Furthermore, the integrated mental health score was consistently lower than the integrated physical health score across all study groups, indicating a greater impairment of psychological well-being than physical health.

Given the absence of statistically significant differences between patients with thyroid cancer and those with ATD in both the individual SF-36 domains and the integrated health scores (all $p > 0.05$), subsequent analyses were performed using a combined thyroid disease group (TD) and the HC group.

Age-related differences in the integrated physical and mental health scores are presented in Fig. 2.

Among healthy controls, the integrated physical health score gradually declined with increasing age. In contrast, patients with thyroid diseases demonstrated reduced physical health scores already at younger ages, with relatively stable values after the age of 50 years. The largest differences between patients and healthy controls were observed in individuals younger than 70 years, whereas these differences became considerably smaller among participants aged 70 years and older.

Table 1. Group-level SF-36 domain scores in patients with thyroid diseases and healthy controls (percentage of the maximum attainable group score for each domain)

SF-36 domains	TC		ATD		HC		p_1	p_2
	Score	SE	Score	SE	Score	SE		
PF	79.9	0.08	81.1	0.04	85.8	0.05	0.1663	0.0000
RP	70.6	0.20	71.2	0.09	83.3	0.11	0.7260	0.0000
BP	74.5	0.15	72.3	0.07	80.3	0.10	0.1163	0.0000
GH	56.5	0.14	54.7	0.06	68.5	0.09	0.1100	0.0000
VT	47.5	0.15	48.4	0.07	64.1	0.09	0.4398	0.0000
SF	71.9	0.17	71.7	0.08	79.2	0.11	0.9244	0.0000
RE	73.3	0.22	71.7	0.10	78.9	0.14	0.4564	0.0000
MH	54.7	0.13	54.8	0.06	68.3	0.08	0.9726	0.0000

Notes: p_1 — statistical significance of differences between patients with TC and those with ATD; p_2 — overall p-value.

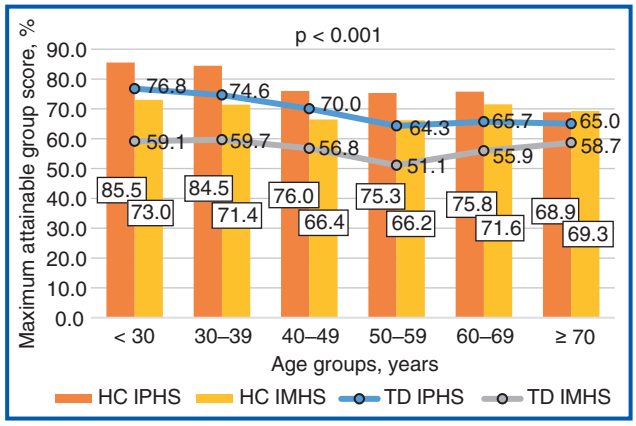


Figure 2. Age-related changes in the IPHS and IMHS

Unlike the physical health component, the integrated mental health score showed no clear age-related trend. Patients with thyroid diseases consistently demonstrated lower mental health scores than healthy controls across all age groups, indicating a persistent adverse impact of thyroid disease on psychological well-being regardless of age.

Sex-related differences in the integrated health scores are presented in Fig. 3.

Men with thyroid diseases reported significantly poorer physical health than women ($p < 0.001$). The largest contribution to this difference was made by the PF and BP domains, in which men demonstrated lower scores. In contrast, among healthy controls, men showed higher physical health scores than women; however, statistically significant sex differences were observed only for the PF domain. No significant sex-related differences were identified in the integrated mental health score or in the remaining SF-36 domains across the comparison groups.

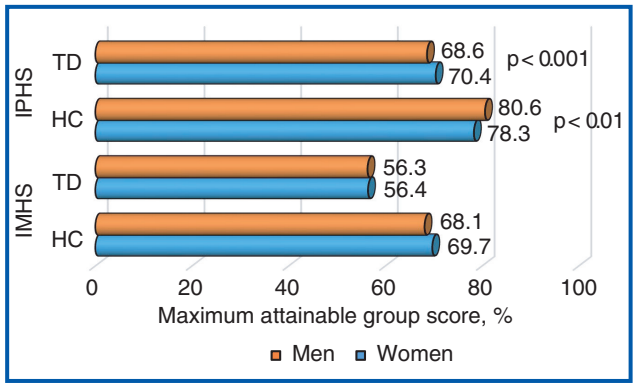


Figure 3. Sex-related differences in the IPHS and IMHS

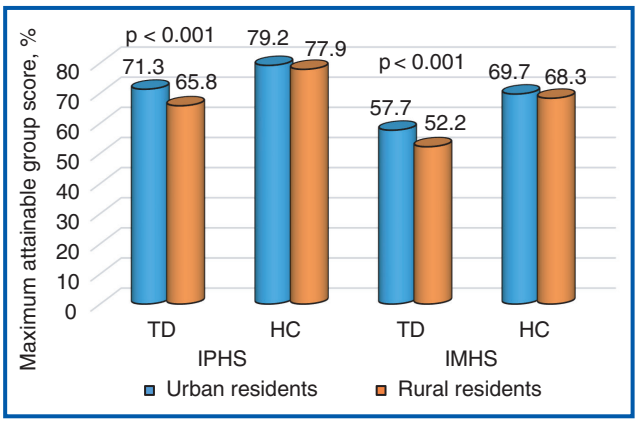


Figure 4. Place-of-residence-related differences in the IPHS and IMHS

Differences in health-related quality of life according to place of residence are presented in Fig. 4.

Patients with thyroid diseases living in rural areas demonstrated lower integrated physical and mental health scores than urban residents, which was accompanied by lower scores across individual SF-36 domains. In contrast, place of residence had little influence on HRQoL among healthy controls. The only exception was the MH domain, in which urban residents reported significantly higher scores than rural residents; however, this difference did not affect the integrated mental health score.

Discussion

Our findings demonstrated that patients with thyroid diseases had significantly lower HRQoL than healthy controls across all SF-36 domains.

The overall reduction in HRQoL observed in our study is consistent with previous studies and systematic reviews indicating that thyroid diseases negatively affect both physical and psychosocial well-being despite generally favorable clinical outcomes and adequate disease control. A systematic review by Walshaw et al., which summarized studies involving thyroid cancer survivors, concluded that HRQoL remains significantly impaired long after treatment, particularly in physical functioning, vitality and mental well-being [11]. Similarly, recent longitudinal observations demonstrated that quality-of-life impairments may persist for at least five years following treatment for differentiated thyroid cancer despite excellent survival rates [21].

An important finding of the present study is the absence of statistically significant differences between thyroid cancer and other chronic thyroid diseases across all SF-36 domains. While most previous investigations focused primarily on thyroid cancer survivors, our results indicate that chronic thyroid disorders, irrespective of malignant or benign etiology, may produce a comparable deterioration in patients' perceived health status. This observation supports the concept that long-term endocrine dysfunction, continuous medical surveillance, hormone replacement therapy, fear of disease progression, and persistent symptoms may all contribute to impaired HRQoL independently of the underlying diagnosis. Similar conclusions regarding the persistent burden of thyroid disease have also been reported in patients with autoimmune thyroid disorders, in whom normalization of thyroid hormone concentrations alone does not fully restore quality of life [22].

The most pronounced deterioration in our cohort involved the GH, VT, and MH domains. These findings agree with previous reports showing that fatigue, reduced energy, impaired perception of general health, anxiety, and depressive symptoms are among the strongest determinants of HRQoL in thyroid disorders. Recent evidence indicates that mental health outcomes may even exceed physical limitations in determining patients' overall perception of health [17, 23].

The integrated analysis further demonstrated that the mental health component was consistently lower than the physical component in all study groups, including healthy controls, although the difference was substantially greater among patients with thyroid disease. This finding suggests that psychological well-being may be more vulnerable than physical functioning in patients living with autoimmune thyroid disorders. Previous investigations likewise demonstrated persistent emotional distress, fear of recurrence, uncertainty regarding long-term prognosis, and treatment-related concerns among patients with thyroid diseases, particularly thyroid cancer survivors [21].

The age-related analysis revealed that deterioration of physical health among healthy individuals followed the expected gradual decline associated with aging. In contrast, patients with thyroid diseases demonstrated reduced physical health scores already in younger age groups, after which the values remained relatively stable. These findings suggest that thyroid disease may accelerate the decline in perceived physical health rather than merely reflecting physiological aging. Conversely, mental health scores remained consistently reduced across all age categories, indicating that psychological consequences of thyroid disease are sustained throughout adulthood and are not solely age-dependent.

Sex-related differences observed in the present study are also noteworthy. Men with thyroid diseases reported poorer physical health than women, whereas the opposite tendency was observed among healthy controls. Although women generally report lower HRQoL in population-based studies, our findings may reflect differences in disease perception, symptom burden, health-seeking behavior, or adaptation to chronic illness. Because evidence regarding sex-specific HRQoL in thyroid diseases remains inconsistent, further multicenter studies are warranted to clarify these associations [11].

Finally, patients residing in rural areas demonstrated poorer physical and mental health scores than urban residents, whereas place of residence had little influence among healthy controls. These findings may reflect inequalities in access to specialized endocrinology services, continuity of follow-up, availability of psychological support, and healthcare resources, highlighting the importance of addressing social determinants of health in the long-term management of thyroid diseases.

Unlike most previous studies that investigated either thyroid cancer or individual benign thyroid disorders separately, the present study simultaneously compared patients with thyroid cancer, other chronic thyroid diseases, and healthy controls using a unified HRQoL assessment. The findings emphasize that comprehensive long-term management of thyroid diseases should extend beyond biochemical control and include routine assessment of health-related quality of life, with particular attention to mental health, vitality, and patients living in rural communities.

An important aspect that should be considered when interpreting the present findings is that the study was conducted in Ukraine during the ongoing full-scale war. The prolonged military conflict has substantially affected population mental health, healthcare accessibility, social functioning, and economic stability [18–20]. Therefore, the reduced HRQoL observed in our cohort may partly reflect not only the burden of thyroid disease itself but also the adverse psychosocial consequences associated with living under wartime conditions. These external factors are likely to have had the greatest impact on mental health, vitality, and perceived general health, which were the most affected SF-36 domains in the present study. Nevertheless, because both patients and healthy controls were recruited under the same societal conditions, the observed between-group differences continue to indicate an additional negative effect attributable to thyroid disease.

Limitation. This study employed a retrospective case-control design; therefore, causal relationships cannot be established, and the findings should be interpreted as associations rather than evidence of causality. In addition, participants were recruited from a single highly specialized endocrinology center, which may limit the generalizability of the results to patients receiving care in other healthcare settings or regions. Finally, the study was conducted during the ongoing full-scale war in Ukraine, a circumstance that may have influenced health-related quality of life through prolonged psychosocial stress, disruptions in healthcare access, and changes in living conditions. Although both patients and healthy controls were evaluated under the same societal conditions, this context should be taken into account when interpreting the study findings. Future multicenter prospective studies are warranted to confirm these findings and to evaluate changes in health-related quality of life under more stable healthcare and social conditions.

Conclusions

Patients with thyroid diseases demonstrated significantly lower health-related quality of life than healthy controls across all SF-36 domains ($p < 0.001$), whereas no statistically significant differences were identified between patients with thyroid cancer and those with other chronic thyroid diseases (all $p > 0.05$). These findings indicate that deterioration in health-related quality of life is primarily associated with the presence of chronic thyroid disease rather than its specific nosological form.

The greatest impairment was observed in the domains of GH, VT, and MH. In addition, the integrated mental health score remained consistently lower than the integrated physical health score in all study groups, highlighting the predominant impact of thyroid diseases on patients' psychological well-being.

Age-related analysis demonstrated that patients with thyroid diseases had reduced physical health scores already at younger ages, whereas healthy individuals showed a gradual age-related decline. In contrast, mental health scores remained persistently reduced across all age groups, suggesting a sustained adverse effect of thyroid diseases on psychological well-being irrespective of age.

Men with thyroid diseases reported poorer physical health than women, whereas rural residents demonstrated lower physical and mental health scores than urban residents, indicating that sex- and residence-related factors should be

considered when planning long-term follow-up and supportive care for patients with thyroid diseases.

The findings emphasize the need for routine monitoring of health-related quality of life as an integral component of patient-centered care for individuals with thyroid diseases, particularly regarding mental health, vitality, and perceived general health. This approach may be especially important under conditions of prolonged societal stress, including armed conflict.

Prospects for further research. Future research should focus on developing evidence-based organizational measures to improve the delivery of healthcare for patients with thyroid diseases at the national, regional, community, and individual levels, taking into account health-related quality of life as one of the key patient-centered outcome measures.

References

1. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):264-72. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00035-3.

2. Wu J, Lin X, Huang X, Shen Y, Shan PF. Global, regional and national burden of endocrine, metabolic, blood and immune disorders 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1101627. doi: 10.3389/fendo.2023.1101627.

3. Crafa A, Calogero AE, Cannarella R, Mongioi LM, Condorelli RA, Greco EA, et al. The burden of hormonal disorders: a worldwide overview with a particular look in Italy. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:694325. doi: 10.3389/fendo.2021.694325.

4. Hepp Z, Lage MJ, Espaillat R, Gossain VV. The direct and indirect economic burden of hypothyroidism in the United States: a retrospective claims database study. J Med Econ. 2021;24(1):440-6. doi: 10.1080/13696998.2021.1900202.

5. Miru SJ, Libriansyah, Mufarrihah, Nita Y. Cost of illness study in thyroid patients: a systematic review. J Farm Ilmu Kefarm Indones. 2023;10(1):92-102. doi: 10.20473/jfiki.v10i12023.92-102.

6. Andersson V, Sawatzky R, Öhlén J. Relating person-centredness to quality-of-life assessments and patient-reported outcomes in healthcare: A critical theoretical discussion. Nurs Philos. 2022 Jul;23(3):e12391. doi: 10.1111/nup.12391.

7. Afrashteh S, Fararouei M, Parad MT, Mirahmadizadeh A. Sleep quality, stress and thyroid cancer: a case-control study. J Endocrinol Invest. 2022 Jun;45(6):1219-1226. doi: 10.1007/s40618-022-01751-4.

8. Haymart P, Levin NJ, Haymart MR. The psychosocial impact of thyroid cancer. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2023 Oct 1;30(5):252-258. doi: 10.1097/MED.0000000000000815.

9. Husson O, Haak HR, Buffart LM, Nieuwlaat WA, Oranje WA, Mols F, et al. Health-related quality of life and disease specific symptoms in long-term thyroid cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. Acta Oncol. 2013 Feb;52(2):249-58. doi: 10.3109/0284186X.2012.741326.

10. Dinh TH, Nguyen HB, Nguyen TBS, Pham HTN, Doan-Van L, Luu-Nguyen TT, et al. A comprehensive analysis of health-related quality of life in thyroid cancer patients using the THYCA-24 questionnaire. Sci Rep. 2025;15:29626. doi: 10.1038/s41598-025-15084-8.

11. Walshaw EG, Smith M, Kim D, Wadsley J, Kanatas A, Rogers SN. Systematic review of health-related quality of life following thyroid cancer. Tumori. 2022 Aug;108(4):291-314. doi: 10.1177/03008916211025098.

12. Kollerits E, Zsila Á, Matuszka B. Quality of life, social support, and adherence in female patients with thyroid disorders. BMC Womens Health. 2023 Nov 2;23(1):567. doi: 10.1186/s12905-023-02718-0.

13. Wouters HJCM, Wolffenbuttel BHR, Muller Kobold AC, Links TP, Huls G, van der Klauw MM. Hypothyroidism, comorbidity and health-related quality of life: a population-based study. Endocr Connect. 2023 Nov 8;12(12):e230266. doi: 10.1530/EC-23-0266.

14. Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. Horm Res Paediatr. 2023;96(1):44-53. doi: 10.1159/000524477.

15. Puttaswamy SH, Nandibewur NP, Kumar P, Venkataiah V, Pinjar MJ. A Cross-Sectional Study of the Relationship Between Perceived Stress and Thyroid Function Among Apparently Normal Women in the Reproductive Age. Cureus. 2024 Mar 5;16(3):e55567. doi: 10.7759/cureus.55567.

16. Willems JIA, van Twist DJL, Peeters RP, Mostard GJM, van Wijngaarden RFATL. Stress-Induced Graves Disease: Spontaneous Recovery After Stress Relief. J Endocr Soc. 2023 Dec 13;8(1):bvad157. doi: 10.1210/jendso/bvad157.

17. Kobrynska NM, Detsyk OZ, Kostitska IO. Psychosocial status of persons with cancer and other chronic thyroid diseases under conditions of full-scale war. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2026;(1):49-55. doi: 10.30978/CEES-2026-1-49 (in Ukrainian).

18. World Health Organization. European Region. Health needs assessment of the adult population in Ukraine. Survey report April 2024. World Health Organization; 2024. 52 p. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/3a95c872-3388-4e2f-8f35-bd0aa62e5ed0/content.

19. World Health Organization Regional Office for Europe. Three years of war: rising demand for mental health support, trauma care and rehabilitation. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2025. Available from: https://www.who.int/europe/news/item/24-02-2025-three-years-of-war-rising-demand-for-mental-health-support-trauma-care-and-rehabilitation.

20. Pinchuk I, Yachnik Y, Goto R, Skokauskas N. Mental health services during the war in Ukraine: 2-years follow up study. Int J Ment Health Syst. 2025 Mar 28;19(1):11. doi: 10.1186/s13033-025-00667-9.

21. Winter J, Axelsson E, Björkhem-Bergman L, Ihre Lundgren C, Hedman C. Five-Year Follow-Up of Health-Related Quality of Life in Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated with Total Thyroidectomy and Radioiodine in Sweden: A Nationwide Prospective Cohort Study. Thyroid. 2024 Jun;34(6):713-722. doi: 10.1089/thy.2023.0691.

22. Tabakoglu NT, Celik M. Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis under Long-Term Levothyroxine Therapy: A Prospective Case-Control Study. J Clin Med. 2024 May 24;13(11):3082. doi: 10.3390/jcm13113082.

23. Ma J, Guo M. Psychological analysis of depression, anxiety, and quality of life in postoperative thyroid cancer patients: a narrative review. Thyroid Res. 2025 Nov 18;18(1):53. doi: 10.1186/s13044-025-00272-5.

Received 19.05.2026
Revised 20.08.2026
Accepted 11.09.2026

Information about authors
Nataliia Ya. Kobrynska, MD, PhD, Head of the Out-patient Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliiakobrynska@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8698-9793
Oryna Z. Detsyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Public Health Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: odetsyk@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-3975-9455
Iryna O. Kostitska, MD, PhD, DSc, Professor of the Endocrinology Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-4319-0986
Halyna Ya. Yukish, MD, PhD, Associate Professor of the Public Health Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: gyukish@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5268-596X

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.
Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU".
Authors' contribution. N.Ya. Kobrynska — concept and design of study, collection and processing of the material, text writing; I.O. Kostitska — searching and processing specialized literature on the topic, manuscript preparation for publication, critical review; O.Z. Detsyk — concept and design of study, analysis of the data, text writing, manuscript preparation for publication; H.Ya. Yukish — formal analysis, original draft preparation.

Кобринська Н.Я.[1], Децик О.З.[2], Костіцька І.О.[2], Юкіш Г.Я.[2]
[1] ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна
[2] Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Соціально-демографічні особливості якості життя осіб із раком щитоподібної залози та автоімунними тиреоїдними захворюваннями за умов повномасштабної війни в Україні

Резюме. ***Актуальність.*** Захворювання щитоподібної залози (ЗЩЗ) супроводжуються погіршенням якості життя, тоді як вплив соціально-демографічних чинників під час повномасштабної війни залишається недостатньо вивченим. ***Мета:*** проаналізувати соціально-демографічні особливості якості життя осіб із раком та автоімунними ЗЩЗ за умов повномасштабної війни в Україні. ***Матеріали та методи.*** Проведено ретроспективне дослідження типу «випадок — контроль», до якого включено 600 пацієнтів із ЗЩЗ (95 — із раком та 505 — з автоімунною патологією) та 172 практично здорові особи. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36. Для кожної групи розраховували показники окремих шкал та інтегральних фізичного і психічного компонентів здоров'я як відсоток від максимально можливої суми балів. Статистичний аналіз проводили за критерієм χ^2 Пірсона. ***Результати.*** У пацієнтів із ЗЩЗ встановлено вірогідно нижчі показники якості життя за всіма шкалами SF-36 порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,001$), тоді як між учасниками із раком щитоподібної залози й автоімунними тиреоїдними захворюваннями статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Найбільше зниження показників спостерігалося за шкалами загального здоров'я, життєздатності та психічного здоров'я. Інтегральні фізичний і психічний компоненти здоров'я також були нижчими у хворих, причому психічний компонент виявився більш ураженим, ніж фізичний. Погіршення фізичного здоров'я відзначалося вже у молодому віці, тоді як психічний компонент залишався стабільно низьким в усіх вікових групах. Чоловіки й сільські жителі із ЗЩЗ мали гірші показники фізичного здоров'я порівняно з жінками й міськими жителями відповідно. ***Висновки.*** ЗЩЗ асоціюються зі зниженням якості життя незалежно від нозологічної форми. Психічне благополуччя зазнає більшого впливу, ніж фізичне здоров'я. При плануванні пацієнт-орієнтованої медичної допомоги особам із тиреоїдною патологією в умовах тривалого соціального стресу слід враховувати соціально-демографічні чинники.

Ключові слова: рак щитоподібної залози; автоімунні захворювання щитоподібної залози; якість життя; SF-36; соціально-демографічні чинники; війна

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1785

Shaimaa Hussein Ali[1], Hamzah H.K. Al-Shukri[2], Rawaa S.A. Al-Azawi[1], Abbas Abed Sharhan[3]
[1] College of Science, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq
[2] College of Veterinary Medicine, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq
[3] College of Biotechnology, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq

Assessment of serum 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor 1, malnutrition-inflammation score, and gene expression of VDR and IGFBP-3 in patients with diabetic nephropathy

Abstract. ***Background.*** *Diabetic nephropathy (DN) is a major cause of end-stage renal disease globally. Knowledge of the role of deficiency in 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) as well as dysregulation of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and increased malnutrition-inflammation score (MIS) in the pathogenesis and progression of DN remains important. Vitamin D receptor (VDR) and insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) gene expression is molecular basis that remains incompletely characterized. The purpose of the study was to assess serum 25(OH)D, MIS, and IGF-1 in relation to peripheral blood mononuclear cell mRNA expression of VDR and IGFBP-3 in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), with and without nephropathy, and to determine their diagnostic performance using receiver operating characteristic analysis.* ***Materials and methods.*** *A cross-sectional case-control study enrolled 160 participants equally distributed into four groups (n = 40 each): group I — healthy controls (HC); group II — T2DM without DN; group III — T2DM with microalbuminuric DN; group IV — T2DM with macroalbuminuric DN. Serum 25(OH)D was measured by enzyme-linked immunosorbent assay; MIS was determined via validated score; serum IGF-1 was quantified by immunoassay. VDR and IGFBP-3 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells was assessed by quantitative real-time polymerase chain reaction using the $2^{-}\Delta\Delta Ct$ method with GAPDH as the reference gene. Additional biochemical parameters including HbA1c, fasting blood glucose, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urine albumin-to-creatinine ratio, lipid profile, and complete blood count were determined.* ***Results.*** *Serum 25(OH)D and IGF-1 levels decreased progressively from group I to group IV ($p < 0.001$), whereas MIS increased significantly ($p < 0.001$). VDR mRNA expression was significantly downregulated in DN patients (group IV: 0.21 ± 0.04 vs. group I: 1.00 ± 0.06, $p < 0.001$), exhibiting a strong positive correlation with serum 25(OH)D ($r = 0.847$, $p < 0.001$) and eGFR ($r = 0.793$, $p < 0.001$). In contrast, IGFBP-3 mRNA increased progressively with DN severity (group IV = 3.87 ± 0.29 vs. group I = 1.00 ± 0.08; $p < 0.001$) and correlated inversely with serum IGF-1 ($r = –0.832$, $p < 0.001$). Receiver operating characteristic analysis showed eGFR as its strongest single discriminator (AUC = 0.891), followed by VDR mRNA (AUC = 0.879), serum 25(OH)D (AUC = 0.871), IGFBP-3 mRNA (AUC = 0.865), MIS (AUC = 0.853).* ***Conclusions.*** *Significant alterations in serum 25(OH)D, MIS, IGF-1, and VDR and IGFBP-3 gene expression characterize diabetic nephropathy and track its severity.*

Keywords: *type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; 25-hydroxyvitamin D; malnutrition-inflammation score; insulin-like growth factor 1; vitamin D receptor gene expression; insulin-like growth factor-binding protein 3 gene expression; quantitative real-time polymerase chain reaction; receiver operating characteristic analysis*

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is regarded as one of the biggest global public health challenges of the 21st century. In 2024, one in nine adults worldwide was living with diabetes. The number of adults with diabetes in 2024 exceeded 500 million and is projected to rise to close to 900 million by 2050 [1].

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD), affecting 20–40 % of all diabetic individuals and imposing a substantial burden in terms of morbidity, mortality, and economic costs [2, 3]. The pathogenesis of DN is complex and multi-factorial involving haemodynamic, metabolic and inflammatory

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Hamzah H.K. Al-Shukri, College of Veterinary Medicine, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq; e-mail: hamza14shukri72@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

pathways resulting in increased glomerular hypertrophy, mesangial expansion, basement membrane thickening and progressive proteinuria [4].

Vitamin D is a fat-soluble steroid hormone with pleiotropic physiological effects that extend well beyond calcium-phosphate homeostasis. Circulating 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) is the best biomarker of vitamin D status [5]. Epidemiological studies have consistently shown a high prevalence of vitamin D deficiency in patients with T2DM and chronic kidney disease (CKD) [6, 7]. Mechanistically, 1,25-dihydroxyvitamin D_2 (the active form) inhibits the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [8], renal fibrogenesis promoted by TGF-β_1 [9], and podocyte apoptosis — all of which are critical for DN pathogenesis.

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a 70-amino acid peptide produced principally in the liver and predominantly under the regulation of growth hormone, is essential for glomerular and tubular function [10]. In early DN, immediate local renal production of IGF-1 is upregulated and coincides with hyperfiltration and glomerular hypertrophy [6]. Conversely, circulating IGF-1 levels drop with progression of nephropathy owing to impaired hepatic synthesis secondary to uraemia and malnutrition. Six IGF-binding proteins (IGFBPs) tightly regulate the circulating levels of bioactive IGF-1, with at least one circulating form of human IGFBP3 being most abundant in serum [11]. IGFBP-3 not only modulates IGF-1 half-life and receptor affinity but also exerts IGF-independent pro-apoptotic and anti-proliferative effects in renal tubular cells. Upregulation of IGFBP-3 mRNA in response to hyperglycaemia and uraemic milieu has been reported in experimental models of DN, yet its mRNA expression profile in human peripheral blood across DN staging remains incompletely characterised. The malnutrition-inflammation score (MIS) is a composite, validated clinical tool that integrates components of the Subjective Global Assessment with laboratory parameters to quantify the burden of protein-energy wasting and inflammation in CKD and dialysis patients [12]. Given the strong bidirectional relationship between nutritional status and DN progression, MIS provides a clinically practical adjunct to conventional biochemical markers.

No previous study from Iraq has simultaneously investigated serum 25(OH)D, MIS, and IGF-1 protein levels alongside VDR and IGFBP-3 mRNA gene expression across four well-characterized groups spanning the full DN continuum.

The present study was therefore designed to quantify these five biomarkers in 160 participants stratified by DN status; examine their interrelationships with clinical and biochemical parameters; and evaluate their individual and collective diagnostic performance using ROC analysis with calculation of area under the curve (AUC), optimal cut-off, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV).

The purpose of the study was to assess serum 25(OH)D, MIS, and IGF-1 in relation to peripheral blood mononuclear cell (PBMC) mRNA expression of VDR and IGFBP-3 in patients with T2DM, with and without nephropathy, and determine their diagnostic performance using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Materials and methods

This cross-sectional, case-control study was conducted from January 2025 to December 2025 at Hilla Teaching Hospital and the College of Medicine, University of Babylon. Ethical approval was obtained from the Scientific and Ethical Committee of the College of Medicine, University of Babylon (Approval No. 2025-543). Written informed consent was obtained from all participants. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision).

One hundred and sixty participants were enrolled and allocated to four equal groups (n = 40 each):

— group I (healthy controls, HC): age- and sex-matched healthy volunteers with no history of DM, CKD, or significant systemic disease; normal fasting blood glucose (FBG < 100 mg/dL); HbA1c < 5.7 %; eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; uACR < 30 mg/g;

— group II (T2DM without DN): T2DM patients diagnosed per ADA 2010 criteria [13] with no evidence of nephropathy (uACR < 30 mg/g; eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²);

— group III (T2DM with microalbuminuric DN): T2DM patients with microalbuminuria (uACR 30–300 mg/g on two consecutive morning urine samples) and eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²;

— group IV (T2DM with macroalbuminuric DN): T2DM patients with macroalbuminuria (uACR > 300 mg/g) with or without reduced eGFR.

Exclusion criteria: patients with type 1 DM, non-diabetic CKD, acute infections, malignancy, liver disease, autoimmune disorders, concurrent vitamin D or IGF-1 supplementation, pregnancy, or eGFR < 15 mL/min/1.73 m² (requiring renal replacement therapy) were excluded from this study.

All participants underwent standardised anthropometric measurements including body mass index (BMI), waist circumference, and blood pressure. The malnutrition-inflammation score (MIS) was calculated by a trained nephrologist using the 10-component, 30-point validated instrument, incorporating medical history, dietary intake, physical examination, and laboratory parameters (serum albumin and total iron-binding capacity) [13]. Blood pressure was measured in triplicate after five minutes of rest using a calibrated sphygmomanometer.

Following a 10–12-hour overnight fast, 10 mL of venous blood was collected into appropriate tubes. Serum was separated by centrifugation at 3000 rpm for 10 min and stored at –70 °C until analysis. Fasting blood glucose was determined by the glucose oxidase method; HbA1c, serum creatinine, and urea by kinetic photometric assay. eGFR was calculated using the CKD-EPI 2021 creatinine equation. Serum total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol were determined by enzymatic colorimetric methods. Urine albumin-to-creatinine ratio was measured from early-morning spot urine samples. Serum 25(OH)D was quantified by competitive ELISA (Euroimmun, Lubeck, Germany; normal range: 30–80 ng/mL). Serum IGF-1 was determined by sandwich ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA). Serum albumin was measured by the bromocresol green method. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was quantified by immunoturbidimetry. Complete blood count was performed using an automated haematology analyser.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from 5 mL EDTA-anticoagulated blood by density gradient centrifugation (Ficoll-Paque PLUS, density 1.077 g/mL) within two hours of collection. Total RNA was extracted using TRIzol Reagent (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA) according to the manufacturer's protocol. RNA quantity and purity were assessed spectrophotometrically (NanoDrop 2000; A_{260}/A_{280} ratio ≥ 1.8 was accepted). First-strand complementary DNA (cDNA) was synthesised from 1 µg total RNA using a High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, USA).

Quantitative real-time PCR was performed on a StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA) using TaqMan Gene Expression Assays. The following assay IDs were used: VDR (Hs01045840_m1) and IGFBP-3 (Hs00181211_m1), with GAPDH (Hs02786624_g1) as the endogenous reference gene. Each reaction comprised 10 µL TaqMan Master Mix, 1 µL TaqMan assay primer-probe mix, 2 µL cDNA template, and 7 µL nuclease-free water. Thermocycling conditions were: 95 °C for 10 min followed by 40 cycles of 95 °C for 15 s and 60 °C for 60 s. All samples were run in triplicate. Relative gene expression was calculated using the $2^{-}\Delta\Delta Ct$ method, with healthy controls as the calibrator group [14]. Samples with Ct standard deviation > 0.5 between triplicates were excluded and re-run.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY) and GraphPad Prism version 9.0. Data are expressed as mean ± standard deviation (SD) for normally distributed continuous variables, or as median (interquartile range) for non-parametric data. Normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Between-group comparisons were performed by one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test for parametric data, and by Kruskal-Wallis test followed by Dunn's multiple comparisons for non-parametric data. Categorical variables were compared by chi-square (χ^2) test. Statistical notations: capital letters (A-D) denote group-level differences; small superscript letters (a-c) denote Tukey's post-hoc pairwise significance at $p < 0.05$. Pearson's r or Spearman's ρ correlations were used as appropriate. ROC analysis was performed to determine the AUC, optimal cut-off value (Youden index), sensitivity, specificity, PPV, and NPV for each biomarker. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the four study groups. The groups were comparable in terms of age and sex distribution ($p > 0.05$). As expected, diabetes duration was significantly longer in DN patients (groups III and IV) compared to group II ($p < 0.001$). Systolic and diastolic blood pressure were significantly higher in the macroalbuminuric group (group IV vs. I, II, $p < 0.001$). BMI showed no statistically significant inter-group difference. The MIS was significantly higher in group III and IV compared to controls (group IV vs. I, $p < 0.001$), confirming progressive malnutrition-inflammation with DN staging.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups, mean ± SD

Parameter	Group I (n = 40)	Group II (n = 40)	Group III (n = 40)	Group IV (n = 40)	p-value
Age (years)	42.3 ± 7.1^{a}	44.8 ± 8.2^{a}	46.1 ± 7.9^{a}	47.2 ± 8.6^{a}	0.183
Sex (M/F)	22/18	23/17	24/16	25/15	0.912
Diabetes duration (years)	–	7.4 ± 3.2^{b}	11.8 ± 4.1^{c}	14.3 ± 4.8^{c}	< 0.001
BMI (kg/m²)	24.6 ± 2.8^{a}	26.3 ± 3.1^{a}	27.1 ± 3.4^{a}	27.8 ± 3.6^{a}	0.072
SBP (mmHg)	117.4 ± 8.2^{a}	126.3 ± 9.4^{b}	134.7 ± 10.1^{c}	145.2 ± 11.3^{D}	< 0.001
DBP (mmHg)	76.2 ± 5.4^{a}	82.1 ± 6.3^{b}	88.3 ± 7.2^{c}	94.6 ± 8.1^{D}	< 0.001
MIS	2.1 ± 0.8^{a}	4.3 ± 1.2^{b}	8.7 ± 2.1^{c}	14.6 ± 3.2^{D}	< 0.001
uACR (mg/g)	12.4 ± 4.2^{a}	18.3 ± 5.1^{a}	142.6 ± 38.4^{c}	824.3 ± 212.7^{D}	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73 m²)	98.2 ± 8.4^{a}	84.6 ± 9.2^{b}	64.3 ± 11.8^{c}	38.7 ± 14.2^{D}	< 0.001

Table 2. Biochemical parameters of the study groups, mean ± SD

Parameter	Group I	Group II	Group III	Group IV	p-value
FBG (mg/dL)	88.4 ± 6.3^{a}	162.7 ± 28.4^{b}	187.3 ± 34.1^{c}	214.6 ± 42.8^{D}	< 0.001
HbA1c (%)	5.2 ± 0.3^{a}	8.4 ± 1.2^{b}	9.1 ± 1.4^{c}	10.3 ± 1.7^{D}	< 0.001
Serum creatinine (µmol/L)	72.4 ± 8.2^{a}	84.1 ± 9.4^{b}	128.6 ± 22.3^{c}	217.4 ± 48.7^{D}	< 0.001
Blood urea (mmol/L)	4.8 ± 0.9^{a}	6.2 ± 1.1^{b}	9.8 ± 2.4^{c}	17.3 ± 4.6^{D}	< 0.001
Serum albumin (g/dL)	4.4 ± 0.3^{a}	4.1 ± 0.4^{a}	3.6 ± 0.4^{c}	3.1 ± 0.4^{D}	< 0.001
hs-CRP (mg/L)	1.4 ± 0.6^{a}	3.8 ± 1.2^{b}	8.7 ± 2.4^{c}	14.2 ± 3.8^{D}	< 0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 ± 0.7^{a}	5.3 ± 0.9^{b}	5.8 ± 1.1^{c}	6.4 ± 1.3^{D}	< 0.001
TG (mmol/L)	1.2 ± 0.3^{a}	2.1 ± 0.6^{b}	2.6 ± 0.7^{c}	3.2 ± 0.9^{D}	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.42 ± 0.18^{a}	1.18 ± 0.21^{b}	0.98 ± 0.17^{c}	0.82 ± 0.14^{D}	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	2.8 ± 0.5^{a}	3.6 ± 0.7^{b}	4.1 ± 0.9^{c}	4.9 ± 1.1^{D}	< 0.001

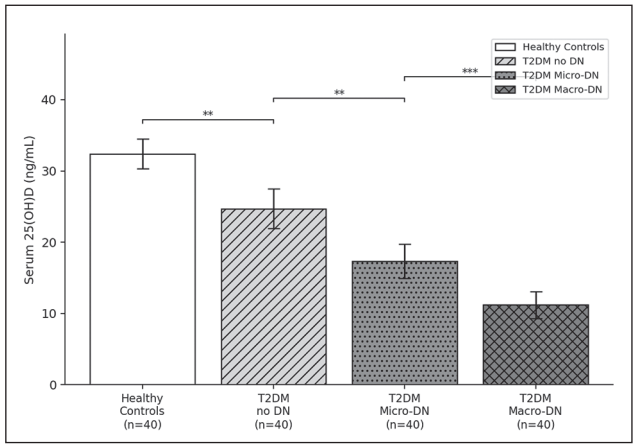


Figure 1. Serum 25-hydroxyvitamin D levels across four study groups

Notes (here and in Fig. 2): data presented as mean ± SEM; ** — p < 0.01; *** — p < 0.001 (one-way ANOVA, Tukey post-hoc).

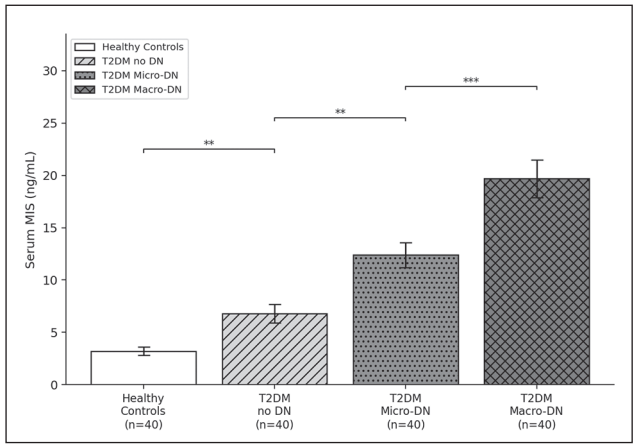


Figure 2. Serum MIS across study groups

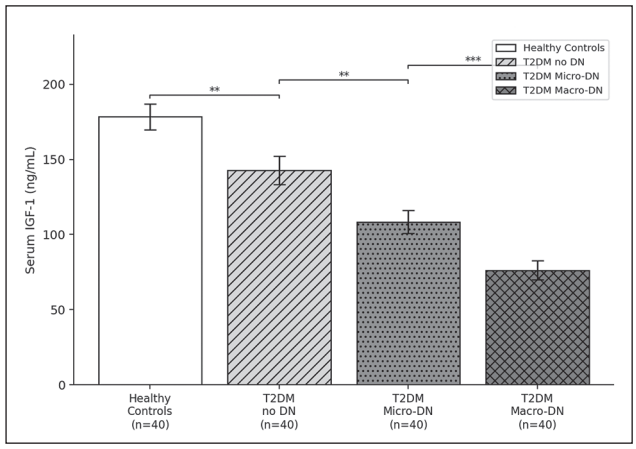


Figure 3. Serum IGF-1 levels across study groups

Notes: data presented as mean ± SEM; ** — p < 0.01; *** — p < 0.001.

Table 2 presents the metabolic and renal biochemical profiles. Fasting blood glucose and HbA1c were significantly higher in all diabetic groups compared to controls ($p < 0.001$). Serum creatinine and urea increased progressively with DN severity ($p < 0.001$). Concurrently, it is also well known that group IV had a significantly reduced level of serum albumin (3.1 ± 0.4 g/dL vs. 4.4 ± 0.3 g/dL, $p < 0.001$), which was in parallel with the increase of MIS level. Similar result was reported recently where lower serum albumin correlating with low LBNF levels. As a marker of systemic inflammation, hs-CRP was significantly higher in groups III and IV ($p < 0.001$).

The primary biomarker list in the main study is shown in Table 3 and Fig. 1–3. Serum 25(OH)D declined monotonically from group I (32.4 ± 2.1 ng/mL) to group IV (11.2 ± 1.9 ng/mL), all inter-group differences between groups were statistically significant, $p < 0.001$ for all pairwise comparisons. Vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) was present in 72.5 % of group III and 97.5 % of group IV patients. MIS increased progressively across groups (group IV: 19.7 ± 1.8 vs. group I: 3.2 ± 0.4, $p < 0.001$), confirming worsening protein-energy wasting and inflammation with advancing nephropathy. Serum IGF-1 decreased significantly from group I (178.3 ± 8.7 ng/mL) to group IV (76.2 ± 6.3 ng/mL), $p < 0.001$ for all comparisons.

RT-qPCR results for the two candidate genes are shown in Table 4 and Fig. 4, 5 of VDR mRNA expression, normalised to GAPDH using the $2^{-}\Delta\Delta Ct$ method was gradually reduced with progressive nephropathy. Groups II and IV were also responsive to vorinostat, with group II showing a modest but significant (0.72 ± 0.07 vs. 1.00 ± 0.06, $p < 0.01$), while group IV exhibiting the most dramatic decrease (0.21 ± 0.04, $p < 0.001$ vs. all other groups). These findings corroborate with the idea that at the transcriptional level vitamin D signalling is impaired which acts to worsen the effects of a lack of circulating ligand.

In contrast, IGFBP-3 mRNA was markedly and in a graded manner upregulated. Group II was increased 1.48-fold (1.48 ± 0.12) compared to HC (1.00 ± 0.08), and con-

Table 3. Serum 25(OH)D, MIS, and IGF-1 levels across study groups

Biomarker	Group I	Group II	Group III	Group IV	p-value
25(OH)D (ng/mL)	32.4 ± 2.1^{a}	24.7 ± 2.8^{b}	17.3 ± 2.4^{c}	11.2 ± 1.9^{D}	< 0.001
Vitamin D status	Sufficient	Insufficient	Deficient	Severely deficient	–
% deficiency (< 20 ng/mL)	0	12.5	72.5	97.5	< 0.001
MIS	3.2 ± 0.4^{a}	6.8 ± 0.9^{b}	12.4 ± 1.2^{c}	19.7 ± 1.8^{D}	< 0.001
IGF-1 (ng/mL)	178.3 ± 8.7^{a}	142.6 ± 9.4^{b}	108.4 ± 7.6^{c}	76.2 ± 6.3^{D}	< 0.001

Notes: values expressed as mean ± SD; vitamin D status per Holick criteria [5]: sufficient ≥ 30 ng/mL; insufficient 20–29 ng/mL; deficient < 20 ng/mL.

Table 4. VDR and IGFBP-3 mRNA gene expression ($2^{-}\Delta\Delta Ct$) across study groups

Gene ($2^{-}\Delta\Delta Ct$)	Group I	Group II	Group III	Group IV	p-value
VDR mRNA	1.00 ± 0.06[a]	0.72 ± 0.07[b]	0.44 ± 0.05[c]	0.21 ± 0.04[D]	< 0.001
Fold-change vs. HC	1.00×	0.72×	0.44×	0.21×	–
Regulation direction	Reference	↓ Down	↓↓ Down	↓↓↓ Down	–
IGFBP-3 mRNA	1.00 ± 0.08[a]	1.48 ± 0.12[b]	2.31 ± 0.18[c]	3.87 ± 0.29[D]	< 0.001
Fold-change vs. HC	1.00×	1.48×	2.31×	3.87×	–
Regulation direction	Reference	↑ Up	↑↑ Up	↑↑↑ Up	–

Notes: values expressed as mean ± SD ($2^{-}\Delta\Delta Ct$). Calibrator group = HC (group I = 1.00). RT-qPCR reference gene: GAPDH.

tinued to be elevated with group IV showing a 3.87-fold increase (3.87 ± 0.29, $p < 0.001$ vs. all groups). The changes in the mRNA expression of IGFBP-3 are likely to reflect a compensatory transcriptional response to global declining bioavailability of IGF-1, as well as direct action through stimulation by hyperglycaemia-induced oxidative stress and inflammatory cytokines.

Serum 25(OH)D showed strong positive correlations with IGF-1 ($r = 0.714$, $p < 0.001$), eGFR ($r = 0.768$, $p < 0.001$), serum albumin ($r = 0.642$, $p < 0.001$), and VDR mRNA expression ($r = 0.847$, $p < 0.001$). It correlated negatively with MIS ($r = –0.783$, $p < 0.001$), uACR ($r = –0.762$, $p < 0.001$), hs-CRP ($r = –0.644$, $p < 0.001$), HbA1c ($r = –0.561$, $p < 0.001$), and IGFBP-3 mRNA ($r = –0.788$, $p < 0.001$).

VDR mRNA expression correlated positively with serum 25(OH)D ($r = 0.847$, $p < 0.001$), eGFR ($r = 0.793$, $p < 0.001$), and IGF-1 ($r = 0.681$, $p < 0.001$); it correlated negatively with uACR ($r = –0.741$, $p < 0.001$), MIS ($r = –0.756$, $p < 0.001$), and IGFBP-3 mRNA ($r = –0.814$, $p < 0.001$). IGFBP-3 mRNA correlated inversely with serum IGF-1 ($r = –0.832$, $p < 0.001$) and positively with uACR ($r = 0.763$, $p < 0.001$) and hs-CRP ($r = 0.681$, $p < 0.001$).

Serum IGF-1 also showed acceptable discrimination (AUC = 0.842). At optimal cut-offs, VDR mRNA achieved 82.5 % sensitivity and 85.0 % specificity, while 25(OH)D achieved 80.0 % sensitivity and 87.5 % specificity.

Discussion

The current investigation is one of the first to analyse serum 25(OH)D, MIS, IGF-1 and mRNA expression of two mechanistically-central genes — VDR and IGFBP-3 in unison in a well-characterised four-group continuum model of diabetic nephropathy. In conclusion, we demonstrate that all 5 biomarkers are deranged in DN and the degree of derangement correlates to nephropathy severity, supporting the combined utility of these multiple biomarkers as diagnostic and prognostic tools.

The gradual decrease in serum 25(OH)D found here fits with growing evidence indicating deficiency of vitamin D is related to both the development and progression of DN [6, 7, 15]. Significantly lower serum 25(OH)D concentrations in T2DM patients with DN versus those without nephropathy were also noted in Japanese patients [16]. It has important implications for the severity of this micronutrient depletion at advanced DN stages and further emphasizes the need for routine vitamin D assessment in macroalbuminuric patients, given our finding that 97.5 % of these subjects had a deficiency.

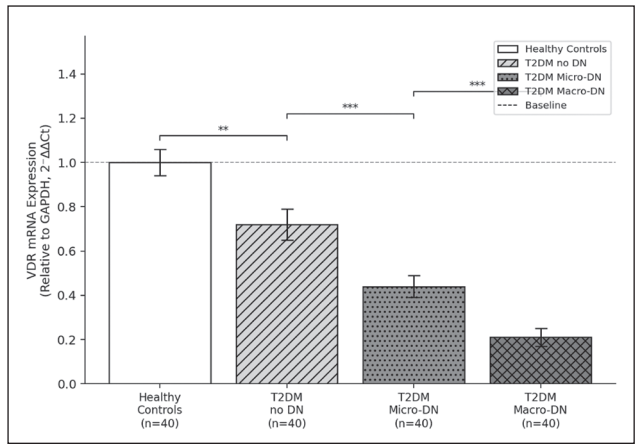


Figure 4. Relative VDR mRNA expression ($2^{-}\Delta\Delta Ct$) in PBMCs across four study groups

Notes: GAPDH used as reference gene; HC set as calibrator (fold = 1.0); ** — p < 0.01; *** — p < 0.001 (one-way ANOVA, Tukey post-hoc). Dashed line indicates baseline (HC = 1.0).

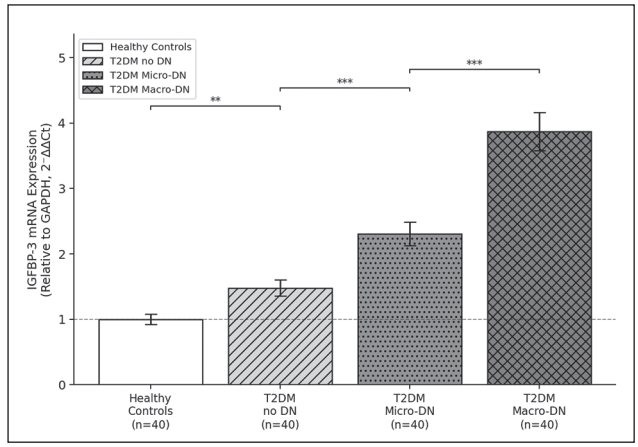


Figure 5. Relative IGFBP-3 mRNA expression ($2^{-}\Delta\Delta Ct$) in PBMCs across four study groups

Notes: GAPDH reference; HC calibrator; ** — p < 0.01; *** — p < 0.001. Dashed line = baseline.

The novel contribution of the present study is the quantification of VDR mRNA expression in PBMCs. We show that VDR transcription decreases in conjunction with circulating 25(OH)D levels ($r = 0.847$, $p < 0.001$). This observation is of mechanistic importance: despite pharmacological vitamin D supplementation returning circulating 25(OH)D to near normal, diminished receptor transcription might prevent the full

biological response. While VDR downregulation in DN has been demonstrated on renal biopsy tissue from experimental models [17], studies utilising human PBMCs — which are an accessible, non-invasive surrogate of systemic vitamin D signalling — are sparse. Additionally, PBMC VDR mRNA strongly correlated with eGFR (r = 0.793), supporting its use as a molecular marker of kidney function. Evidence from our ROC studies confirms that the discriminatory capacity of VDR mRNA (AUC = 0.879) was slightly greater than 25(OH)D (AUC = 0.871), suggesting that receptor-level measurements yield diagnostic information in excess of circulating ligand alone in DN.

The MIS is a consolidated nutritional-inflammatory index and increased continuously from HC to macroalbuminuric DN (3.2 to 19.7), confirming that features of protein-energy wasting and chronic inflammation are key for advanced DN. Our results are compatible with those of O. Ulutas et al. [18] had shown that MIS levels were markedly elevated in dialysis patients, and correlated with markers of infection. MIS was negatively correlated with serum 25(OH)D (r = –0.783) and IGF-1 (r = –0.642), consistent with a potential mechanistic link: vitamin D deficiency may stimulate inflammatory cytokines via activation of NF-κB, whereas declining IGF-1 suppresses the anabolic pathway for muscle protein synthesis, together accounting for the malnutrition-inflammation complex that marks uraemic sarcopenia [19, 20].

Serum IGF-1 decreased in progressive stages of DN (178.3 to 76.2 ng/mL), consistent with prior literature reports describing diminished hepatic IGF-1 synthesis in CKD, indicative of both hormone resistance at the level of the IGF-1R and a direct transcriptional suppression by inflammatory cytokines including IL-6 and TNF-α. Importantly, the parallel upregulation of IGFBP-3 mRNA (1.00 to 3.87-fold) constitutes a novel finding of our study. IGFBP-3, the major IGF carrier in serum, is bound to both free and acid-labile subunit and thus decreases the fraction of bioactive IGF-1 [21]. Thus, the increased transcription of IGFBP-3 may be a maladaptive response to this decline that further limits the bioavailability of IGF-1. An inverse correlation between IGFBP-3 mRNA and serum IGF-1 (r = –0.832) supports this interpretation. Upon mechanistic reasoning, hyperglycaemia induced reactive oxygen species (ROS) and advanced glycation end-products (AGEs) activate IGFBP-3 gene transcription through AP-1 and p53 binding sites in the promoter region. Moreover, uraemic retention solutes and TGF-β are known transcriptional stimulators of IGFBP-3 in proximal tubular cells. The increased production of IGFBP-3 mRNA in PBMCs is a potential mechanism by which the dysregulation observed may extend beyond the kidney to contribute to activation of the systemic immune compartment and lymphopenia, T2DM associated chronic inflammation, and immune dysfunction that characterize advanced DN [22].

ROC analysis confirms the clinical relevance of biomarker measurements. The AUC for each model is depicted in Fig. 2, where eGFR, as an already established clinical parameter, provided the largest AUC (0.891), confirming the internal consistency of our diagnostic classification. When examining the novel biomarkers, VDR mRNA score provided an AUC of 0.879 (greater than serum 25(OH)D: 0.871), at a sensitivity of 82.5 % and specificity of 85.0 %, with the most applicable cut-off being ≤ 0.52 ($2^{-}\Delta\Delta$Ct units).

The other two values IGFBP-3 mRNA (AUC = 0.865) and MIS (AUC = 0.853) also perform well, while the combination with 25(OH)D and eGFR might achieve an even better diagnostic panel.

There are certain limitations of this study that need to be recognized. This cross-sectional design of the study does not enable causal inference. However, since PBMC VDR and IGFBP-3 mRNA may not be fully reflective of renal parenchymal gene expression, the strong correlations with clinical parameters support their utility as surrogate markers. Although the sample size is large enough to compare between four groups, it prohibits further precise estimation of ROC confidence intervals. Additionally, this study did not measure serum $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), which would provide complementary information on the renal hydroxylation step. Future longitudinal studies with concurrent renal biopsy gene expression data are warranted to confirm these findings.

Conclusions

This study demonstrates that serum 25-hydroxyvitamin D, malnutrition-inflammation score, and IGF-1 are progressively and significantly deranged across the spectrum of diabetic nephropathy. Critically, the parallel downregulation of VDR mRNA and upregulation of IGFBP-3 mRNA in PBMCs reveal that molecular-level dysregulation of the vitamin D signalling axis and the IGF-1 binding protein system are integral features of DN pathophysiology that are not captured by serum protein measurements alone. VDR mRNA (AUC = 0.879) and IGFBP-3 mRNA (AUC = 0.865) demonstrated excellent diagnostic performance in discriminating DN patients, exceeding or equalling that of conventional biomarkers, and warrant further evaluation as components of a multi-marker molecular diagnostic panel for early DN detection and disease staging. The strong reciprocal correlation between VDR and IGFBP-3 mRNA expression (r = –0.814) identifies a potentially important transcriptional crosstalk warranting mechanistic investigation.

References

1. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, Thirunavukkarasu S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026 Feb;14(2):149-156. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00299-2.

2. Zhou Y, Wang H, Nie L, Zhao MH, Wang SX. Clinical phenotype and prognosis of patients with diabetic kidney disease complicated by a primary podocytopathy. Nephrol Dial Transplant. 2026 Sep 30;41(10):1828-1838. doi: 10.1093/ndt/gfag050.

3. Claudel SE, Zhao R, Schmidt IM, Bjornstad P, Srivastava A, Waikar SS, Verma A. Phenotypes of diabetic kidney disease and cardiovascular outcomes. Eur J Intern Med. 2026 Oct 8:107232. doi: 10.1016/j.ejim.2026.107232.

4. Guan Y, Huang J, Ma J, Qiu L, Wu X, Dong Y, et al. Research Progress on Pathogenesis of Diabetic Nephropathy and Intervention with Traditional Chinese Medicine. J Multidiscip Healthc. 2026 Aug 25;19:619464. doi: 10.2147/JMDH.S619464.

5. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. Nutrients. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.

6. Vera-Ponce VJ, Ballena-Caicedo J. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in diabetic kidney disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Front Nephrol. 2026 Jul 15;6:1883351. doi: 10.3389/fneph.2026.1883351.

7. Mojtahedi SY, Sedighiyan M, Pourpashang P. Association between vitamin D deficiency and chronic kidney disease progression: A GRADE-based dose-response systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2026 Sep 4;105(36):e50522. doi: 10.1097/MD.0000000000050522.

8. Zhang M, Wang Q, Pan C, Li R, Liu Y, Jin Y, Li Z. Association between vitamin D deficiency and adrenal gland, kidney function, indicators related to cardiovascular function in hypertensive patients. Front Nutr. 2026 Jun 3;13:1741253. doi: 10.3389/fnut.2026.1741253.

9. Kurzyna B, Czebreszuk P, Szczerbińska W, Michalak B, Walędziak M, Różańska-Walędziak A. The Vicious Cycle of Diabetic Kidney Disease, Vitamin D Deficiency, and Arterial Hypertension. Healthcare (Basel). 2026 Mar 5;14(5):662. doi: 10.3390/healthcare14050662.

10. Díaz Tocados JM, Pérez Gómez A, Diego Domínguez Coral J, Manuel Valdivielso J. The multiple functions of insulin-like growth factor 1 in kidney disease. Nefrologia (Engl Ed). 2025 Aug-Sep;45(7):501337. doi: 10.1016/j.nefroe.2025.501337.

11. Gu C, Zhao M, Nuermaimaiti N, Lu B, Lv Y, Chen Z, et al. Vitamin D alleviates diabetic kidney damage via TREM2-dependent modulation of ferritinophagy and macrophage polarization. Int Immunopharmacol. 2026 Feb 1;170:116076. doi: 10.1016/j.intimp.2025.116076.

12. Leucuța DC, Fumeaux PA, Almășan O, Popa ȘL, Ismaiel A. Inflammatory Markers as Predictors of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2025 Jan 25;61(2):216. doi: 10.3390/medicina61020216.

13. Lim LM, Kuo HT, Chao YL, Shen FC, Chen YK, Chiu YW, et al. Malnutrition-Inflammation Score of Patients with Chronic Kidney Disease from Early Stage to Initiation of Dialysis. Nutrients. 2024 Nov 23;16(23):4014. doi: 10.3390/nu16234014.

14. Rao X, Huang X, Zhou Z, Lin X. An improvement of the 2ˆ(-delta delta CT) method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. Biostat Bioinforma Biomath. 2013 Aug;3(3):71-85.

15. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2025;32(2):203-209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.

16. Kondo M, Toyoda M, Miyatake H, Tanaka E, Koizumi M, Umezono T, et al. The prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy. Intern Med. 2016;55(20):2555-2562. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6346.

17. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-Hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20(12):2631-2639. doi: 10.1681/ASN.2009030283.

18. Ulutas O, Taskapan H, Taskapan MC, Ozturk ZA. Vitamin D deficiency, insulin resistance, serum adipokine, and leptin levels in peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol. 2013;45(3):879-884. doi: 10.1007/s11255-012-0308-8.

19. Xie S, Huang L, Cao W, Hu Y, Sun H, Cao L, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. PLoS ONE. 2019;14(4):e0214728. doi: 10.1371/journal.pone.0214728.

20. Alkhatatbeh MJ, Khalid K. Association between serum 25-hydroxyvitamin D, hemoglobin A1c and fasting blood glucose levels in adults with diabetes mellitus. Biomed Rep. 2018;9(6):523-530. doi: 10.3892/br.2018.1159.

21. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Biomed Res Int. 2021;2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.

22. Wang S, Chi K, Wu D, Hong Q. Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021 Dec 22;12:807119. doi: 10.3389/fphar.2021.807119.

Received 15.06.2026
Revised 05.10.2026
Accepted 12.10.2026

Information about authors

Shaimaa Hussein Ali, College of Science, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq; e-mail: s.ali@vet.uoqasim.edu.iq; https://orcid.org/0000-0001-6561-9347
Hamzah H.K. Al-Shukri, College of Veterinary Medicine, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq; e-mail: hamza14shukri72@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6215-3681
Rawaa S.A. Al-Azawi, College of Science, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq; e-mail: rawaasafaa87@vet.uoqasim.edu.iq; https://orcid.org/0000-0002-2559-703X
Abbas Abed Sharhan, College of Biotechnology, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq; e-mail: abbassharhan2@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7361-8555

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.

Shaimaa Hussein Ali[1], Hamzah H.K. Al-Shukri[2], Rawaa S.A. Al-Azawi[1], Abbas Abed Sharhan[3]
[1] College of Science, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq
[2] College of Veterinary Medicine, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq
[3] College of Biotechnology, Al-Qasim Green University, Babylon, Iraq

Оцінка рівня 25-гідроксивітаміну D та інсуліноподібного фактора росту 1 у сироватці крові, показника нутритивної недостатності й запалення, а також експресії генів VDR та IGFBP-3 у пацієнтів із діабетичною нефропатією

Резюме. ***Актуальність.*** Діабетична нефропатія (ДН) є однією з основних причин термінальної стадії ниркової недостатності. Важливим залишається розуміння ролі дефіциту 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), порушення регуляції інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) і підвищеного показника нутритивної недостатності та запалення (MIS) у патогенезі й прогресуванні ДН. Молекулярною основою цього процесу є експресія генів рецептора вітаміну D (VDR) та білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту 3 (IGFBP-3), роль яких ще не повністю з'ясована. ***Мета:*** оцінити сироватко-

ві рівні 25(OH)D, ІФР-1 і показник MIS відносно експресії мРНК VDR та IGFBP-3 у мононуклеарах периферичної крові в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) із нефропатією та без неї, а також визначити їх діагностичну цінність за допомогою ROC-аналізу. ***Матеріали та методи.*** У поперечному дослідженні типу «випадок — контроль» взяли участь 160 осіб, розподілених на чотири групи (по 40 у кожній): група I — здорові особи (контрольна група); група II — пацієнти з ЦД2 без ДН; група III — хворі з ЦД2 та ДН із мікроальбумінурією; група IV — пацієнти з ЦД2 та ДН із макроальбумінурією. Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, показник MIS — валідованої шкали, уміст ІФР-1 — імунологічного методу. Експресію мРНК VDR та IGFBP-3 у мононуклеарах периферичної крові оцінювали шляхом кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням методу $2^{-}\Delta\Delta Ct$ та гена GAPDH як референсного. Також визначали додаткові біохімічні показники, зокрема концентрації глікованого гемоглобіну (HbA1c), глюкози крові натще, креатиніну сироватки, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), співвідношення альбумін/креатинін у сечі, ліпідний профіль, проводили загальний аналіз крові. ***Результати.*** Рівні 25(OH)D та ІФР-1 у сироватці крові поступово знижувалися від групи I до групи IV ($p < 0,001$), тоді як показники MIS вірогідно зростали ($p < 0,001$). Експресія мРНК VDR була суттєво знижена в пацієнтів із ДН (група IV: $0,21 \pm 0,04$ проти групи I: $1,00 \pm 0,06$; $p < 0,001$), демонструючи сильний позитивний зв'язок із концентрацією 25(OH)D у сироватці ($r = 0,847$; $p < 0,001$) та рШКФ ($r = 0,793$; $p < 0,001$). Натомість рівень мРНК IGFBP-3 поступово зростав залежно від тяжкості ДН (група IV: $3,87 \pm 0,29$ проти групи I: $1,00 \pm 0,08$; $p < 0,001$) і мав обернену кореляцію із сироватковим умістом ІФР-1 ($r = –0,832$; $p < 0,001$). ROC-аналіз показав, що рШКФ є найсильнішим окремим дискримінатором (AUC = 0,891), за яким слідують мРНК VDR (AUC = 0,879), 25(OH)D у сироватці (AUC = 0,871), мРНК IGFBP-3 (AUC = 0,865) і MIS (AUC = 0,853). ***Висновки.*** Вірогідні зміни сироваткових рівнів 25(OH)D, MIS, ІФР-1, а також експресії генів VDR й IGFBP-3 характерні для діабетичної нефропатії та відображають ступінь її тяжкості.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична нефропатія; 25-гідроксивітамін D; шкала нутритивної недостатності та запалення; інсуліноподібний фактор росту 1; експресія генів рецептора вітаміну D; експресія генів білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту 3; кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі; ROC-аналіз

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1786

Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Подунайчук С.П.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Фактори, що впливають на віддалену виживаність пацієнтів з адренокортикальним раком після хірургічного лікування

Резюме. ***Актуальність.*** *Адренокортикальний рак (АКР) — рідкісна злоякісна пухлина кори надниркових залоз з агресивним перебігом. Біологічна неоднорідність АКР пояснює значний діапазон клінічних наслідків навіть у межах однієї стадії. Поряд з анатомічним поширенням на прогноз впливають мітотична активність, статус краю резекції, вік, симптомний перебіг та автономна секреція кортизолу. Тому сучасна оцінка ризику поступово переходить від аналізу одного показника до інтегрованих моделей, зокрема S-GRAS, у якій поєднані стадія, ступінь злоякісності, радикальність резекції, вік і симптоми.* ***Мета:*** *поліпшити результати хірургічного лікування пацієнтів з адренокортикальним раком шляхом визначення факторів, що впливають на віддалену виживаність.* ***Матеріали та методи.*** *Проведено ретроспективний аналіз 102 пацієнтів з адренокортикальним раком, оперованих у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені академіка В.П. Комісаренка НАМН України» в 2002–2022 рр. До аналізу включали стать, вік, розмір пухлини, гормональну активність, категорії T, N і M, хірургічний доступ та календарний період операції. Виживаність оцінювали за методом Каплана — Маєра; криві порівнювали за логранговим критерієм.* ***Результати.*** *П'ятирічна загальна виживаність становила 54 %, десятирічна — 48 %. Виживаність була вищою при T1–T2 порівняно з T3–T4 (p < 0,005), N0 порівняно з N1 (p < 0,001) та M0 порівняно з M1 (p < 0,005). Збільшення розміру пухлини погіршувало прогноз; вже для межі 70 мм різниця була статистично значущою (p < 0,001). Відмінностей між гормонально неактивними пухлинами та пухлинами із синдромом Кушинга не виявлено (p = 0,900).* ***Висновки.*** *Основними несприятливими факторами віддаленої виживаності були місцеве поширення пухлини, ураження регіонарних лімфатичних вузлів, віддалені метастази та розмір пухлини понад 70 мм. Лапароскопічна адреналектомія може розглядатися лише у ретельно відібраних хворих без ознак інвазивного росту та метастатичного ураження заочеревинних лімфатичних вузлів.*

Ключові слова: *адренокортикальний рак; адреналектомія; загальна виживаність; TNM; розмір пухлини; лапароскопічна хірургія*

Список скорочень. АКР — адренокортикальний рак; ENSAT — European Network for the Study of Adrenal Tumors; TNM — класифікація за первинною пухлиною, регіонарними лімфатичними вузлами та віддаленими метастазами; OS — загальна виживаність; R0 — мікроскопічно радикальна резекція.

Вступ

Адренокортикальний рак (АКР) — рідкісна злоякісна пухлина кори надниркових залоз з агресивним перебігом. За опублікованими даними, захворюваність становить близько 0,5–2 випадків на 1 млн населення на рік. Клінічна картина визначається гормональною секрецією або локальним поширенням пухлини; частину новоутворень виявляють випадково під час візуалізації [1, 2].

Єдиним потенційно радикальним методом лікування локалізованого АКР залишається повне хірургічне видалення пухлини з негативними краями резекції. Прогноз залежить від стадії ENSAT/TNM, радикальності операції, проліферативної активності та біологічних особливостей пухлини. За наявності інвазії в при-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Омельчук Олексій Вікторович, завідувач відділення хірургії, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна; e-mail: Omelchuk.a@gmail.com
For correspondence: Oleksiy Omelchuk, Head of the Department of Surgery at the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: Omelchuk.a@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

леглі органи рекомендовано виконувати їх резекцію *en bloc* [3, 4].

Питання вибору хірургічного доступу при підозрі на АКР залишається дискусійним. Відкрита адреналектомія вважається стандартом при великих або інвазивних пухлинах. Водночас у ретельно відібраних пацієнтів з локалізованими новоутвореннями малоінвазивний доступ може забезпечувати прийнятні онкологічні результати за умови дотримання принципів абластики, відсутності розриву капсули та готовності до своєчасної конверсії [3, 5–8].

Рідкісність АКР обмежує можливість проведення великих проспективних досліджень, тому тривалі одноцентрові спостереження з аналізом віддаленої виживаності мають практичне значення. Наявність серії пацієнтів, оперованих протягом двох десятиліть, дозволяє оцінити роль клінічних і пухлинних характеристик та уточнити критерії відбору до різних видів хірургічного лікування.

Біологічна неоднорідність АКР пояснює значний діапазон клінічних наслідків навіть у межах однієї стадії [9]. Поряд з анатомічним поширенням на прогноз впливають індекс Ki-67, мітотична активність, статус краю резекції, вік, симптомний перебіг та автономна секреція кортизолу [10]. Тому сучасна оцінка ризику поступово переходить від аналізу одного показника до інтегрованих моделей, зокрема S-GRAS, у якій поєднані стадія, ступінь злоякісності, радикальність резекції, вік і симптоми [11, 12].

Гормональна активність має подвійне клінічне значення. З одного боку, синдром гормональної гіперсекреції може сприяти ранішому виявленню пухлини. З іншого — гіперкортицизм погіршує метаболічний і серцево-судинний стан, підвищує інфекційний і тромботичний ризик та в окремих серіях асоціюється з гіршою виживаністю. Водночас результати досліджень не є однорідними, оскільки гормонально активні й неактивні пухлини відрізняються за стадією, розміром та характеристиками пацієнтів [2, 12, 13].

Важливою складовою хірургічної тактики є оцінка регіонарних лімфатичних вузлів. Позитивний N-статус змінює стадію та прогноз, однак обсяг рутинної лімфодисекції при клінічно негативних вузлах продовжує обговорюватися. За підозри на ураження лімфатичних вузлів їх повне видалення має забезпечувати як локальний контроль, так і точніше стадіювання [14]. При місцево-поширеній пухлині основною метою є R0-резекція *en bloc* без порушення капсули [2–4, 15].

Отже, аналіз віддаленої виживаності повинен одночасно враховувати поширеність процесу, розмір, функціональну активність та технічні умови операції. Особливу цінність має зіставлення власних результатів із сучасними багатоцентровими серіями, оскільки воно дозволяє визначити, які закономірності відтворюються у різних популяціях, а які потребують додаткової перевірки.

Мета дослідження: поліпшити результати хірургічного лікування пацієнтів з адренокортикальним раком шляхом визначення факторів, що впливають на віддалену виживаність.

Матеріали та методи

Дослідження виконано як ретроспективне одноцентрове когортне спостереження. Проаналізовано результати лікування 102 пацієнтів з морфологічно підтвердженим АКР, яким виконано хірургічне втручання у 2002–2022 рр. Стан пацієнтів і життєвий статус оцінювали за даними медичної документації та віддаленого спостереження. У загальній структурі серед 1351 пацієнта, прооперованого з приводу пухлин надниркових залоз за цей період, адренокортикальний рак діагностовано у 102 пацієнтів (7,55 %).

Серед 102 пацієнтів з адренокортикальним раком було 57 (55,9 %) жінок і 45 (44,1 %) чоловіків. Вік розподіляли на три групи: до 40 років, 40–60 років та понад 60 років. Оцінювали максимальний діаметр пухлини, гормональну активність, категорії T, N і M, вид хірургічного доступу та період виконання операції (до 2010 р. і починаючи з 2010 р.). Гормональну активність класифікували як відсутню, синдром Кушинга, вірилізуючий синдром або синдром Конна.

Критеріями включення були виконане хірургічне втручання з приводу первинної пухлини надниркової залози, морфологічне підтвердження АКР та наявність даних, достатніх для визначення віддаленого життєвого статусу. До опису загальної структури операцій на надниркових залозах включали всі втручання за відповідний період, однак аналіз виживаності проводили лише у когорті АКР. Персональні ідентифікаційні дані під час узагальнення результатів не використовували.

Розмір пухлини оцінювали за максимальним діаметром у міліметрах. Для пошуку клінічно корисної межі послідовно аналізували пороги 60, 70, 80, 100, 110 і 120 мм. Такий підхід дозволяє оцінити стійкість зв'язку між розміром та прогнозом, але створює ризик помилки множинних порівнянь; тому обраний поріг 70 мм розглядається як пошуковий, а не остаточно валідований.

Хірургічний доступ визначали за операційним протоколом як відкритий або лапароскопічний. При аналізі малоінвазивних втручань окремо враховували передопераційну відсутність ознак інвазії, можливість дотримання принципів онкологічної резекції та інтраопераційні підстави для конверсії. Порівняння календарних періодів було заплановано для оцінки можливого впливу розвитку візуалізаційної діагностики, анестезіологічного забезпечення та хірургічної техніки.

Загальну виживаність визначали від дати операції до смерті або останнього контакту. Криві виживаності будували методом Каплана — Маєра. Для міжгрупового порівняння використовували логранговий критерій; як додаткові критерії оцінки кривих застосовували критерії Вілкоксона та Тарона — Вера. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Аналіз мав пошуковий характер; наведені *p*-значення слід інтерпретувати з урахуванням множинних порівнянь та ретроспективного дизайну.

Цензурування виконували на дату останнього відомого контакту для пацієнтів, які були живі наприкінці спостереження або щодо яких не було підтвердження

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за статтю та віком

Стать	< 40 років	40–60 років	> 60 років	Усього
Жінки	20	26	11	57
Чоловіки	12	21	12	45
Усього	32	47	23	102

смерті від АКР. Описові показники подано як абсолютні значення і частки, а для безперервних змінних — як середні значення з похибкою, якщо такі показники містилися у вихідних матеріалах.

Результати

У віковій групі до 40 років було 32 (31,4 %) пацієнти, віком 40–60 років — 47 (46,1 %), понад 60 років — 23 (22,5 %). Найчисленнішою була група 40–60 років як серед жінок, так і серед чоловіків (табл. 1).

Гормонально неактивні пухлини виявлено у 70 (68,6 %) пацієнтів. Синдром Кушинга діагностовано у 21 (20,6 %), вірилізуючий синдром — у 9 (8,8 %), синдром Конна — у 2 (2,0 %) пацієнтів (табл. 2). Випадків фемінізуючого синдрому не було.

Порівняння пацієнтів із синдромом Кушинга та гормонально неактивними пухлинами не виявило статистично значущих відмінностей у показниках загальної виживаності (логранговий критерій: $\chi^2 = 0{,}594$; $p = 0{,}900$) (рис. 1). Водночас групи не були тотожними за клінічними характеристиками: середній розмір пухлини становив відповідно 81,95 ± 8,93 і 95,81 ± 5,57 мм; частка T3–T4 — 57,1 і 64,3 %; N1 — 38,10 і 28,57 %; M1 — 19,05 і 12,86 %. Відсутність статистично значущої різниці може бути зумовлена обмеженим обсягом вибірки та неоднорідністю порівнюваних груп, тому вплив гормональної активності на виживаність потребує подальшого дослідження.

Отриманий результат відрізняється від частини сучасних публікацій, у яких гормональна активність, насамперед автономна секреція кортизолу, розглядається як несприятлива ознака [12, 13]. Проте пряме порівняння обмежене різними критеріями гормональної активності та складом когорт. У нашій серії пухлини при синдромі Кушинга в середньому були меншими, але частота N1 і M1 не була нижчою. Це свідчить про те, що клінічне виявлення гормональної гіперсекреції не завжди сприяє діагностиці пухлини на ранній стадії.

П'ятирічна загальна виживаність у всій когорті становила 54 %, десятирічна — 48 % (рис. 2). Найбільш виражені відмінності виявлено залежно від анатомічного поширення пухлини. Пацієнти з T1–T2 мали кращу виживаність, ніж хворі з T3–T4 (логранговий критерій 9,888; $p < 0{,}005$). Для T1 і T2 п'ятирічна виживаність становила відповідно 75,5 та 68,1 %. Наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах була пов'язана зі значним погіршенням виживаності (N0 проти N1: логранговий критерій 21,725; $p < 0{,}001$). Віддалені метастази також мали несприятливе прогностичне значення (M0 проти M1: логранговий критерій 9,105; $p < 0{,}005$) (рис. 3). Ці результати узгоджуються з визначальною

Таблиця 2. Гормональна активність адренокортикального раку

Клінічний варіант	n	%
Гормонально неактивний	70	68,6
Синдром Кушинга	21	20,6
Вірилізуючий синдром	9	8,8
Синдром Конна	2	2,0
Разом	102	100,0

Таблиця 3. Характеристики пухлин при синдромі Кушинга та гормонально неактивному АКР

Показник	Синдром Кушинга	Неактивний АКР
Розмір, мм	81,95 ± 8,93	95,81 ± 5,57
T1–T2, %	42,9	35,7
T3–T4, %	57,1	64,3
N1, %	38,10	28,57
M1, %	19,05	12,86

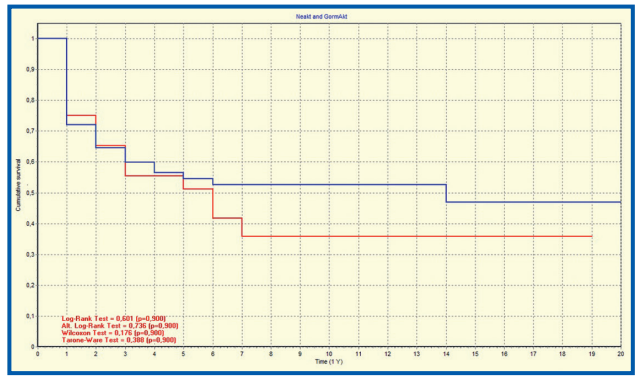


Рисунок 1. Додаткові порівняння виживаності: гормонально неактивні та гормонально активні пухлини; статистично значущих відмінностей не виявлено

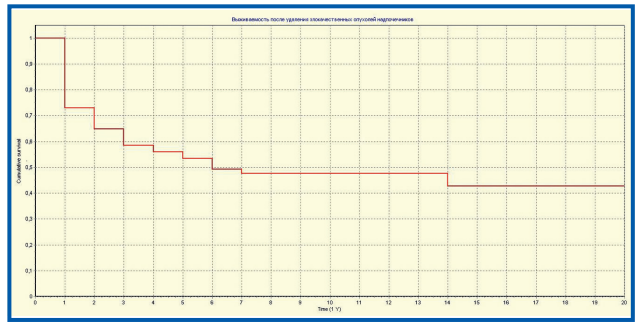


Рисунок 2. Загальна виживаність пацієнтів з адренокортикальним раком після хірургічного лікування (метод Каплана — Маєра)

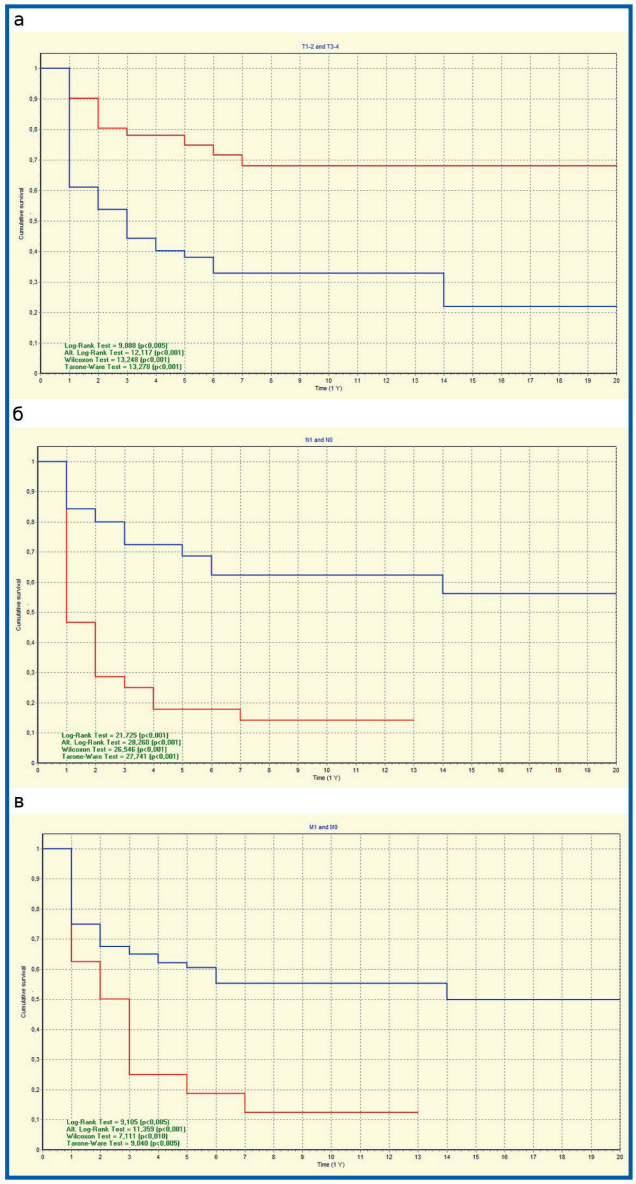


Рисунок 3. Загальна виживаність залежно від поширеності пухлини: а — T1–T2 проти T3–T4; б — N0 проти N1; в — M0 проти M1

роллю стадії ENSAT/TNM, показаною у багатоцентрових дослідженнях [9–11]. У багатоцентровій когорті Turkish Oncology Group 2024 року медіана загальної виживаності послідовно знижувалася від II до IV стадії; незалежне значення для неметастатичного АКР мали також вік, Ki-67, функціональний статус та гормональна активність [12].

Розмір пухлини був пов'язаний із віддаленим прогнозом у всьому діапазоні досліджених порогів. Статистично значущі відмінності отримано для меж 60, 70, 80, 100, 110 та 120 мм. Для практичної стратифікації найбільш обґрунтованою в цій серії є межа 70 мм: при поділі < 70 та ≥ 70 мм логранговий критерій становив 12,103 ($p < 0,001$) (рис. 4). Однак цей поріг отримано шляхом послідовного тестування кількох меж, тому він потребує зовнішньої валідації у незалежній когорті.

Розмір є простим і доступним до операції показником, але він не тотожний стадії. Велика пухлина

Таблиця 4. Порівняння виживаності залежно від розміру пухлини

Групи за розміром, мм	Логранговий критерій	p
< 60 / ≥ 60	11,159	< 0,001
< 70 / ≥ 70	12,103	< 0,001
< 80 / ≥ 80	10,254	< 0,005
< 100 / ≥ 100	9,248	< 0,005
< 110 / ≥ 110	6,694	< 0,010
< 120 / ≥ 120	3,953	< 0,050

може залишатися обмеженою надниркою залозою, тоді як менше новоутворення іноді демонструє інвазивний ріст або раннє метастазування. Саме тому межу 70 мм доцільно використовувати для підвищення онкологічної настороженості та планування доступу, а не як самостійне показання до певного виду операції. Остаточна тактика має ґрунтуватися на сукупності даних КТ/МРТ, ознаках інвазії, взаємовідношенні з великими судинами та можливості R0-резекції.

Усього в клініці за досліджуваний період виконано 587 малоінвазивних операцій на надниркових залозах, серед них 453 лапароскопічні адреналектомії. У презентаційних матеріалах наведено 8 лапароскопічних втручань з приводу АКР: 7 у жінок та 1 у чоловіка; середній вік становив 35 ± 11 років, середній розмір пухлини — 52 ± 23 мм. Шість пухлин були гормонально неактивними, дві супроводжувалися синдромом Кушинга; T1 встановлено у 3, T2 — у 5 випадках. Таким чином, малоінвазивний доступ застосовували переважно у молодших пацієнтів з локалізованими пухлинами невеликого розміру.

Опубліковані результати лапароскопічного лікування АКР суперечливі через відбір пацієнтів: у групах відкритих втручань зазвичай переважають більші пухлини, вищі стадії та більший Ki-67 [5–8]. У ретроспективному дослідженні D. Kastelan та співавт. відмінностей загальної та безрецидивної виживаності між доступами не виявлено, але автори обмежили висновок локалізованими пухлинами без екстраадренального поширення та спеціалізованими центрами [6]. Систематичні огляди

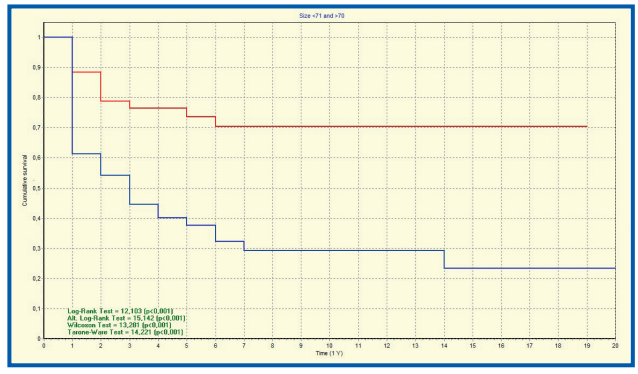


Рисунок 4. Загальна виживаність залежно від максимального розміру пухлини: < 70 мм проти ≥ 70 мм

також наголошують, що прийнятні результати малоінвазивної операції залежать від суворого відбору та онкологічної якості втручання [7, 8].

Наш досвід підтримує можливість лапароскопічної адреналектомії за відсутності інвазивного росту, вираженого спайкового процесу та метастатичного ураження заочеревинних лімфатичних вузлів. Виявлення цих ознак під час операції є показанням до конверсії у відкритий або відеоасистований доступ. Розмір пухлини не слід розглядати ізольовано: вирішальними є можливість видалення без ушкодження капсули, відсутність інвазії та досвід хірургічної команди [3, 5].

Новіші дані не усувають цієї суперечності. У дослідженні ранніх стадій АКР 2024 року повідомлено про вищий ризик рецидиву після малоінвазивного доступу, що посилює вимоги до онкологічного відбору [14]. Водночас серія задньої ретроперитонеоскопічної адреналектомії 2025 року продемонструвала технічну здійсненність підходу у відібраних пацієнтів, але її ретроспективний характер не дозволяє прирівнювати малоінвазивну операцію до відкритої для всіх хворих [17]. Отже, ключовим критерієм залишається не довжина розрізу, а гарантована цілісність капсули та повнота резекції.

До 2010 року було прооперовано 57 пацієнтів, починаючи з 2010 року — 45. Порівняльний аналіз не виявив статистично значущих відмінностей у показниках загальної виживаності між цими групами (p = 0,900) (рис. 5).

Обмеженнями дослідження є ретроспективний одноцентровий дизайн, тривалий період набору, протягом якого змінювалися діагностичні та лікувальні підходи, невелика кількість лапароскопічних втручань та відсутність у наданому наборі повних даних для багатофакторної моделі. Встановлені асоціації характеризують прогноз, але не доводять причинного впливу окремого фактора. Для остаточного визначення незалежних предикторів потрібна валідація у більшій когорті з урахуванням краю резекції, Ki-67 та ад'ювантної терапії.

Обговорення

Сучасний напрям прогностичної оцінки полягає у поєднанні кількох параметрів. У корейському багатоцентровому дослідженні 2024 року модифікована шкала S-GRAS, що враховує стадію, проліферативну активність, статус резекції, вік і симптоми, краще прогнозувала рецидив і смерть, ніж більшість окремих компонентів [13]. Це обґрунтовує доцільність доповнення бази даних показниками Ki-67 та R-статусу з подальшим проведенням багатофакторного аналізу, однак за відсутності необхідних первинних даних ретроспективний розрахунок S-GRAS неможливий.

У контексті проведеного аналізу важливо зіставити отримані дані з новішими клінічними серіями. Yasar та співавт. у 2024 році на матеріалі 157 пацієнтів показали зв'язок прогнозу зі стадією, Ki-67, віком, функціональним станом та гормональною активністю [12]. Baek та співавт. того ж року на 114 повністю охарактеризованих спостереженнях продемонстрували перевагу

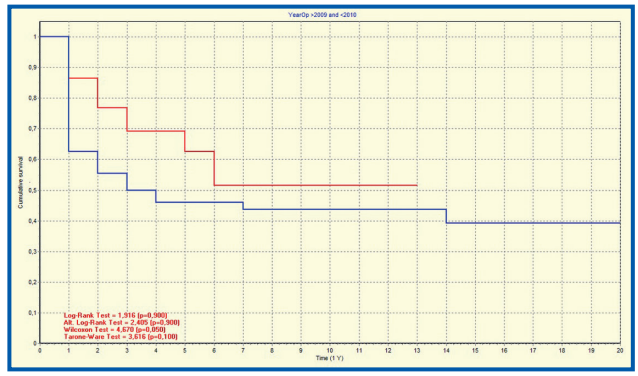


Рисунок 5. Додаткові порівняння виживаності: операції до 2010 р. та починаючи з 2010 р. Статистично значущих відмінностей не виявлено

інтегрованої моделі mS-GRAS над більшістю окремих показників [13]. Наші результати не суперечать цим даним, оскільки найбільш виражені розбіжності виживаності також були пов'язані з анатомічним поширенням пухлини.

Треба зауважити, що сучасні дослідження не зменшують значення хірургічного етапу. За даними Procopio та співавт., при місцево-поширеному АКР саме R0-резекція *en bloc* залишається єдиною потенційно радикальною тактикою [15]. Це погоджується з отриманою нами суттєво гіршою виживаністю при T3–T4 і підтверджує необхідність планувати доступ відповідно до ймовірності повного видалення пухлини, а не лише її діаметра.

Щодо малоінвазивного лікування, результати Kwon та співавт. 2024 року вказують на можливість рецидиву навіть при ранніх стадіях і потребу враховувати онкологічну якість доступу [14]. Водночас Alesina та співавт. у 2025 році показали технічну здійсненність задньої ретроперитонеоскопічної адреналектомії у 28 відібраних пацієнтів [17]. Таким чином, літературні дані, як і наш досвід, не дають підстав поширювати малоінвазивний підхід на всі випадки АКР, але дозволяють розглядати його в окремій групі локалізованих пухлин за умови досвіду центру та готовності до конверсії.

Таким чином, сильними сторонами нашого дослідження є відносно велика для рідкісної пухлини одноцентрова серія, єдиний хірургічний профіль установи та тривалий горизонт спостереження, що дозволив оцінити не лише п'ятирічну, а й десятирічну виживаність. На відміну від багатьох реєстрових робіт серія відображає реальну клінічну практику спеціалізованого ендокринологічного центру.

З практичної точки зору отримані результати можуть бути використані під час вибору хірургічної тактики. Пухлини розміром ≥ 70 мм, а також наявність ознак T3–T4, N1 або M1 свідчать про вищий ризик несприятливого перебігу. У таких випадках операцію доцільно планувати у спеціалізованому центрі з можливістю виконання відкритого втручання та, за необхідності, резекції прилеглих органів або структур єдиним блоком. Малоінвазивний доступ може розглядатися при локалізованій пухлині без ознак інвазії та метастатичного ураження, якщо можливо видалити новоутворення без

пошкодження капсули. Остаточне рішення має прийматися з урахуванням не лише розміру пухлини, а й даних КТ або МРТ, її взаємовідношення з прилеглими структурами та досвіду хірургічної команди.

Практичний огляд 2025 року підкреслює, що ведення АКР має охоплювати не лише операцію, а й стандартизоване морфологічне дослідження з Ki-67, оцінку радикальності, рішення щодо ад'ювантного мітотану та довготривале спостереження [18].

Висновки

Після хірургічного лікування АКР п'ятирічна загальна виживаність становила 54 %, десятирічна — 48 %.

Місцеве поширення T3–T4, ураження регіонарних лімфатичних вузлів N1 та наявність віддалених метастазів M1 асоціювалися зі статистично значущим погіршенням виживаності.

Розмір пухлини ≥ 70 мм є практично значущою ознакою несприятливого прогнозу в дослідженій когорті, однак запропонований поріг потребує зовнішньої валідації.

У межах наявної вибірки гормональна активність за типом синдрому Кушинга не була пов'язана з відмінностями загальної виживаності порівняно з гормонально неактивним АКР.

Отримані результати доцільно враховувати при плануванні операції. За наявності пухлини ≥ 70 мм, ознак T3–T4, N1 або M1 перевагу слід надавати відкритому онкологічному втручанню з метою досягнення R0-резекції. Лапароскопічна адреналектомія може розглядатися у відібраних пацієнтів з локалізованим АКР без ознак інвазивного росту та метастатичного ураження, за умови збереження цілісності капсули пухлини та готовності до своєчасної конверсії.

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

Список літератури

1. Menon G, Prasath S, Correa R. Adrenocortical Carcinoma. 2025 Dec 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 31536189.

2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.

3. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1476-1490. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099.

4. Gaujoux S, Mihai R, Carnaille B, et al., on behalf of the joint working group of ESES and ENSAT, European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT). Recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. BJS. 2017 March;104(Iss. 4):358-376. https://doi.org/10.1002/bjs.10414.

5. Kwak J, Lee KE. Minimally Invasive Adrenal Surgery. Endocrinol Metab. 2020;35(4):774-783.

6. Kastelan D, Knezevic N, Zibar Tomsic K, et al. Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93:404-408. https://doi.org/10.1111/cen.14251.

7. Hu X, Yang WX, Shao YX, Dou WC, Xiong SC, Li X. Minimally Invasive Versus Open Adrenalectomy in Patients with Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(10):3858-3869. doi: 10.1245/s10434-020-08454-1. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32277316.

8. Buller DM, Hennessey AM, Ristau BT. Open versus minimally invasive surgery for suspected adrenocortical carcinoma. Transl Androl Urol. 2021 May;10(5):2246-2263. doi: 10.21037/tau.2020.01.11. PMID: 34159107; PMCID: PMC8185676.

9. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM classification. Cancer. 2009;115(2):243-250. https://doi.org/10.1002/cncr.24030.

10. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010 Mar;46(4):713-9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20044246.

11. Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. Ann Oncol. 2015;26(10):2119-2125. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv329.

12. Yasar HA, Aktas BY, Ucar G, et al. Adrenocortical Cancer in the Real World: A Comprehensive Analysis of Clinical Features and Management from the Turkish Oncology Group (TOG). Clin Genitourin Cancer. 2024;22(3):102077. https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102077.

13. Baek SK, Lee SH, Park SS, et al. The Modified S-GRAS Scoring System for Prognosis in Korean with Adrenocortical Carcinoma. Endocrinol Metab. 2024;39(5):803-812.

14. Kwon D, Rah CS, Kim BC, et al. Early stage adrenocortical carcinoma-what contributes to poor prognosis after adrenalectomy? A retrospective cohort study. Ann Surg Treat Res. 2024 Oct;107(4):187-194. doi: 10.4174/astr.2024.107.4.187. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39416880; PMCID: PMC11473319.

15. Procopio PF, Pennestrì F, Laurino A, et al. Impact of en bloc extended R0 resections on oncological outcome of locally advanced adrenocortical carcinoma. Updates Surg. 2026;78:307-317. https://doi.org/10.1007/s13304-025-02215-z.

16. Wu K, Liu Z, Li X, Lu Y. Adrenal Surgery for Synchronously Metastatic Adrenocortical Carcinoma: A Population-Based Analysis. World J Surg. 2021;45(5):1457-1465. https://doi.org/10.1007/s00268-021-05957-0.

17. Alesina PF, Knyazeva P, Walz MK. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy (PRA) in adrenocortical carcinoma (ACC). Langenbecks Arch Surg. 2026;411:28. https://doi.org/10.1007/s00423-025-03919-x.

18. Fassnacht M, Puglisi S, Kimpel O, Terzolo M. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(5):438-452. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00378-4.

Отримано/Received 26.06.2026
Рецензовано/Revised 14.10.2026
Прийнято до друку/Accepted 19.10.2026

Information about the authors

Oleksiy Omelchuk, Head of the Department of Surgery at the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-8993-9513

Mykhailo Bolgov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Gland Surgery at the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-9011-9982

Serhii Podunaichuk, surgeon at the Department of Endocrine Gland Surgery at the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0009-0001-0834-7928

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.

M.Yu. Bolhov, O.V. Omelchuk, S.P. Podunaichuk
SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Factors influencing long-term survival in adrenocortical carcinoma after surgical treatment

Abstract. ***Background.*** Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare, aggressive malignant tumor of the adrenal cortex. The biological heterogeneity of ACC accounts for a wide range of clinical outcomes, even within the same stage. In addition to anatomical extent, prognosis is influenced by mitotic activity, resection margin status, age, the presence of symptoms, and autonomous cortisol secretion. Consequently, modern risk assessment is shifting from the analysis of single parameters toward integrated models such as the S-GRAS score, which incorporate tumor stage, grade, completeness of resection, age, and symptoms. The purpose of the study was to improve the outcomes of surgical treatment in patients with ACC by identifying factors influencing long-term survival. ***Materials and methods.*** A retrospective analysis was performed of 102 patients with ACC who underwent surgery at the clinic of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine between 2002 and 2022. The analysis included sex, age, tumor size, hormonal activity, T, N, and M categories, surgical approach, and calendar period of surgery. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared using the log-rank test. ***Results.*** The 5-year overall survival rate was 54 %, and the 10-year rate was 48 %. Survival was higher in T1-T2 than in T3-T4 ($p < 0.005$), in N0 than in N1 ($p < 0.001$), and in M0 than in M1 ($p < 0.005$). Increasing tumor size was associated with a worse prognosis; the difference was statistically significant at a threshold of 70 mm ($p < 0.001$). No difference was found between hormonally inactive tumors and tumors associated with Cushing's syndrome ($p = 0.900$). ***Conclusions.*** The main adverse factors affecting long-term survival were local tumor extension, regional lymph node involvement, distant metastases, and tumor size greater than 70 mm. Laparoscopic adrenalectomy may be considered only in carefully selected patients without evidence of invasive tumor growth or metastatic involvement of retroperitoneal lymph nodes.

Keywords: adrenocortical carcinoma; adrenalectomy; overall survival; TNM; tumor size; laparoscopic surgery

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 616.441-006.6-037-055.1:519.22 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1787*

Дейнеко І.В.[1], Товкай О.А.[2], Юзвенко Т.Ю.[2]
[1] КНТ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», м. Дніпро, Україна
[2] ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна

Вплив чоловічої статі як фактора ризику на ефективність лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози

Резюме. ***Актуальність.*** *За останні десятиріччя визначено більше 30 класифікаторів та систем прогнозування ефективності лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози (ЩЗ). Одним з основних прогностичних факторів є чоловіча стать пацієнта.* ***Мета:*** *вивчити вплив чоловічої статі пацієнта як фактора, що погіршує прогноз лікування хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози.* ***Матеріали та методи.*** *Під спостереженням перебували 2300 пацієнтів зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози. Досліджувані групи формували з урахуванням ступеня екстратиреоїдного поширення первинної пухлини (фактор T) та ступеня морфологічної диференціації (фактор D). Усім пацієнтам проведено комплексне лікування та тривалий скринінг. Для визначення значимості факторів ризику з використанням сучасних методів медичної статистики вивчали клініко-морфологічні характеристики хворих та показники 5-річної виживаності.* ***Результати.*** *Зі збільшенням ступеня поширення первинної пухлини статистично вірогідно збільшується частка чоловіків, співвідношення чоловіків і жінок у групі інтратиреоїдних пухлин $T_{1–3a}$ становить 1 : 5,1, а в групі занедбаних пухлин T_{4b} — 1 : 1,2. Доведено, що в групах поширених екстратиреоїдних пухлин відзначається чітка кореляція погіршення показників 5-річної виживаності у чоловіків порівняно з жінками. Визначено статистично вірогідне погіршення виживаності у чоловіків з низькодиференційованими пухлинами T_{4a} стадії. Запропоновано множинну логістичну регресійну математичну модель для рахунку значущості досліджених факторів та прогнозу виживаності впродовж 5 років. Досліджено фактор чоловічої статі S, якість моделі доведена за допомогою ROC-аналізу з високим значенням AUC (0,8).* ***Висновки.*** *Чоловіча стать є більш значущим фактором ризику при поширених злоякісних пухлинах щитоподібної залози та низькій морфологічній диференціації пухлин. Цей фактор ризику більш вагомий, ніж початкове екстратиреоїдне поширення пухлини T_{3b}, регіонарне метастазування та похилий вік. Фактор чоловічої статі займає важливу позицію серед інших предикторів у прогнозуванні ефективності лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози.*

Ключові слова: *злоякісні пухлини щитоподібної залози; фактори ризику; фактор чоловічої статі; 5-річна виживаність; математична модель; прогноз лікування*

Вступ

Злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЗПЩЗ) серед усіх інших онкологічних захворювань людини становлять до 3 % [1, 2]. За даними численних досліджень, визначено десятки основних факторів, що погіршують прогноз лікування. До одного з факторів належить чоловіча стать (S, Sex, Male sex). Встановлено, що у чоловіків порівняно з жінками перебіг захворювання агресивнішій, частіше виявляється раннє метастазування та екстратиреоїдне поширення пухлини. До того ж чоловіки рідше звертаються до лікарів для профілактичних оглядів чи у разі виявлення перших симптомів. Тому пухлину часто виявляють на пізніх стадіях, що значно погіршує прогноз захворювання [3, 4].

На сьогодні опубліковано понад 30 різних прогностичних систем стратифікації ЗПЩЗ [4–7]. З 17 класифікаторів у 5 випадках траплявся фактор чоловічої статі як один з найвагоміших, що впливає на погіршення

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Дейнеко Ілля В'ячеславович, кандидат медичних наук, завідувач Центру ендокринної хірургії, Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова, площа Соборна, 14, м. Дніпро, 49005, Україна; e-mail: ilyadey@gmail.com; тел.: +380 (67) 565-87-41
For correspondence: Illia Deineko, PhD in Medicine, Head of the Endocrine Surgery Center, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Soborna Square, 14, Dnipro, 49005, Ukraine; e-mail: ilyadey@gmail.com; phone: +380 (67) 565-87-41
Full list of authors information is available at the end of the article.

прогнозу лікування раку щитоподібної залози (РЩЗ) [8, 9]. У більшості систем закономірно прогноз для виживання гірший у чоловіків, ніж у жінок, але в японській системі Noguchi чоловіки виживають краще, ніж жінки. Можливо, це пов'язано з демографічними особливостями або радіологічним фоном після трагедії у Хіросімі та Нагасакі [10–12].

В останні десятиліття швидко зростає захворюваність не лише на високодиференційований рак щитоподібної залози, частота виявлення якого за останні 30 років подвоїлася, а й частка занедбаних місцево-поширених ЗПЩЗ із помірним і низьким ступенем морфологічної диференціації [13–15]. Аналізуючи дані національного канцер-реєстру за останнє десятиріччя (Бюлетень Національного канцер-реєстру № 17–27 «Рак в Україні. 2014–2025»), ми бачимо щорічне зростання показника захворюваності на ЗПЩЗ. Співвідношення чоловіків і жінок у 2014 році становило 1 : 4,1, з кожним роком частка чоловіків збільшувалась, у 2024 році співвідношення становило 1 : 3,1. За останні роки співвідношення померлих чоловіків і жінок становить близько 1 : 2.

Мета: вивчити вплив чоловічої статі пацієнта як фактора, що погіршує прогноз лікування хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози.

Матеріали та методи

За 20 років у центрі ендокринної хірургії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова проліковано 2300 хворих на ЗПЩЗ. Пацієнтів розподілили на чотири групи залежно від ступеня поширення первинної пухлини (фактор Т) відповідно до 8-го видання класифікації TNM. У групі $T_{1–3a}$ досліджувались 1959 пацієнтів з інтратиреоїдними первинними пухлинами, у групі T_{3b} — 171 хворий з екстратиреоїдним, зокрема мінімальним, поширенням пухлини у капсулу залози та претиреоїдні м'язи (mETE), у групі T_{4a} — 132 пацієнти з поширеними пухлинами та інвазією в органи та структури шиї (ETE), у групі T_{4b} — 38 пацієнтів з занедбаними пухлинами, поширеними у передхребтову фасцію та магістральні артерії шиї і середостіння (advanced, aETE).

Хворим проводились стандартні методи дослідження та лікування за рекомендаціями Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN guidelines), Американської тиреоїдної асоціації (ATA), а також Європейської спільноти ендокринних хірургів (ESES). Проводилась пальпація шиї, ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ та органів і лімфатичних вузлів шиї (Eu-Thirads), тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) пухлин залози та лімфатичних вузлів шиї (Bethesda). При отриманні даних про екстратиреоїдне поширення пухлини проводилася спіральна комп'ютерна томографія (СК) з контрастуванням або магнітно-резонансна томографія (МРТ) шиї та органів грудної порожнини, доплерографія та ангіографія магістральних судин шиї та середостіння, ендоскопічні дослідження стравоходу та дихальних шляхів. Останніми роками у випадках «сірих» цитологічних висновків проводили молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу з визначенням мутацій (BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, 2RET/PTC, PAX8/PPARg). Під час операції обов'язково проводилось експрес-гістологічне дослідження та післяопераційне остаточне гістологічне, а за необхідності й імуногістохімічне дослідження видаленого матеріалу з визначенням наявності пухлини у краях резекції, метастазів у лімфатичних вузлах.

Пацієнти усіх досліджених груп умовно поділені на 3 категорії за ступенем морфологічної диференціації пухлин (фактор D): висока диференціація (папілярна (PTC) та фолікулярна (FTC) карцинома), середня диференціація (медулярна (MTC), онкоцитарна (OCA) та плоскоклітинна (SCTC) карцинома), а також низька диференціація (диференційована карцинома високого ступеня злоякісності (DHGTC), низькодиференційована тиреоїдна карцинома (PDTC), анапластичний рак (ACA)) [16–18]. Таким чином, ми розділили певні морфологічні форми ЗПЩЗ на неагресивні пухлини (PTC, FTC), пухлини середньої агресивності (MTC, OCA, SCTC) та пухлини високої агресивності (DHGTC, PDTC, ACA) з морфологічної точки зору та з огляду на властивості клініко-біологічної поведінки пухлин.

Усім пацієнтам провели належне діагностичне обстеження та комплексне лікування, що передбачало радикальне хірургічне втручання, радіойодтерапію та супресивну терапію за високодиференційованих форм раку, а для лікування пухлин інших морфологічних типів застосовували ад'ювантну променеву або хіміопроменеву терапію.

Усім хворим проводився тривалий скринінг з щомісячною фіксацією і лікуванням рецидивів при їх появі, відбувалася реєстрація летальних випадків. Для статистичної вірогідності рахували перші 5 років з початку лікування, тобто показники 5-річної виживаності. Найбільший період спостереження становив 23 роки, обчислення часу до настання події проводилося в місяцях.

Статистичний аналіз та обробка даних були проведені з використанням програм LibreOffice та R (версія 4.2.1) [19, 20]. Кількісні показники у дослідженні були подані в результатах у вигляді медіани та 25-го і 75-го перцентилів (Me [25 %; 75 %]) та середнього арифметичного зі стандартним відхиленням (M ± SD). Якісні дані були подані у вигляді n (%). Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона без поправки Йєтса на безперервність.

Проводили аналіз виживаності для дослідження часу до настання події (смерті) з побудовою кривих Каплана — Маєра. Цензуровані пацієнти, тобто пацієнти, які припинили участь у дослідженні протягом 5 років з причин, не пов'язаних з захворюванням, на графіках Каплана — Маєра були позначені знаком «+» та становили не більше 7 % у дослідженнях, що не впливало на медіану та середній час настання події. В аналізі показників рахувались фактичні події, тобто факт смерті від захворювання, без обліку цензурованих пацієнтів. Обчислювали 1-річну та 5-річну виживаність пацієнтів з 95% ДІ. Критичний рівень *p* при перевірці статистичних гіпотез був прийнятий ≤ 0,05 [21].

Окрім фактора чоловічої статі S, ми також аналізували фактор екстратиреоїдної поширеності первинної пухлини T з розділенням на ступені (предиктори) — T_{3b}, T_{4a} і T_{4b} — порівняно з інтратиреоїдними пухлинами $T_{1–3a}$; фактор морфологічної диференціації D з розділенням на ступені (предиктори) $D_{сер}$ та $D_{низ}$ порівняно з $D_{вис}$; фактор регіонарного метастазування N з розділенням на ступені (предиктори) N_{1a} і N_{1b}; однофакторні предиктори — віддалене метастазування M_1, поява рецидиву захворювання R та багатоступеневий фактор похилого віку A (Age). Для кожного предиктора було визначено коефіцієнт регресії, відношення шансів (ВШ) та їхній 95% довірчий інтервал і рівень статистичної значущості *p*. Для оцінки дискримінаційної здатності моделей проводили Receiver operating characteristics (ROC-аналіз) з обчисленням площі під ROC-кривою — Area Under the Curve (AUC) та її 95% ДІ. Якщо площа під кривою була у межах 0,9–1,0, то якість моделі вважалась відмінною, якщо у межах 0,8–0,9 — дуже хорошою, 0,7–0,8 — хорошою, 0,6–0,7 — середньою, 0,5–0,6 — незадовільною.

На наступному етапі усі потенційні фактори, для яких логістична регресійна модель була статистично значущою, зокрема і фактор чоловічої статі S, були включені у множинну логістичну регресійну модель з одночасним включенням усіх предикторів. Для кожного з предикторів у множинній регресійній моделі було обчислено ВШ (95% ДІ). Також для множинної логістичної регресійної моделі було обчислено AUC (95% ДІ) та проведено її порівняння з AUC для моделей з одиночними предикторами методом DeLong [22–24].

Результати

Ми аналізували 7 основних факторів ризику з урахуванням багатофакторності 11 предикторів з порівнянням клініко-морфологічних характеристик 2300 хворих [25–28], зокрема фактор чоловічої статі S. Пацієнти були розділені на основні групи за ступенем екстратиреоїдної поширеності первинної пухлини (фактор T) (табл. 1).

При аналізі показників виявлено, що зі збільшенням ступеня поширеності первинної пухлини статистично вірогідно збільшувалися середній вік хворих, частка пухлин низької диференціації, частка виявлення регіонарних метастазів за рахунок саме латеральних N_{1b} та віддалених метастазів, а також вірогідно збільшувалась частка чоловіків та погіршувались показники рецидивування і 5-річної виживаності ($p < 0,01$).

Ми аналізували показники виживаності та летальності за статтю (окремо у жінок та чоловіків) залежно від ступеня поширеності первинної пухлини T та окремо за ступенем морфологічної диференціації D (висока,

Таблиця 1. Дослідні фактори і предиктори та показники лікування хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози з розділенням на групи за ступенем поширеності первинної пухлини (фактор T)

Фактор	Параметр (предиктор)	Група $T_{1–3a}$ (n = 1959)	Група T_{3b} (n = 171)	Група T_{4a} (n = 132)	Група T_{4b} (n = 38)	P
Вік (A)	Вік, роки, Me [25 %; 75 %]	48,4 [39,1; 55,0]	58,0 [46,0; 66,5]	56,5 [47,8; 65,0]	64,0 [58,0; 66,0]	0,04
	Вік, роки, M (C,B)	45,7 (11,4)	55,1 (14,9)	55,7 (12,7)	60,9 (9,7)	
Стать	**Чоловіки (S), n (%)**	**321 (16,4)**	**43 (25,1)**	**42 (31,8)**	**17 (44,7)**	**< 0,01**
	Жінки, n (%)	**1638 (83,6)**	**128 (74,9)**	**90 (68,2)**	**21 (55,3)**	
	Співвідношення чоловіки : жінки	**1 : 5,1**	**1 : 3**	**1 : 2,1**	**1 : 1,2**	**–**
Морфологічна диференціація (D)	Висока, n (%)	1657 (84,6)	123 (71,9)	77 (58,3)	14 (36,8)	< 0,01
	Середня, n (%)	92 (4,7)	18 (10,5)	23 (17,4)	4 (10,5)	0,11
	Низька, n (%)	210 (10,7)	30 (17,5)	32 (24,2)	20 (52,6)	< 0,01
Регіонарне метастазування (N)	N_0, n (%)	1185 (60,5)	49 (28,7)	31 (23,5)	2 (5,3)	< 0,01
	N_{1a}, n (%)	598 (30,5)	59 (34,5)	40 (30,3)	7 (18,4)	0,18
	N_{1b}, n (%)	176 (9,0)	63 (36,8)	61 (46,2)	29 (76,3)	< 0,01
	$N_{1a–b}$, n (%)	774 (39,5)	122 (71,3)	101 (76,5)	36 (94,7)	< 0,01
Віддалене метастазування (M)	M_0, n (%)	1932 (98,6)	167 (97,7)	125 (94,7)	24 (63,2)	< 0,01
	M_1, n (%)	27 (1,4)	4 (2,3)	7 (5,3)	14 (36,8)	
Рецидив захворювання (R)	Ні, n (%)	1794 (91,6)	123 (71,9)	81 (61,4)	10 (26,3)	< 0,01
	Так, n (%)	165 (8,4)	48 (28,1)	51 (38,6)	28 (73,7)	
Летальність	Ні, n (%)	1867 (95,3)	140 (81,9)	94 (71,2)	11 (28,9)	< 0,01
	Так, n (%)	92 (4,7)	31 (18,1)	38 (28,8)	27 (71,1)	
Виживаність	1-річна виживаність, % (95% ДІ)	0,98 (0,97–1,0)	0,93 (0,89–0,97)	0,90 (0,85–0,95)	0,45 (0,31–0,64)	–
	5-річна виживаність, % (95% ДІ)	0,95 (0,93–0,97)	0,82 (0,76–0,88)	0,71 (0,63–0,79)	0,29 (0,18–0,48)	–

Таблиця 2. Показники виживаності у чоловіків та жінок за групами поширеності первинної пухлини T

Група $T_{1–3a}$ (співвідношення чоловіків і жінок 1 : 5,1)		
Параметр	Чоловіки (n = 321)	Жінки (n = 1638)
1-річна виживаність, % (95% ДІ)	98,0 (96,6–100,0)	98,2 (96,9–100,0)
5-річна виживаність, % (95% ДІ)	94,4 (92,7–97,5)	95,5 (93,2–97,4)
Група T_{3b} (співвідношення чоловіків і жінок 1 : 3)		
Параметр	Чоловіки (n = 43)	Жінки (n = 128)
1-річна виживаність, % (95% ДІ)	95,3 (89,1–100,0)	92,2 (87,6–96,9)
5-річна виживаність, % (95% ДІ)	88,3 (78,9–98,5)	79,7 (72,5–86,7)
Група T_{4a} (співвідношення чоловіків і жінок 1 : 2,1)		
Параметр	Чоловіки (n = 42)	Жінки (n = 90)
1-річна виживаність, % (95% ДІ)	81,0 (69,9–93,7)	94,4 (89,8–99,3)
5-річна виживаність, % (95% ДІ)	61,9 (48,8–78,5)	75,6 (66,4–84,6)
Група T_{4b} (співвідношення чоловіків і жінок 1 : 1,2)		
Параметр	Чоловіки (n = 17)	Жінки (n = 21)
1-річна виживаність, % (95% ДІ)	47,1 (28,4–77,9)	42,9 (26,2–70,2)
5-річна виживаність, % (95% ДІ)	23,5 (9,9–55,4)	33,3 (18,2–61,0)

Таблиця 3. Показники летальності у групі $T_{1–3a}$ залежно від статі та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження, n (%)

Стать	Ступінь диференціації пухлини			P
	Високий	Середній	Низький	
Чоловіки	2 (0,7)	2 (12,5)	14 (37,8)	< 0,01
Жінки	11 (0,8)	11 (14,5)	52 (30,1)	< 0,01
P	0,86	0,83	0,38	

середня та низька диференціація). Загальні показники 1-річної та 5-річної виживаності між чоловіками та жінками за групами поширеності первинної пухлини T подані у табл. 2. Кількість чоловіків статистично вірогідно збільшується та корелює зі ступенем поширеності первинної пухлини T, що пов'язано насамперед з виявленням більш занедбаних стадій захворювання у чоловіків через їх пізнє звернення до лікарів.

У групі $T_{1–3a}$ з 1959 пацієнтів впродовж 5 років померли 92 (4,7 %), серед 321 чоловіків померли 18 (5,6 %), серед 1638 жінок померли 74 (4,5 %) (p = 0,43) (табл. 3).

У групі інтратиреоїдних пухлин початкових стадій $T_{1–3a}$ стать хворих не впливала на якість лікування та показники виживання і летальності, а прогноз для одужання залишався дуже добрим як у жінок, так і в чоловіків при пухлинах високих диференціацій та однаково погіршувався при зниженні морфологічних диференціацій пухлин.

У групі T_{3b} зі 171 хворого впродовж 5 років помер 31 (18,1 %), серед 43 чоловіків померло 5 (11,7 %), серед 128 жінок померло 26 (20,3 %). Тобто у групі початкових інвазій пухлин mETE T_{3b} з поширенням пухлини у капсулу залози та претиреоїдні м'язи летальність серед жінок була більше на 8,6 %; закономірно, що показники летальності погіршились як у чоловіків, так і у жінок порівняно з початковими стадіями інтратиреоїдних пухлин $T_{1–3a}$. У всіх підгрупах понад 50 % пацієнтів пережили 60 місяців спостереження (рис. 1).

Також ми порахували показники летальності окремо серед чоловіків та жінок при різних морфологічних диференціаціях пухлин у групі T_{3b} (табл. 4). З'ясовано, що закономірно та статистично вірогідно показники летальності як у чоловіків, так і у жінок однаково по-

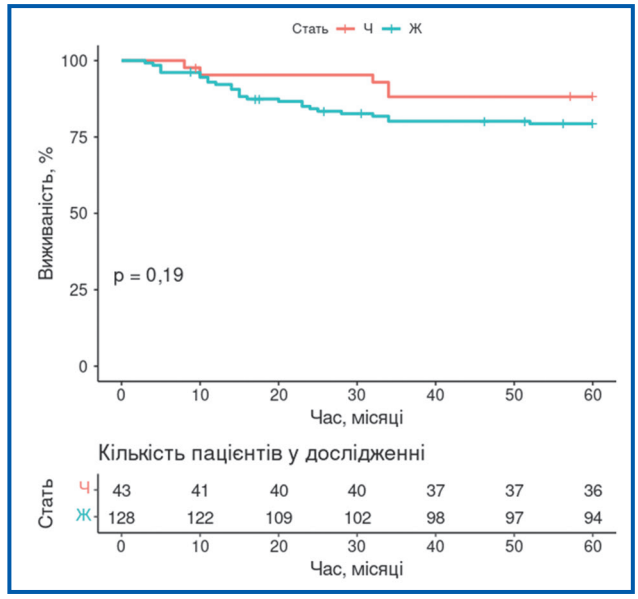


Рисунок 1. Криві Каплана — Маєра для виживаності пацієнтів групи T_{3b} залежно від статі

Таблиця 4. Показники летальності у групі T_{3b} залежно від статі та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження, n (%)

Стать	Ступінь диференціації пухлини			P
	Високий	Середній	Низький	
Чоловіки	2 (6,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	0,04
Жінки	9 (9,8)	6 (42,9)	11 (50,0)	< 0,01
P	0,54	< 0,01	0,54	

Таблиця 5. Показники летальності у групі T_{4a} залежно від статі та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження, n (%)

Стать	Ступінь диференціації пухлини			P
	Високий	Середній	Низький	
Чоловіки	4 (17,4)	2 (28,6)	10 (83,3)	< 0,01
Жінки	3 (5,6)	10 (62,5)	9 (45,0)	< 0,01
P	0,16	0,12	0,02	

гіршувались зі зниженням морфологічної диференціації пухлини, причому ця тенденція зберігається у всіх групах поширеності первинної пухлини.

За високого ступеня диференціації пухлин показники летальності серед чоловіків і жінок суттєво не відрізнялися та становили 6,5 і 9,8 % відповідно. У групі пацієнтів із пухлинами помірного ступеня диференціації летальних випадків серед чоловіків не зареєстровано, тоді як серед жінок летальність становила 42,9 % (p < 0,01). Отже, отримані результати вказують на гірший прогноз у жінок цієї підгрупи. Водночас інтерпретувати цю відмінність як статистично вірогідну слід з обережністю через малу кількість спостережень, зокрема лише 4 чоловіки у відповідній підгрупі. Для пухлин низької диференціації показник летальності у чоловіків становив 37,5 %, а у жінок 50,0 % (p = 0,54), різниця також не вірогідна. Тобто у групі пухлин початкових інвазій mETE T_{3b} з поширенням пухлини у капсулу і за межі щитоподібної залози у претиреоїдні м'язи стать хворих мало впливала на якість лікування та показники виживання і летальності, прогноз для вилікування залишався добрим як у жінок, так і у чоловіків при пухлинах високих диференціацій і погіршувався при зниженні морфологічних диференціацій пухлин.

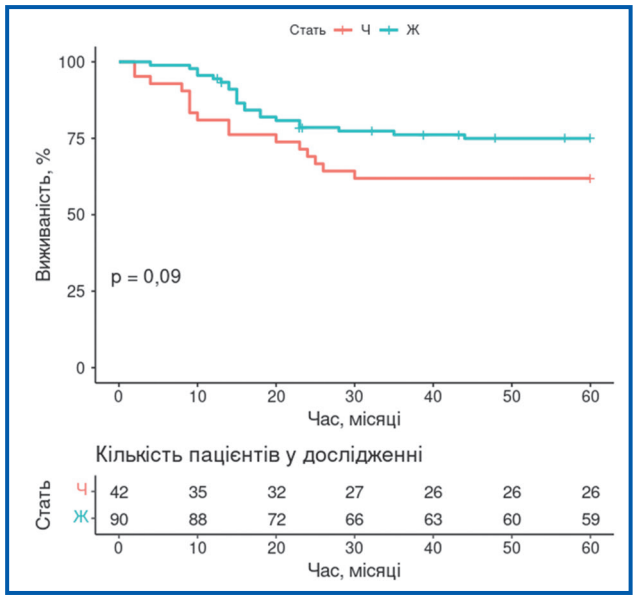


Рисунок 2. Криві Каплана — Маєра для виживаності пацієнтів групи T_{4a} залежно від статі

У групі T_{4a} зі 132 пацієнтів впродовж 5 років померли 38 (28,8 %), серед 42 чоловіків померли 16 (38,1 %), серед 90 жінок померли 22 (24,4 %). Тобто у групі більш поширених пухлин ETE (T_{4a}) летальність серед чоловіків була більшою на 13,7 %, показники летальності погіршувались як у чоловіків, так і у жінок порівняно з пухлинами початкових стадій захворювання, групами $T_{1–3a}$ та T_{3b}. У всіх підгрупах пацієнтів (жінки та чоловіки) залежно від статі понад 50 % пацієнтів пережили 60 місяців спостереження, тому медіана виживаності не рахувалась, середній час смерті серед чоловіків становив 11 місяців, а серед жінок — 15 місяців (рис. 2).

Не виявлено статистично значущих відмінностей кривих виживаності Каплана — Маєра залежно від статі, різниця за показниками виживаності виявилася суттєвою, але статистично не вірогідною, p = 0,09, також візуально виживаність була кращою у жінок порівняно з чоловіками.

Також ми визначили показники летальності у групі T_{4a} окремо серед чоловіків та серед жінок при різних морфологічних диференціаціях пухлин (табл. 5). Закономірно та статистично вірогідно показники летальності як у чоловіків, так і у жінок однаково погіршувались зі зниженням морфологічної диференціації пухлини (p < 0,01), ця тенденція закономірно зберігається у всіх групах поширеності первинної пухлини. Відмічається різниця між показниками летальності серед чоловіків та жінок у підгрупі високої диференціації, де чоловіки помирали частіше за жінок, відповідно 17,4 та 5,5 %, різниця суттєва, але за рахунок малої кількості хворих вона статистично не вірогідна (p = 0,16). У підгрупі середньої диференціації, навпаки, виживаність була гіршою у жінок, ніж у чоловіків, відповідно 62,5 та 28,6 %, також різниця за показниками не вірогідна (p = 0,12).

Однак у підгрупі низької морфологічної диференціації пухлин виявилась вірогідна статистична та велика різниця (p = 0,02), оскільки летальність у чоловіків була значно більшою, ніж у жінок, а саме 83,3 % у чоловіків та 45,9 % у жінок.

У групі занедбаних пухлин aETE T_{4b} з 38 пацієнтів впродовж 5 років померли 27 (71,1 %), серед 17 чоловіків померли 13 (76,5 %), із 21 жінки померли 14 (66,7 %). У всіх підгрупах пацієнтів (жінки і чоловіки) понад 50 % пацієнтів померли протягом 60 місяців спостереження, медіана виживаності для чоловіків становила 12 місяців, для жінок — 9 місяців, середній час смерті серед чоловіків становив 7 місяців, серед жінок — 6 місяців (рис. 3).

Також ми визначили показники летальності у групі пухлин aETE T_{4b} окремо серед чоловіків та серед жінок при різних морфологічних диференціаціях пухлин (табл. 6).

За даними множинної логістичної регресійної моделі, усі потенційні предиктори, зокрема S, окрім T_{3b} та метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (N_{1a-b}), мали статистично значущу прогностичну здатність щодо передбачення виживання пацієнтів у дослідженні протягом 5-річного терміну спостереження (табл. 7). Факторами, що мали найбільш сильний прогностичний вплив за даними множинної логістичної регресійної моделі, були ступінь поширеності пухлини T_{4b} (ВШ (95% ДІ) 11,08 (4,48–27,37)), наявність рецидиву в анамнезі (5,60 (3,79–8,29)) та наявність віддаленого метастазування (4,96 (2,29–10,72)).

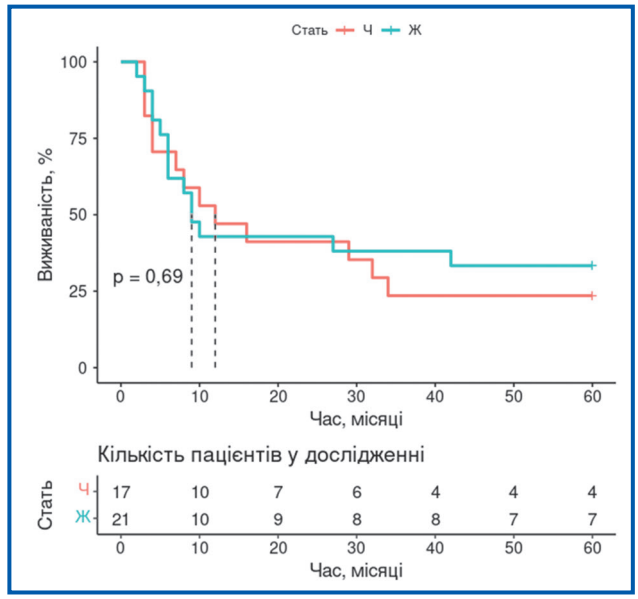


Рисунок 3. Криві Каплана — Маєра для виживаності пацієнтів групи T_{4b} залежно від статі

AUC (95% ДІ) для множинної логістичної регресійної моделі становила 0,80 (0,76–0,84) — на межі хорошої та дуже хорошої дискримінаційної здатності. Порівняння AUC множинної логістичної регресійної моделі з усіма уніваріантними моделями виявило статистично значущу відмінність на рівні p < 0,01 (рис. 4).

Таблиця 6. Показники летальності у групі T_{4b} залежно від статі та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження, n (%)

Стать	Ступінь диференціації пухлини			P
	Високий	Середній	Низький	
Чоловіки	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (85,7)	0,72
Жінки	3 (37,5)	–	11 (84,6)	0,03
P	0,28	–	0,95	

Таблиця 7. Прогнозування 5-річного виживання пацієнтів у дослідженні на підставі множинної логістичної регресійної моделі та ROC-аналізу з урахуванням усіх предикторів багатоступеневих факторів

Предиктор (фактор)	Коефіцієнт регресії	ВШ (95% ДІ)	P
Інтерсепт	–5,22	–	< 0,01
Вік, фактор A (1 рік)	0,03	1,03 (1,01–1,05)	< 0,01
Сер. диф. (порівняно з високою)	0,80	2,22 (1,26–3,92)	0,01
Низ. диф. (порівняно з високою)	1,03	2,79 (1,83–4,26)	< 0,01
Віддалені метастази, M_1 (так/ні)	1,60	4,96 (2,29–10,72)	< 0,01
Регіонарні метастази, N_{1a} (так/ні)	0,02	1,02 (0,66–1,57)	0,94
Регіонарні метастази, N_{1b} (так/ні)	0,45	1,57 (0,96–2,56)	0,07
Рецидив, R_1 (так/ні)	1,72	5,60 (3,79–8,29)	< 0,01
Чоловіча стать, фактор S (так/ні)	**0,70**	**2,01 (1,36–2,96)**	**< 0,01**
Стадія T_{3b} (порівняно з $T_{1–3a}$)	0,46	1,58 (0,90–2,79)	0,11
Стадія T_{4a} (порівняно з $T_{1–3a}$)	0,82	2,28 (1,30–4,00)	< 0,01
Стадія T_{4b} (порівняно з $T_{1–3a}$)	2,40	11,08 (4,48–27,37)	< 0,01

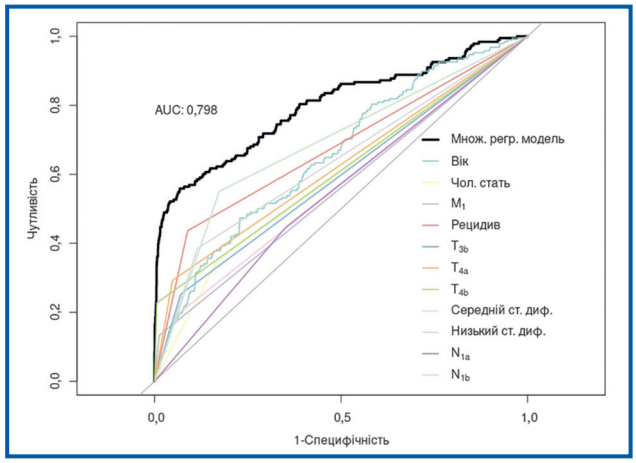


Рисунок 4. ROC-криві для прогнозування 5-річної виживаності пацієнтів у дослідженні на підставі множинної та уніваріантної логістичної регресійної моделі з урахуванням усіх ступенів багатоступеневих факторів

На підставі даних множинної логістичної регресійної моделі було сформовано рівняння для оцінки прогнозу виживаності пацієнтів з урахуванням досліджених факторів, зокрема чоловічої статі, а також усіх ступенів багатоступеневих факторів (предикторів) з розрахунком вірогідності події, а саме смерті пацієнта впродовж 5 років спостереження у відсотках:

$$p = \frac{100\ \%}{1+e^{-(-5{,}22+2{,}40^{a}+1{,}72^{b}+1{,}60^{c}+1{,}03^{d}+0{,}82^{e}+0{,}80^{f}+0{,}70^{g}+\text{вік}\times 0{,}03+0{,}46^{h}+0{,}45^{i}+0{,}02^{j})}},$$

де ***p*** — імовірність смерті впродовж 5 років (%); число $e \approx 2{,}7$; вік (зазначається в роках пацієнта); ^{a} — додати, якщо стадія T_{4b}; ^{b} — додати, якщо настав рецидив; ^{c} — додати, якщо є віддалене метастазування; ^{d} — додати, якщо ступінь диференціації пухлини низький; ^{e} — додати, якщо стадія T_{4a}; ^{f} — додати, якщо ступінь диференціації пухлини середній; ^{g} — **додати, якщо пацієнт чоловічої статі**; ^{h} — додати, якщо стадія T_{3b}; ^{i} — додати, якщо є N_{1b}; ^{j} — додати, якщо є N_{1a}.

Обговорення

Об'єктивну кількісну оцінку прогностичної значущості було отримано не лише для кожного фактора загалом, а й для кожного рівня багаторівневих факторів (предикторів) на підставі коефіцієнтів регресії. Це дало змогу ранжувати досліджувані предиктори за величиною їхнього внеску до регресійної моделі та сформувати таблицю їхньої прогностичної значущості — від найбільш вагомих до найменш вагомих. Серед семи досліджуваних факторів найпотужнішими предикторами виявилися найбільш виражена екстратиреоїдна поширеність первинної пухлини (ETE T_{4b}), виникнення рецидиву захворювання (R), наявність віддалених метастазів (M_1) та низький ступінь диференціації пухлини ($D_{низ}$). Меншу прогностичну вагу мали поширеність пухлини, що відповідає ETE T_{4a}, помірний ступінь морфологічної диференціації ($D_{сер}$) та чоловіча стать. До предикторів із найменшими коефіцієнтами регресії належали мінімальна екстратиреоїдна поширеність пухлини (mETE T_{3b}), регіонарне метастазування (N_1), зокрема в латеральні відділи шиї (N_{1b}), а також старший вік пацієнтів. Водночас коефіцієнт регресії 0,03 для віку необхідно інтерпретувати з урахуванням одиниці вимірювання: він характеризує зміну логарифма шансів при збільшенні віку на один рік, тому сумарний вплив віку може бути суттєвим (табл. 8).

Також ми отримали математичну формулу з урахуванням кожного наявного фактора або його ступеня (предиктора) у випадках багатоступеневих факторів, які за їх наявності підставляються у рівняння з розрахунком вірогідності події ***p***, тобто вірогідності смерті пацієнта впродовж 5 років у відсотковому значенні. Таким чином, ми можемо розрахувати абсолютно точний показник 5-річної виживаності для конкретного пацієнта певного віку та статі з урахуванням у нього ступеня поширеності первинної пухлини, ступеня морфологічної диференціації пухлини та наявності інших дослідних факторів на час початку лікування і настання рецидиву у період спостереження з віднесенням хворого до певної групи ризику. Коефіцієнт регресії для дослідженого фактора S (чоловіча стать) становив 0,7, що є середнім показником серед інших предикторів, він виявився більш значущим, ніж мінімальна екстратиреоїдна поширеність пухлини mETE T_{3b}, регіонарне метастазування N_1, навіть в латеральні відділи шиї N_{1b}, та фактор похилого віку.

Наприклад, для порівнянних пацієнтів 50 років без додаткових факторів (жінка та чоловік з початковими стадіями папілярного раку (висока диференціація), $T_{1b}N_0M_0$, з безрецидивним спостереженням протягом 5 років) виживаність буде становити для жінки 97,6 %, а для чоловіка — 95,3 %, різниця несуттєва. А якщо порівнювати хворих похилого віку з екстратиреоїдними низькодиференційованими пухлинами, регіонарними метастазами, $T_{4a}N_{1b}M_0$, різниця між чоловіком та жінкою буде вже суттєва, передбачена 5-річна виживаність у жінок буде 71,2 %, а у чоловіків знизиться до 55,2 %. Таким чином, значимість фактора чоловічої статі зростає з наявністю інших дослідних факторів, здебільшого за рахунок занедбаних стадій первинних пухлин T (ETE, aETE) та низьких морфологічних диференціацій (фактора D) [25, 26]. Для спрощення розрахунку за запропонованою математичною моделлю ймовірності смерті та виживаності, яка має складне рівняння, було створено файл Microsoft Excel. У стовпці «С» у відповідних рядках вносять вік хворого та одиницю навпроти тих несприятливих факторів (предикторів), які наявні в конкретного пацієнта, зокрема й досліджуваного фактора чоловічої

Таблиця 8. Рядок значимості факторів ризику з урахуванням усіх ступенів (предикторів) багатоступеневих факторів

Фактор	T_{4b}	R_1	M_1	$D_{низ}$	T_{4a}	$D_{сер}$	**$S_{чол}$**	T_{3b}	N_{1b}	A	N_{1a}
Коефіцієнт регресії	2,4	1,72	1,6	1,03	0,82	0,80	**0,70**	0,46	0,45	0,03	0,02

статі. Файл Microsoft Excel з даною формулою доступний для завантаження на сайті центру ендокринної хірургії лікарні ім. І.І. Мечникова за посиланням https://endosurg.dp.ua/book.html.

Висновки

Частка чоловіків статистично вірогідно зростає з кожним наступним ступенем екстратиреоїдного поширення первинної пухлини. У групі інтратиреоїдних пухлин $T_{1–3a}$ співвідношення чоловіків і жінок становить 1 : 5,1, а в групі занедбаних пухлин T_{4b} майже зрівнюється та становить 1 : 1,2.

Фактор чоловічої статі пацієнта не впливає на показники виживаності при усіх морфологічних диференціаціях пухлин у групі інтратиреоїдних пухлин $T_{1–3a}$.

Фактор чоловічої статі S виявився більш значущим, ніж обидва предиктори регіонарного метастазування.

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

Список літератури

1. Kitahara CM, Schneider AB. Cancer Progress and Priorities: Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022;31(7):1284-1297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440. PMID: 35512215; PMCID: PMC9250616.

2. Li M, Dal Maso L, Pizzato M, Vaccarella S. Evolving epidemiological patterns of thyroid cancer and estimates of overdiagnosis in 2013-17 in 63 countries worldwide: a population-based study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Nov;12(11):824-836. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00223-7. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39389067.

3. Chen H. Global burden of thyroid cancer in males: a comprehensive analysis of incidence, mortality, and risk factors from 1990 to 2040. Front Oncol. 2026 Feb 19;16:1699986. doi: 10.3389/fonc.2026.1699986. PMID: 41800040; PMCID: PMC12960184.

4. Holzer K, Koehler VF, Bojunga J, Luster M, Bartsch DK, Eilsberger F. Thyroid Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2026 Jul 24;123(15):423-430. doi: 10.3238/arztebl.m2026.0050. PMID: 42015857; PMCID: PMC13484542.

5. Sloneva N, Kaidarova D, Kaibarov M. Prognostic Stratification of Highly Differentiated Thyroid Cancer Based on Molecular Genetic Studies. Asian Pac J Cancer Prev. 2026 Feb 1;27(2):757-767. doi: 10.31557/APJCP.2026.27.2.757. PMID: 41660935; PMCID: PMC13499590.

6. Shen K, Xiao S, Wu X, Zhang G. Preoperative prognostic risk stratification model for papillary thyroid carcinoma based on clinical and ultrasound characteristics. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1025739. doi: 10.3389/fendo.2022.1025739. PMID: 36389551; PMCID: PMC9652579.

7. Shen J, Yan M, Chen L, Ou D, et al. Prognosis and influencing factors of follicular thyroid cancer. Cancer Med. 2024;13(1):e6727. doi: 10.1002/cam4.6727. PMID: 38174542; PMCID: PMC10764956.

8. van Velsen EFS, Peeters RP, Stegenga MT, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, van Balkum M, et al. Evaluating Disease-specific Survival Prediction of Risk Stratification and TNM Systems in Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2023 May 17;108(6):e267-e274. doi: 10.1210/clinem/dgac721. PMID: 36508298; PMCID: PMC10188308.

9. Yuan J, Li Z, Tu L, Cao Y, Li Q, Li F. A dynamic nomogram and risk stratification system for predicting cancer-specific survival in patients with locally advanced differentiated thyroid cancer: a population-based study. Gland Surg. 2025 Aug 31;14(8):1497-1509. doi: 10.21037/gs-2025-111. Epub 2025 Aug 26. PMID: 40948924; PMCID: PMC12432967.

10. Cao YM, Zhang TT, Li BY, Qu N, Zhu YX. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: a retrospective study of 660 cases. Gland Surg. 2021;10(7):2170-2179. doi: 10.21037/gs-21-10. PMID: 34422584; PMCID: PMC8343160.

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

12. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Sep 1;104(9):4087-4100. doi: 10.1210/jc.2019-00177. PMID: 30874735; PMCID: PMC6684308.

13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4737199.

14. Hyeong SA, Hyun JK, Kyoung HK, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. Thyroid. 2016;26(11):1535-1540. doi: 10.1089/thy.2016.0075. PMID: 27549280.

15. Zhang K, Wang X, Wei T, Li Z, Zhu J, Chen YW. Comparative study between poorly differentiated thyroid cancer and anaplastic thyroid cancer: real-world pathological distribution, death attribution, and prognostic factor estimation. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1347362. doi: 10.3389/fendo.2024.1347362. PMID: 38545532; PMCID: PMC10965908.

16. Дейнеко І.В., Товкай О.А. Особливості хірургічного лікування T_{3b} раку щитоподібної залози. Огляд клінічних випадків й аналіз ефективності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;3(91):51-62. doi: 10.30978/CEES-2025-3-51.

17. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. Endocr Relat Cancer. 2022;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. PMID: 36473180.

18. Товкай О.А., Паламарчук В.О., Вовк К.О., Смоловик Н.В., Яців А.Р., Куц В.В., Боднар М.Р. Зв'язок між патогістологічними характеристиками пухлини та віддаленим метастазуванням диференційованого раку щитоподібної залози. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;1(85):5-10. doi: 10.30978/CEES-2024-1-5.

19. Tabelow K, Clayden JD, de Micheaux PL, Polzehl J, Schmid VJ, Whitcher B. Image analysis and statistical inference in neuroimaging with R. Neuroimage. 2011 Apr 15;55(4):1686-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.013. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21238596.

20. Bjarnason TA, Mitchell JR. AnalyzeNNLS: magnetic resonance multiexponential decay image analysis. J Magn Reson. 2010 Oct;206(2):200-4. doi: 10.1016/j.jmr.2010.07.008. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20688549.

21. Gong XW, Bai SY, Lei EZ, Lin LM, Chen Y, Liu JZ. Study of obesity research using machine learning methods: A bibliometric and visualization analysis from 2004 to 2023. Medicine (Baltimore). 2024 Sep 6;103(36):e39610. doi: 10.1097/MD.0000000000039610. PMID: 39252327; PMCID: PMC12431740.

22. Li F, Hu C, Luo X. Research hotspots and frontiers of machine learning in renal medicine: a bibliometric and visual analysis from 2013 to 2024. Int Urol Nephrol. 2025 Mar;57(3):907-928. doi: 10.1007/s11255-024-04259-3. Epub 2024 Oct 30. PMID: 39472403.

23. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011;12:77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77. PMID: 21414208; PMCID: PMC3068940.

24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988 Sep;44(3):837-45. PMID: 3203132.

25. Дейнеко І.В. Аналіз клініко-морфологічних характеристик хворих та прогнозу комплексного лікування місцево-розповсюджених злоякісних пухлин щитоподібної залози T_{3b-4a} з інвазією у претиреоїдні м'язи, підшкірну клітковину та шкіру. Проблеми ендокринної патології. 2025;82(1):7-15. doi: 10.21856/j-PEP.2025.1.01.

26. Дейнеко І.В., Товкай О.А., Юзвенко Т.Ю. Вплив похилого віку як чинника ризику на ефективність лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;4(92):26-39. doi: 10.30978/CEES-2025-4-26.

Отримано/Received 01.06.2026
Рецензовано/Revised 21.09.2026
Прийнято до друку/Accepted 28.09.2026

Information about authors

Illia Deineko, PhD in Medicine, Head of the Endocrine Surgery Center, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: ilyadey@gmail.com; phone: +380 (67) 565-87-41; https://orcid.org/0000-0002-3120-0983; JCD-9786-2023

Oleksandr Tovkai, MD, DSc, PhD, Professor, Director, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: director.tovkai@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1329-279X

Tetyana Yuzvenko, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4229-2075

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.

I.V. Deineko[1], O.A. Tovkay[2], T.Y. Yuzvenko[2]

[1] Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

[2] Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine

The impact of male sex as a risk factor on the efficacy of treatment for thyroid malignancies

Abstract. ***Background.*** Over the recent decades, more than 30 global staging systems and prognostic models have been developed to predict treatment efficacy in patients with thyroid malignancies. Male sex stands out as one of the primary prognostic factors. The purpose of the study was to evaluate the impact of male sex as factor that worsens treatment prognosis in patients with thyroid malignancies. ***Materials and methods.*** 2,300 patients with thyroid malignancies were enrolled. The study groups were stratified according to the stage of the primary tumor (T factor) and the degree of morphological differentiation (D). All patients underwent comprehensive treatment and prolonged screening. To determine the significance of risk factors using modern methods of medical statistics, patients' clinical and morphological characteristics were evaluated, as well as 5-year survival rates. ***Results.*** It was revealed that with an increase in the primary tumor stage, the proportion of male patients increases with statistical significance; the male-to-female ratio in the intrathyroidal T_{1-3a} tumor group is 1 : 5.1, and in advanced T_{4b} tumor group, it is 1 : 1.2. It has been demonstrated that in groups of advanced extrathyroidal tumors, there is a clear correlation showing poorer 5-year survival rates in men compared to women. A statistically significant deterioration in survival was identified in men with poorly differentiated T_{4a} stage tumors. A multiple logistic regression mathematical model was proposed to calculate the significance of the investigated factors and predict survival over 5 years. The male sex factor S was investigated; the quality of the model was demonstrated via ROC analysis, yielding a high AUC value (0.8). ***Conclusions.*** Male sex is more substantial risk factor in cases of advanced thyroid malignancies and low morphological tumor differentiation. It is more important than initial extrathyroidal T_{3b} tumor extension, regional metastasis, and advanced age. The male sex holds a critical position among other factors in predicting treatment efficacy for thyroid malignancies.

Keywords: thyroid malignancies; risk factors; male sex factor; 5-year survival rate; mathematical model; treatment prognosis

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

UDC 616.36-003.826-06:616.149-008.341.1+616.13-018.74 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1788

A.A. Antoniv, L.V. Kanovska, N.A. Antoniv, L.V. Mikulets, Yu.M. Yarynych
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Portal hypertension in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanisms of endothelial dysfunction, sinusoidal remodeling, and emerging therapeutic targets (review)

Abstract. ***Background.*** *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is one of the most prevalent chronic liver disorders worldwide and a systemic metabolic condition associated with cardiovascular, renal, and endocrine complications. Portal hypertension has traditionally been regarded as a consequence of advanced cirrhosis; however, accumulating evidence indicates that increased intrahepatic vascular resistance may develop at early stages of this disease, prior to the establishment of advanced fibrosis, warranting a comprehensive synthesis of the underlying mechanisms. The purpose of the article was to summarize and analyze current scientific evidence regarding the mechanisms underlying the development of portal hypertension in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, with particular emphasis on metabolic dysregulation, endothelial dysfunction, intrahepatic microcirculatory disturbances, and fibrogenesis, and to evaluate modern diagnostic approaches and emerging therapeutic strategies targeting endothelial function and intrahepatic hemodynamics.* ***Materials and methods.*** *A narrative literature review was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar databases, covering the period from 2005 to 2025 and including systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled and experimental studies, and clinical practice guidelines.* ***Results.*** *Dysfunction of liver sinusoidal endothelial cells, manifested by loss of fenestrations and sinusoidal capillarization, together with imbalance of vasoactive mediators — reduced nitric oxide bioavailability and increased endothelin-1 activity — and activation of hepatic stellate cells, constitutes a functional component of intrahepatic vascular resistance that may precede advanced fibrosis. Clinically significant portal hypertension, defined as a hepatic venous pressure gradient of 10 mmHg or more, is present in 61.5 % of patients with compensated advanced chronic liver disease related to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, while the hemodynamic profile of nonalcoholic steatohepatitis differs from that of viral- or alcohol-related liver disease, particularly among patients with obesity.* ***Conclusions.*** *Portal hypertension in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease results from the interaction of functional (vascular tone) and structural (fibrosis) components of vascular resistance, accounting for the variability in clinical course. Understanding these mechanisms provides a basis for developing noninvasive diagnostic criteria and targeted therapeutic strategies aimed at restoring endothelial function at early, potentially reversible stages of the disease.*

Keywords: *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; portal hypertension; liver sinusoidal endothelial cells; endothelial dysfunction; liver fibrosis; hepatic microcirculation*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Антонів Альона Андріївна, доктор медичних наук, професор, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: antonivalona@ukr.net
For correspondence: Alona Antoniv, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net
Full list of authors information is available at the end of the article.

Introduction

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has emerged as one of the most prevalent chronic liver disorders worldwide and represents a major global health challenge. Recent epidemiological estimates indicate that MASLD affects approximately 30–35 % of the general adult population, with prevalence exceeding 60 % among individuals with obesity or type 2 diabetes mellitus [1, 2]. The rising incidence of MASLD parallels the global epidemic of metabolic syndrome, obesity, and insulin resistance, underscoring the close pathophysiological relationship between systemic metabolic disturbances and chronic liver disease [3].

In 2023, an international expert consensus introduced the updated nomenclature MASLD to replace the previous term nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), emphasizing the central role of metabolic dysfunction in disease pathogenesis and reflecting the systemic nature of the condition [4, 5]. MASLD is now recognized not only as a hepatic disorder but also as a multisystem metabolic disease associated with increased risk of cardiovascular complications, chronic kidney disease, and endocrine abnormalities. Its pathogenesis involves multiple interconnected mechanisms, including hepatocellular lipid accumulation, insulin resistance, oxidative stress, chronic low-grade inflammation, and dysregulation of the gut-liver axis, which collectively drive hepatocellular injury, hepatic stellate cell activation, and progressive fibrosis [6, 7].

Portal hypertension is among the most clinically significant complications of chronic liver disease [8, 9]. Traditionally regarded as a consequence of advanced cirrhosis, accumulating evidence indicates that increased intrahepatic vascular resistance can develop even at early stages of MASLD, prior to the establishment of advanced fibrosis [10, 11]. These hemodynamic alterations reflect a combination of structural changes — fibrosis and sinusoidal capillarization — and functional mechanisms, including endothelial dysfunction and imbalance of vasoactive mediators [12, 13].

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) regulate hepatic microcirculation and serve as the interface between circulating blood and hepatic parenchyma, maintaining sinusoidal permeability, nitric oxide production, and hepatic stellate cell quiescence under physiological conditions [14, 15]. Metabolic stress and inflammatory signaling disrupt these regulatory functions, leading to endothelial dysfunction, increased sinusoidal tone, and progressive fibrogenesis [16, 17]. Despite growing recognition of these mechanisms, the precise molecular sequence linking metabolic dysregulation, endothelial impairment, and early hemodynamic disturbance in MASLD remains incompletely defined, and current clinical guidelines provide limited guidance on noninvasive detection of pre-cirrhotic portal hypertension in this population [18, 19]. Clarifying these mechanisms is essential for developing effective diagnostic and therapeutic strategies, particularly noninvasive assessment tools and pharmacological approaches targeting endothelial dysfunction and fibrogenic pathways, which may enable earlier intervention and more personalized management of patients with MASLD [20, 21].

The purpose of the review was to summarize and analyze current scientific evidence regarding the mechanisms underlying the development of portal hypertension in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), with particular emphasis on the role of metabolic dysregulation, endothelial dysfunction, intrahepatic microcirculatory disturbances, and fibrogenesis. The article also purposed to evaluate modern diagnostic approaches and emerging therapeutic strategies targeting endothelial function and intrahepatic hemodynamics in patients with MASLD.

Results

The development of portal hypertension in chronic liver diseases is driven by a progressive increase in intrahepatic vascular resistance resulting from the interaction of inflammatory, endothelial, and structural mechanisms [10, 22]. In metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), metabolic dysregulation acts as an important upstream trigger that initiates and sustains these pathological changes [23]. Importantly, alterations in intrahepatic hemodynamics may become clinically relevant before the development of overt cirrhosis. In a European multicentre cohort of patients with MASLD-related compensated advanced chronic liver disease, clinically significant portal hypertension (CSPH; hepatic venous pressure gradient (HVPG) ≥ 10 mmHg) was documented in 61.5 % of patients, while increasing HVPG was independently associated with a higher risk of hepatic decompensation and liver-related mortality [24, 25]. At the same time, portal hypertension appears to be less prevalent in NASH-related compensated advanced chronic liver disease than in viral or alcohol-related liver disease; its prevalence was reported at 60.9 % overall and 53.3 % among patients with obesity [23]. These findings suggest that the relationship between fibrosis severity and portal pressure in MASLD may differ from that observed in other chronic liver diseases and may reflect specific metabolic and microvascular mechanisms.

Inflammatory activation represents one of the earliest components of this pathogenic cascade. Hepatocellular lipid overload and lipotoxicity promote cellular stress, macrophage activation, and release of pro-inflammatory cytokines, thereby creating a persistent low-grade inflammatory environment [26, 27]. Alterations of the gut-liver axis may further amplify this response through increased intestinal permeability, bacterial product translocation, and endotoxin-mediated activation of hepatic immune and endothelial cells [8]. The resulting inflammatory microenvironment directly affects the sinusoidal endothelium. Experimental studies have demonstrated that lipotoxic and inflammatory stimuli may activate endothelial Notch signaling and suppress endothelial nitric oxide synthase (eNOS), thereby reducing nitric oxide bioavailability and impairing the differentiated LSEC phenotype [28, 29]. Consequently, inflammation and endothelial dysfunction should not be regarded as independent parallel processes; rather, inflammatory signaling appears to provide an important molecular bridge between metabolic injury and subsequent sinusoidal vascular dysfunction.

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) occupy a central position in this process because they are responsible for maintaining the unique low-resistance characteristics of

the hepatic microcirculation. Under physiological conditions, LSECs regulate sinusoidal tone through nitric oxide-dependent mechanisms and contribute to maintenance of hepatic stellate cells in a quiescent state [30, 31]. With persistent metabolic and inflammatory injury, these cells progressively lose their specialized phenotype and undergo sinusoidal capillarization. This process is characterized by loss of fenestrations, development of a subendothelial basement membrane, and acquisition of features resembling continuous vascular endothelium [32, 33]. Structural capillarization, however, should be distinguished from the functional impairment of LSEC-mediated vasodilation, even though both processes are closely interconnected. Experimental evidence indicates that endothelial dysfunction may occur early in steatotic liver injury and may precede extensive fibrosis [34, 35]. Nevertheless, the temporal sequence of LSEC capillarization in human MASLD remains insufficiently established because much of the mechanistic evidence continues to originate from animal models rather than longitudinal human studies.

Alongside structural endothelial alterations, substantial changes in vasoactive signaling develop within the hepatic microcirculation. Reduced eNOS activity and decreased nitric oxide bioavailability favor sinusoidal vasoconstriction, whereas increased activity of vasoconstrictive mediators, including endothelin-1, further increases intrahepatic vascular tone [10, 16]. This dynamic component of vascular resistance is potentially reversible and therefore differs fundamentally from the fixed structural resistance generated by fibrosis and extracellular matrix accumulation. The distinction has important therapeutic implications. Experimental restoration of the eNOS-soluble guanylate cyclase pathway has been shown to improve endothelial phenotype and attenuate fibrogenic responses, supporting the concept that endothelial dysfunction may represent a potentially modifiable stage of disease [34, 35]. Simultaneously, reduced LSEC-derived nitric oxide and impaired angiocrine signaling remove an important inhibitory influence on hepatic stellate cells, facilitating their transition toward a contractile and extracellular-matrix-producing phenotype [12, 19].

Activated hepatic stellate cells subsequently contribute to portal hypertension through two complementary mechanisms. First, their contractile properties further increase sinusoidal resistance; second, their production of collagen and other extracellular matrix components promotes progressive structural remodeling of the hepatic parenchyma [6, 19]. Neurohumoral mechanisms may reinforce this process. Activation of the renin-angiotensin system and other vasoactive pathways can enhance intrahepatic vasoconstriction while simultaneously stimulating stellate cell activation and fibrogenesis [10, 14]. Thus, functional vascular abnormalities and fibrotic remodeling become mutually reinforcing rather than independent events.

Changes in LSEC angiocrine signaling provide an additional link between endothelial dysfunction and progression of structural liver damage. Experimental activation of endothelial Notch signaling has been associated with suppression of hepatocyte-supporting angiocrine factors, including Wnt2a, Wnt9b, and hepatocyte growth factor [35]. These alterations may impair hepatocyte regeneration while simultaneously favoring a profibrogenic microenvironment. As fibrosis progresses, collagen deposition, extracellular matrix accumulation, and eventually regenerative nodule formation distort the normal sinusoidal architecture and increasingly impede intrahepatic blood flow [6, 13]. At this stage, the contribution of fixed structural resistance becomes progressively greater, although functional vasoconstriction may remain superimposed on the structural component.

Taken together, the available evidence supports a model in which portal hypertension in MASLD develops through the interaction of metabolic injury, inflammation, endothelial dysfunction, altered sinusoidal vascular tone, hepatic stellate cell activation, and progressive structural remodeling. Importantly, functional vasoconstrictive abnormalities and structural changes such as sinusoidal capillarization and fibrogenesis appear to overlap temporally rather than develop according to a rigid sequential pathway [16, 34]. This may partly explain why portal pressure in MASLD does not always correlate linearly with the degree of fibrosis and why the hemodynamic phenotype may differ from that observed in viral or alcohol-related liver disease [23, 33].

However, several limitations of the available evidence should be considered. Much of the detailed mechanistic information concerning Notch-eNOS signaling, angiocrine dysfunction, and early sinusoidal capillarization originates from experimental models, including dietary and genetically modified mouse models [34, 35]. In humans, standardized histological and hemodynamic criteria for defining early or precirrhotic portal hypertension in MASLD remain insufficiently established. Furthermore, the major clinical studies using HVPG predominantly include patients with compensated advanced chronic liver disease rather than individuals with early-stage MASLD [23, 33]. Consequently, direct extrapolation of experimental mechanisms to the earliest stages of human disease should be made cautiously, and prospective studies combining metabolic, histological, endothelial, and hemodynamic assessment are still required.

The findings synthesized in this review support a broader interpretation of portal hypertension in MASLD than the traditional fibrosis-centered model. Rather than representing exclusively a late consequence of cirrhotic architectural distortion, increased portal pressure appears to reflect the interaction of dynamic vascular abnormalities with progressive structural remodeling. This concept is clinically relevant because the functional component of intrahepatic resistance may remain at least partially reversible, whereas fibrosis, sinusoidal capillarization, and advanced architectural distortion increasingly contribute to fixed resistance. The prognostic importance of this distinction is supported by Paternostro et al., who evaluated 340 patients with MASLD-related compensated advanced chronic liver disease and demonstrated CSPH in 61.5 % of cases [33]. More importantly, the presence of CSPH was associated with markedly different clinical trajectories: the cumulative incidence of hepatic decompensation reached 10.0 % at 2 years and 30.7 % at 5 years in patients with CSPH, compared with 2.4 and 9.4 %, respectively, in those without CSPH [33]. Five-year liver-related mortality was similarly substantially higher in patients with CSPH (21.4 %) than in those without CSPH (0.8 %). These obser-

vations indicate that hemodynamic impairment should be regarded not merely as an epiphenomenon of fibrosis but as an independent determinant of clinical outcome.

At the same time, the relationship between fibrosis and portal pressure in MASLD appears to differ from that observed in other etiologies of chronic liver disease. Pons et al. evaluated 836 patients with compensated advanced chronic liver disease and found portal hypertension in more than 90 % of patients with viral or alcohol-related disease, whereas its prevalence was only 60.9 % in patients with NASH and further decreased to 53.3 % in those with obesity [23]. The persistence of these differences across liver stiffness strata suggests that equivalent degrees of liver stiffness do not necessarily correspond to equivalent portal hemodynamic impairment in MASLD. One possible explanation is that steatosis, hepatocyte ballooning, sinusoidal compression, endothelial dysfunction, and altered vascular tone contribute to intrahepatic resistance in proportions that vary during disease progression [13, 16]. Thus, the MASLD phenotype cannot be fully explained by a simple linear sequence in which increasing fibrosis invariably produces a proportional increase in portal pressure.

The central role attributed to LSECs in this model is supported by extensive experimental evidence, although its clinical translation requires caution. Physiologically, LSECs maintain a low-resistance sinusoidal environment through fenestration, nitric oxide production, and paracrine regulation of hepatic stellate cells [11, 16, 17]. Experimental studies by Fang et al. demonstrated that activation of endothelial Notch signaling in NASH suppresses eNOS transcription, accelerates LSEC maladaptation, and aggravates steatosis, inflammation, and fibrosis [34]. Importantly, inhibition of endothelial Notch signaling improved the experimental NASH phenotype, providing evidence that endothelial dysfunction may be an active driver rather than merely a secondary consequence of hepatic injury. Duan et al. similarly showed that endothelial Notch activation reduced LSEC fenestration, promoted basement membrane formation, impaired eNOS-soluble guanylate cyclase signaling, and enhanced fibrosis [35]. These observations provide a biologically plausible explanation for the emergence of functional vascular resistance before advanced structural remodeling becomes dominant.

Nevertheless, the experimental origin of much of this evidence remains a major limitation. The Notch-eNOS pathway, sinusoidal capillarization, and changes in angiocrine signaling have been characterized largely in genetically modified animals and dietary models of steatohepatitis [34, 35]. Such models reproduce selected components of human MASLD but cannot fully reproduce its metabolic heterogeneity, duration, associated cardiovascular-kidney-metabolic abnormalities, or the effects of obesity and type 2 diabetes over decades. Consequently, the concept of "early portal hypertension" in MASLD is mechanistically convincing but remains less clearly defined clinically. Available human HVPG studies predominantly involve patients who have already reached compensated advanced chronic liver disease [23, 33], leaving an important evidence gap regarding the true prevalence and prognostic significance of portal pressure elevation in F1-F2 fibrosis.

This uncertainty is particularly relevant for noninvasive diagnosis. Baveno VII proposes that an LSM ≤ 15 kPa combined with a platelet count ≥ 150 × 10^9/L can be used to rule out CSPH in patients with compensated advanced chronic liver disease, whereas an LSM ≥ 25 kPa can rule in CSPH in selected etiologies [15]. However, MASLD — particularly in patients with obesity — represents an important exception to straightforward application of these thresholds. In the cohort reported by Pons et al., LSM ≥ 25 kPa performed adequately for ruling in CSPH in non-obese patients with NASH but achieved a positive predictive value of only 62.8 % in obese patients with NASH [23]. This finding is clinically important because obesity is not an uncommon modifier in MASLD but one of its dominant phenotypic characteristics. Accordingly, Baveno VII recognizes the potential role of the ANTICIPATE-NASH model, which integrates liver stiffness, platelet count, and body mass index, although further validation remains necessary [15]. Therefore, the main diagnostic problem is not the complete absence of noninvasive criteria but rather their reduced reliability and need for phenotype-specific interpretation in MASLD.

Distinguishing functional from structural resistance may also have therapeutic implications. Reduced nitric oxide bioavailability and excessive vasoconstrictor activity are theoretically more rapidly modifiable than collagen deposition or advanced architectural remodeling. In experimental models, restoration of eNOS-soluble guanylate cyclase signaling partially reversed endothelial dedifferentiation and attenuated profibrogenic changes [35], while modulation of endothelial Notch signaling improved steatosis, inflammation, and fibrosis [34]. These observations identify LSECs as a potential therapeutic target but should not yet be interpreted as evidence for routine endothelial-directed pharmacotherapy in humans. The currently available evidence for Notch inhibition or direct pharmacological manipulation of the eNOS-sGC pathway remains predominantly preclinical.

The clinical development of MASLD therapy provides an additional perspective on this distinction. In the phase 2 trial by Newsome et al., semaglutide at a dose of 0.4 mg daily achieved resolution of NASH without worsening of fibrosis in 59 % of patients compared with 17 % receiving placebo [30]. However, improvement in fibrosis by at least one stage was not significantly different between treatment groups, illustrating that metabolic and inflammatory improvement does not necessarily translate immediately into structural regression. In contrast, the phase 3 MAESTRO-NASH trial demonstrated both disease-activity and fibrosis benefits with resmetirom: NASH resolution without worsening of fibrosis occurred in 25.9 and 29.9 % of patients receiving 80 and 100 mg, respectively, compared with 9.7 % with placebo, while ≥ 1-stage fibrosis improvement without worsening of NASH occurred in 24.2 and 25.9 versus 14.2 % with placebo [31]. Importantly, neither of these trials was designed to establish reversal of portal hypertension through direct serial HVPG assessment. Therefore, histological improvement should not automatically be interpreted as equivalent to normalization of intrahepatic hemodynamics.

This distinction may explain why a single-pathway therapeutic strategy is unlikely to fully address portal hypertension in MASLD. Metabolic dysfunction, inflammatory signaling,

endothelial impairment, hepatic stellate cell activation, extracellular matrix deposition, and systemic cardiometabolic disease coexist and interact throughout disease progression [2, 3, 5, 9]. A patient whose intrahepatic resistance is predominantly driven by endothelial dysfunction and abnormal vascular tone may theoretically respond differently from one in whom advanced bridging fibrosis and architectural remodeling are dominant. Consequently, future therapeutic strategies may need to combine metabolic correction, anti-inflammatory activity, endothelial protection, and antifibrotic effects rather than targeting each process independently.

The concept of a metabolic-sinusoidal-hemodynamic axis may therefore provide a useful framework for interpreting portal hypertension in MASLD. Metabolic overload and lipotoxicity initiate inflammatory and endothelial responses; altered LSEC phenotype decreases nitric oxide-dependent vasodilation and modifies angiocrine signaling; activated hepatic stellate cells simultaneously increase sinusoidal contractility and extracellular matrix production; and progressive fibrosis ultimately consolidates the structural component of intrahepatic resistance [6, 12, 16, 19, 34, 35]. Importantly, these events should not be interpreted as a strictly linear sequence. Functional vasoconstriction, capillarization, inflammation, and fibrogenesis overlap temporally and may reinforce one another, creating a dynamic pathogenic network rather than a unidirectional cascade.

Several limitations of the available literature should temper this interpretation. First, mechanistic studies are heterogeneous in experimental design and frequently rely on dietary or genetically modified animal models that incompletely reproduce human MASLD [34, 35]. Second, studies evaluating HVPG in MASLD remain concentrated in patients with advanced disease, limiting conclusions regarding precirrhotic portal hypertension [23, 33]. Third, obesity modifies the performance of liver stiffness-based diagnostic algorithms, complicating direct application of criteria derived from other etiologies [15, 23]. Finally, although contemporary pharmacological trials demonstrate increasingly convincing effects on steatohepatitis and fibrosis [30, 31], portal pressure has rarely been incorporated as a primary mechanistic endpoint. Future prospective studies should therefore combine histological assessment, metabolic phenotyping, endothelial biomarkers, liver and spleen stiffness, and direct or validated surrogate measures of portal pressure. Such an integrated approach may allow identification of clinically distinct MASLD phenotypes in which functional or structural vascular resistance predominates and could provide the basis for more individualized prevention and treatment of portal hypertension.

Conclusions

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is a multifactorial condition in which metabolic disturbances initiate a cascade of inflammatory, endothelial, and fibrotic processes that ultimately drive progressive remodeling of hepatic microcirculation and a sustained increase in intrahepatic vascular resistance.

Dysfunction of liver sinusoidal endothelial cells (LSECs), manifested by loss of fenestrations and sinusoidal capillarization, together with activation of hepatic stellate cells, represents the central link between metabolic abnormalities and hemodynamic alterations. Imbalance of vasoactive mediators and activation of the renin-angiotensin system further sustain persistent sinusoidal constriction even before advanced fibrosis develops.

Structural remodeling of liver tissue — collagen deposition, fibrosis, and formation of regenerative nodules — aggravates hemodynamic disturbances and determines the progression of portal hypertension at later stages of MASLD. The interplay between the functional (vascular tone) and structural (fibrosis) components of vascular resistance accounts for the variability in clinical course and carries direct implications for therapeutic decision-making.

Nevertheless, most available evidence on early portal hypertension in MASLD derives from experimental models and limited clinical studies, and validated noninvasive diagnostic criteria for clinically significant portal hypertension specific to this etiology are still lacking. This underscores the need for prospective clinical studies to confirm mechanistic findings and to develop targeted diagnostic and therapeutic approaches aimed at restoring endothelial function and halting fibrogenesis at early, potentially reversible stages of the disease.

References

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.

2. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. N Engl J Med. 2025;393(7):683-698. doi: 10.1056/NEJMra2412865.

3. Tilg H, Petta S, Stefan N, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults: a review. JAMA. 2026;335(2):163-174. doi: 10.1001/jama.2025.19615.

4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023;79(6):1542-1556. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.

5. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut. 2024;73(4):691-702. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330595.

6. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med. 2018;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.

7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65(8):1038-1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.

8. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. J Hepatol. 2020;72(3):558-577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.

9. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Lazarus JV, et al. Global consensus recommendations for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis. Gastroenterology. 2025;169(5):1017-1032.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.044.

10. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Rep. 2021;3(4):100316. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.

11. Poisson J, Lemoinne S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases. J Hepatol. 2017;66(1):212-227. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.

12. Trebicka J, Gu W, de Ledinghen V, et al. Rebalancing the sinusoid: liver sinusoidal endothelial cell dysfunction and treatment targets. Semin Liver Dis. 2020;40(3):233-244. doi: 10.1055/s-0040-1708812.

13. Madir A, Grgurevic I, Tsochatzis EA, Pinzani M. Portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease: current knowledge and challenges. World J Gastroenterol. 2024;30(4):290-307. doi: 10.3748/wjg.v30.i4.290.

14. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Intern Med J. 2015;45(1):16-26. doi: 10.1111/imj.12590.

15. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.

16. Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2019;70(6):1278-1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.

17. McConnell MJ, Kostallari E, Ibrahim SH, Iwakiri Y. The evolving role of liver sinusoidal endothelial cells in liver health and disease. Hepatology. 2023;78(2):649-669. doi: 10.1097/HEP.0000000000000207.

18. Velliou RI, Legaki AI, Nikolakopoulou P, Vlachogiannis NI, Chatzigeorgiou A. Liver endothelial cells in NAFLD and transition to NASH and HCC. Cell Mol Life Sci. 2023;80(10):303. doi: 10.1007/s00018-023-04966-5.

19. Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. J Hepatol. 2016;65(3):608-617. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.018.

20. Minciuna I, Taru MG, Procopet B, Stefanescu H. The interplay between liver sinusoidal endothelial cells, platelets, and neutrophil extracellular traps in the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. J Clin Med. 2024;13(5):1406. doi: 10.3390/jcm13051406.

21. Semmler G, Lens S, Meyer EL, et al. Non-invasive tests for clinically significant portal hypertension after HCV cure. J Hepatol. 2022;77(6):1573-1585. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.025.

22. 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.

23. Pons M, Augustin S, Scheiner B, et al. Noninvasive diagnosis of portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2021;116(4):723-732. doi: 10.14309/ajg.0000000000000994.

24. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

25. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(11):903-913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.

26. Arroyave-Ospina JC, Wu Z, Geng Y, Moshage H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy. Antioxidants (Basel). 2021;10(2):174. doi: 10.3390/antiox10020174.

27. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World J Gastroenterol. 2014;20(25):8082-8091. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.

28. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Free Radic Biol Med. 2020;152:116-141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.

29. Cai J, Zhang XJ, Li H. Role of innate immune signaling in non-alcoholic fatty liver disease. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(10):712-722. doi: 10.1016/j.tem.2018.08.003.

30. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.

31. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024;390(6):497-509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.

32. Ndumele CE, Rodriguez F, Dixon DL, et al. 2026 AHA/ACC/ADA/ASN guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026 Jun 9;87(22S):e1889-e2007. doi: 10.1016/j.jacc.2026.03.056.

33. Paternostro R, Kwanten WJ, Hofer BS, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Risk of Hepatic Decompensation and Liver-Related Mortality in Patients With MASLD. J Hepatol. 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.05.032.

34. Fang ZQ, Ruan B, Liu JJ, et al. Notch-Triggered Maladaptation of Liver Sinusoidal Endothelium Aggravates Nonalcoholic Steatohepatitis Through Endothelial Nitric Oxide Synthase. Hepatology. 2022;76(3):742-758. doi: 10.1002/hep.32332.

35. Duan JL, Ruan B, Yan XC, et al. Endothelial Notch Activation Reshapes the Angiocrine of Sinusoidal Endothelia to Aggravate Liver Fibrosis and Blunt Regeneration in Mice. Hepatology. 2018;68(2):677-690. doi: 10.1002/hep.29866.

Received 18.05.2026
Revised 11.08.2026
Accepted 01.09.2026

Information about authors

Alona Antoniv, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-2399-512X

Liudmyla Kanovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kanevskaya.lyudmila@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-5495-7997

Nikita Antoniv, Student, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net; phone: +380 (50) 132-31-12; https://orcid.org/0009-0004-2661-231X

Liudmyla Mikulets, PhD in Medicine, Assistant, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: mikulets.ludmyla@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-1729-4151

Yuliia Yarynych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: yulia_yarynych@bsmu.edu.ua; phone: +380 (99) 036-92-05; https://orcid.org/0000-0002-9599-038X

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.

Антонів А.А., Каньовська Л.В., Антонів Н.А., Мікулець Л.В., Яринич Ю.М.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Портальна гіпертензія при метаболічно асоційованій стеатозній хворобі печінки: механізми ендотеліальної дисфункції, синусоїдального ремоделювання та перспективні терапевтичні мішені (огляд літератури)

Резюме. ***Актуальність.*** Метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки є одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки у світі та системним метаболічним розладом, асоційованим із серцево-судинними, нирковими й ендокринними ускладненнями. Портальна гіпертензія традиційно розглядається як наслідок вираженого цирозу, однак сучасні дані свідчать про те, що підвищення внутрішньопечінкового судинного опору може розвиватися вже на ранніх стадіях захворювання, до формування прогресуючого фіброзу, що зумовлює необхідність синтезу відповідних патогенетичних механізмів. ***Мета:*** узагальнити та проаналізувати сучасні наукові дані щодо механізмів розвитку портальної гіпертензії при метаболічно асоційованій стеатозній хворобі печінки з акцентом на роль метаболічної дисрегуляції, ендотеліальної дисфункції, порушень внутрішньопечінкової мікроциркуляції і фіброгенезу, а також оцінити сучасні діагностичні підходи й перспективні терапевтичні стратегії, спрямовані на відновлення ендотеліальної функції та внутрішньопечінкової гемодинаміки. ***Матеріали та методи.*** Проведено наративний огляд літератури з використанням баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та Google Scholar за період 2005–2025 років із включенням систематичних оглядів, метааналізів, рандомізованих контрольованих і експериментальних досліджень, а також клінічних настанов. ***Результати.*** Показано, що дисфункція синусоїдальних ендотеліальних клітин печінки, яка проявляється втратою фенестрацій і капіляризацією синусоїдів, у поєднанні з дисбалансом вазоактивних медіаторів — зниженням біодоступності оксиду й підвищенням активності ендотеліну-1, а також активацією зірчастих клітин печінки, формує функціональний компонент внутрішньопечінкового судинного опору, що може передувати вираженому фіброзу. Клінічно значуща портальна гіпертензія, визначена за градієнтом печінкового венозного тиску 10 мм рт.ст. і більше, виявляється у 61,5 % пацієнтів із компенсованою прогресуючою хронічною хворобою печінки на тлі метаболічно асоційованої стеатозної хвороби печінки, при цьому гемодинамічний профіль неалкогольного стеатогепатиту відрізняється від такого при вірусних чи алкогольних ураженнях печінки, особливо в пацієнтів з ожирінням. ***Висновки.*** Портальна гіпертензія при метаболічно асоційованій стеатозній хворобі печінки є результатом взаємодії функціонального (судинний тонус) та структурного (фіброз) компонентів судинного опору, що зумовлює варіабельність клінічного перебігу. Розуміння цих механізмів є основою для розробки неінвазивних діагностичних критеріїв і терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення ендотеліальної функції на ранніх, потенційно оборотних стадіях захворювання.

Ключові слова: метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки; портальна гіпертензія; синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки; ендотеліальна дисфункція; фіброз печінки; печінкова мікроциркуляція

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1789

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

Вплив дистресу гібридної війни на психічний і фізичний стан пацієнтів з метаболічним синдромом і посттравматичним стресовим розладом (огляд літератури і власні спостереження)

Резюме. ***Актуальність.*** *Воєнні дії, що тривають, спричинили різке зростання числа психоемоційних порушень, розвиток дистресу та складових метаболічного синдрому (МС), які спостерігаються при посттравматичному стресовому розладі (ПТСР). Хронодеструкція, тривога і депресія, а також розлади харчування є частиною патогенезу МС і ПТСР. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів.* ***Мета:*** *визначити особливості впливу дистресу гібридної війни на психічний і фізичний стан пацієнтів з МС.* ***Матеріали та методи.*** *Здійснено одноцентрове крос-секційне дослідження, у якому після проведення скринінгу взяли участь 80 військовослужбовців — чоловіків віком 23–57 років. Учасники були розподілені на чотири рівнозначні групи по 20 осіб. 1-ша група — з ПТСР і МС, 2-га — з ПТСР без МС, 3-тя — з МС без діагностованого ПТСР; 4-та — без жодного із цих станів (контроль). Для всебічної оцінки психоемоційного стану використовували опитувальники: скорочену 7-пунктову версію адаптованого опитувальника для скринінгу ПТСР (Abbreviated PTSD Checklist, PCL-7); військовий варіант Міссісіпської шкали ПТСР (Mississippi Scale for Combat-Related PTSD, M-PTSD-C); опитувальник для первинного скринінгу генералізованого тривожного розладу (The Generalized Anxiety Disorder Assessment, GAD-7); опитувальник стану здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) і Піттсбурзький індекс якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Для перевірки нормальності розподілу кількісних змінних застосовували критерій Шапіро — Уїлка; для порівняння 4 незалежних груп — тест Краскела — Уолліса. При виявленні значущих міжгрупових відмінностей проводили множинні попарні порівняння за допомогою індексу Данна з поправкою Голма. Категоріальні змінні подані як абсолютна кількість і відсоток. Для їх порівняння використовували тест χ^2 Пірсона; силу асоціації оцінювали за допомогою коефіцієнта V Крамера. Кореляції між психометричними показниками визначали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ).* ***Результати.*** *Військовослужбовці з ПТСР характеризуються більш вираженими, статистично значущими психоемоційними порушеннями порівняно з особами без цього розладу. Найбільш несприятливі психометричні профілі спостерігаються в пацієнтів з поєднанням ПТСР і МС, що проявляється найвищими показниками за шкалами PCL-7, M-PTSD-C, GAD-7, PHQ-9 і PSQI ($P < 0,001$). Встановлено, що існують тісні кореляції між посттравматичною симптоматикою, тривогою, депресією та якістю сну. Найсильніші кореляційні зв'язки виявлені між M-PTSD-C і PCL-7 ($\rho = 0,822$), а також між GAD-7 і PHQ-9 ($\rho = 0,782$), що підтверджує взаємопов'язаний характер психоемоційних розладів у військовослужбовців із ПТСР.* ***Висновки.*** *МС пов'язаний з додатковим погіршенням психоемоційного стану і якістю сну у військовослужбовців з ПТСР. Однак саме ПТСР є основним чинником формування тривожних розладів, депресії та проблем зі сном. Порушення якості сну є одним із ключових компонентів клінічної картини ПТСР. Отримані дані підкреслюють необхідність комплексного підходу до оцінки військовослужбовців з ПТСР з використанням валідованих психометричних інструментів, обов'язкового скринінгу для виявлення тривожних і депресивних розладів, оцінки якості сну та своєчасного виявлення компонентів МС.*

Ключові слова: *військовослужбовці; метаболічний синдром; посттравматичний стресовий розлад; ПТСР; дистрес; опитувальники; когнітивні розлади; якість сну; ожиріння; цукровий діабет*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Сегін Володимир Богданович, аспірант, кафедра ендокринології, ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: volodymyr.segin@gmail.com
For correspondence: Volodymyr Sehin, PhD-student, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: volodymyr.segin@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Сучасний світ характеризується значною кількістю стресогенних факторів, серед яких особливе місце посідають війни, природні катастрофи, економічні кризи та інші надзвичайні події [1]. Тривалий вплив психоемоційного навантаження негативно позначається не лише на психічному, але й на фізичному здоров'ї людини. Одними з найбільш поширених наслідків хронічного стресу є дистрес, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і метаболічний синдром (МС) [2–4]. Наукові дослідження останніх років свідчать про існування тісного взаємозв'язку між цими станами, що обумовлено спільними нейроендокринними, імунними та метаболічними механізмами [4, 5].

У науковому дискурсі чільна увага приділяється аналізу уроків і досвіду протидії російській гібридній війні проти України та країн Заходу [6, 7]. Гібридна війна — це інноваційна геополітична стратегія, яка поєднує звичайні воєнні дії, кібератаки, економічний тиск і масовану дезінформацію. У ній держава-агресор приховує свою причетність, роблячи головний акцент на підрив суспільства зсередини, а не лише на пряме фізичне знищення [8, 9].

Війна, ініційована Росією проти України, завдає значних збитків, що включають руйнування інфраструктури, жертви серед цивільного населення, примусове внутрішнє і зовнішнє переміщення, депортації, тривалі психологічні травми й окупацію [10]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожен четвертий українець може зіткнутися з психічними розладами, такими як ПТСР, депресія, залежність від психоактивних речовин або соматичні проблеми, спричинені війною [11]. Прогнозується, що 1–2 млн українців матимуть психічні розлади середньої тяжкості й потребуватимуть спеціалізованої допомоги; 2–3 млн осіб будуть відчувати легкі психічні розлади, які вимагатимуть психологічної підтримки низької інтенсивності; 18 млн опиняться в зоні ризику й потребуватимуть основних навичок самодопомоги, консультацій через гарячі лінії та підтримки від громад [12].

Пандемія COVID-19, російська воєнна агресія зумовили і надалі зумовлюють збільшення рівня захворюваності на МС і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу серед населення України. Воєнні дії, що тривають, спричинили різке зростання числа психоемоційних порушень, зокрема й серед цивільного населення, розвиток дистресу і складових МС, які спостерігаються при ПТСР [13, 14].

Хронодеструкція, тривога і депресія є частиною патогенезу інсулінорезистентності (ІР), МС і ЦД 2-го типу [15]. Дефіцит сну в поєднанні зі зміною циркадних ритмів взаємно пов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої і збільшенням вмісту постпрандіальної глюкози. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів [16, 17]. Останнім часом значна увага приділяється дослідженню взаємозв'язків між метаболічними порушеннями та психічними розладами, зокрема ПТСР [18, 19]. Повідомляється, що МС і його складові частіше зустрічаються в пацієнтів з ПТСР, зокрема МС діагностується майже вдвічі частіше в осіб з ПТСР [20]. Крім того, учасники бойових дій більше схильні до розвитку ожиріння, МС і ПТСР [16], що підкреслює актуальність медичної концепції двох сердець. Це особливо важливо у зв'язку зі зростанням смертності серед пацієнтів з поєднанням ПТСР і МС [21], що потребує посиленої уваги до високої частоти цих коморбідних станів.

Загальновизнано, що травми та стрес є основними факторами, які впливають на результати психічного здоров'я. Травма зазвичай належить до подій, які включають реальну смерть або загрозу смерті, серйозні травми або сексуальне насильство [22]. Натомість фактори стресу є ширшими і можуть включати будь-які життєві події чи поточні обставини, які перешкоджають здатності людини впоратися [23]. У той час як травма часто є раптовою та екстремальною, стресори можуть бути непомітними та хронічними; обидва можуть значно вплинути на психологічне благополуччя. Гостра травма частіше пов'язана з інтенсивними негайними реакціями, такими як ПТСР, тоді як хронічний стрес пов'язаний з повільнішими кумулятивними ефектами, які можуть призвести до депресії, тривоги й вигорання [24]. Проте дослідники все більше розглядають травму та стрес як спектр, а не як окремі категорії [25]. Багато людей відчувають обидва типи негараздів, і комбінований тягар часто асоціюється з гіршими результатами та більшим функціональним порушенням [26]. За оцінками, понад 70 % людей у всьому світі пережили принаймні одну травматичну подію протягом свого життя [27]. У деяких групах, таких як біженці, особи, які пережили міжособистісне насильство, або люди, які живуть у районах збройних конфліктів, ці цифри навіть вищі [28]. З точки зору громадського здоров'я наслідки травм і стресу для психічного здоров'я стають усе більш тривожними [25, 29].

Негативний вплив дистресу на емоційне та фізичне здоров'я все частіше визнається серйозною загрозою громадському здоров'ю [30]. Зокрема, професійний стрес є одним з головних джерел хронічного стресу в усьому світі, і його масштаби невпинно зростають протягом останніх десятиліть [31]. Підвищений рівень дистресу асоціюється з більшим ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як інфаркт міокарда чи гіпертонія, а також метаболічних розладів, зокрема ожиріння і МС. До цього додаються розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, тривожність, депресія та інші психічні й фізичні проблеми [32]. Серед численних наслідків для здоров'я метаболічні розлади, зумовлені стресом, стали однією з найбільш критичних проблем. Ці розлади є результатом складної взаємодії фізіологічних, поведінкових і молекулярних механізмів. Дистрес, по суті, є станом порушення гомеостазу, який запускає адаптивні фізіологічні реакції під контролем центральної нервової системи (ЦНС) [33].

Мета дослідження: визначити стан проблеми на сьогодні та провести аналіз особливостей впливу дистресу гібридної війни на психічний і фізичний стан пацієнтів з МС і ПТСР.

Дистрес, ПТСР і МС

Термін «дистрес» означає негативну форму стресу, яка виникає тоді, коли адаптаційні можливості організ-

му виснажуються. На відміну від еустресу, що стимулює мобілізацію ресурсів організму, дистрес призводить до порушення фізіологічної рівноваги, зниження працездатності, розвитку психоемоційних розладів і соматичних захворювань [34]. Основними проявами дистресу є тривога й емоційне виснаження; порушення сну; зниження концентрації уваги; підвищена дратівливість; хронічна втома; соматичні симптоми (головний біль, тахікардія, розлади травлення) [35]. Тривалий дистрес супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) осі, що призводить до підвищеного вироблення кортизолу та інших гормонів стресу [2].

Хронічні стресори не завжди враховуються в масштабних епідеміологічних дослідженнях, проте сучасні випробування дедалі більше підкреслюють їх значущість [36]. Концепція алостатичного навантаження, що визначається як накопичений фізіологічний стрес від хронічного навантаження, стала об'єктом уваги як ключовий елемент у дослідженні впливу повторюваного стресу на довгострокове здоров'я [2]. Крім того, травма та стрес часто виникають одночасно. Таке групування несприятливих переживань підвищує ризик розвитку багатьох форм патології, включно з ПТСР, депресією, вживанням психоактивних речовин і суїцидальністю [37]. Дослідження також виявили, що саме різноманітність типів травматичних або стресових подій, а не одна єдина подія, є більш надійним провісником негативних наслідків. Це відоме як залежність «доза — відповідь» у дослідженнях травм [25, 38].

Шкідливий вплив стресу як на емоційне, так і на фізичне здоров'я добре задокументований і дедалі частіше визнається серйозною проблемою громадського здоров'я [30]. Зокрема, професійний стрес є основним джерелом хронічного стресу в усьому світі, і його інтенсивність протягом останніх десятиліть постійно зростає [31]. Підвищений рівень стресу постійно пов'язують з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, артеріальної гіпертензії (АГ)), метаболічних розладів (ожиріння), розладів, пов'язаних з уживанням психоактивних речовин, тривоги, депресії та інших психічних і фізичних розладів [32]. Серед різних впливів на здоров'я метаболічні розлади, спричинені стресом, стали критичною проблемою. Ці розлади є результатом взаємодії фізіологічних, поведінкових і молекулярних механізмів. Стрес — це, по суті, стан порушення гомеостазу, що викликає адаптивні фізіологічні реакції, які знаходяться під контролем ЦНС. Нейроендокринні системи ГГА-осі і симпатичної нервової системи (СНС) відіграють центральну роль в опосередкуванні цих реакцій [39, 40]. Основні гормони стресу — кортизол і катехоламіни — відіграють важливу роль у короткостроковій адаптації до стресу. Однак хронічна активація цих систем може перекрити їхні захисні функції [41]. Тривале підвищення рівня кортизолу й катехоламінів сприяє системній дисрегуляції та пов'язане з патогенезом низки захворювань, включно з МС [42], ожирінням [43], онкологічними захворюваннями [44], розладами психічного здоров'я [45], гіперурикемією [40], ССЗ [46], підвищеною схильністю до інфекційних захворювань тощо [40].

Воєнні дії чинять значний вплив на особистість і є основною причиною бойових психічних травм, розвитку гострих стресових і посттравматичних стресових розладів. Безперервність бойових дій, що тривають на Сході України, стає причиною перебування військовослужбовців у поліфакторному стресорному стані, крайніми формами якого є психічні зміни та розлади. При цьому чим більше бійців відчувають інтенсивні форми бойового стресу, тим більше психологічних втрат зазнають підрозділи Збройних сил України [47]. H. Kozhyna et al. обстежили 87 військовослужбовців, які брали безпосередню участь у бойових діях у зоні антитерористичної операції, і 69 військовослужбовців, які займалися волонтерською діяльністю щодо підтримки військовослужбовців у зоні бойових дій не менше від одного року. Як показали результати дослідження, усі обстежені хворі мали наслідки бойового стресу, що зумовлює специфіку клінічної картини постстресових розладів [47].

Відчуття втоми, когнітивний дискомфорт на кшталт «мозкового туману» (стан когнітивної дисфункції, який проявляється розгубленістю, забудькуватістю, труднощами з концентрацією уваги та ясним мисленням), дифузний біль, порушення сну і прискорене серцебиття часто виступають компонентами складних багатосистемних симптомів [48, 49]. Ці прояви описані у хворих на ПТСР, їх зазвичай пов'язують з підвищеною активністю систем організму, які реагують на стрес і загрозу. Це включає нейромодуляторну, нейроендокринну, нейроімунну та вегетативну системи, особливо ті, що залежать від адренергічної сигналізації [50].

ПТСР і хронічний дистрес є одними з найважливіших факторів ризику, що сприяють розвитку МС — складного комплексу метаболічних порушень. Тривала дисрегуляція вегетативної нервової системи (ВНС) у поєднанні з хронічним запаленням створює умови, за яких підвищуються рівні ІР, приєднується АГ, а також з'являється абдомінальне ожиріння [51, 52]. Спостереження показують, що в осіб з ПТСР прояви цих ознак МС трапляються значно частіше, що створює так зване зачароване коло, у якому взаємозв'язок між психологічним дистресом і фізіологічними змінами погіршує загальний стан здоров'я [53]. Стресогенний дистрес запускає складні процеси в організмі, які інтегрують психічний і метаболічний аспекти здоров'я. Декілька ключових механізмів відіграють вирішальну роль у цій взаємодії:

— дисфункція ГГА-осі. Тривалий вплив травматичного стресу порушує функціонування ГГА-осі, що призводить до змін рівня кортизолу. Патофізіологічні концентрації цього гормону стимулюють надмірне накопичення жирової тканини, особливо в ділянці живота, підвищують рівень глюкози в крові та сприяють розвитку ІР [54];

— хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ). Тривала дія травматичних факторів призводить до розвитку ХЗНІ, що виступає одним з головних чинників розвитку МС незалежно від наявності психіатричного діагнозу. Тривалий психологічний стрес провокує розвиток ХЗНІ, що ще більше погіршує метаболічну регуляцію та збільшує ризики виникнення ССЗ [55];

— порушення сну. Іншим важливим аспектом є проблеми зі сном, зокрема дисомнія (хронічне безсоння) та збої циркадних ритмів, які часто супроводжують ПТСР. Ці порушення впливають на регуляцію глюкози в організмі, призводять до коливань рівня глюкози в крові, підвищення АТ і загострення процесів, що викликають розвиток МС [56]. Отже, хронічний дистрес і пов'язані з ПТСР захворювання створюють основу для складної взаємодії між психічним і фізичним станом організму, що потребує комплексного підходу до їх діагностики;

— фактори навколишнього середовища та способу життя. Постійний вплив вибухових хвиль, вимушена міграція, дисбаланс у харчуванні й обмежений доступ до медичних послуг значно ускладнюють як профілактику захворювань, так і лікування вже наявних станів [52].

МС є кластером факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД 2-го типу, зокрема абдомінального ожиріння, високого рівня тригліцеридів (ТГ), глюкози, АТ і низького вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [18]. Проблема МС у пацієнтів з ПТСР викликає все більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною вразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах [19]. Однак більшість досліджень були проведені серед ветеранів — учасників бойових дій, а інформації, отриманої серед цивільних громадян, значно менше. Результати низки метааналізів свідчать про значний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР [5]. Зокрема, поширеність МС коливається від 32,1 до 45,6 %, причому проаналізовано також внесок відповідних субкомпонентів, зокрема абдомінального ожиріння (29,7–69,0 %), гіперглікемії (18,8–55,6 %), гіпертригліцеридемії (12,2–81,9 %), низького рівня ХС ЛПВЩ (26,4–67,0 %) та АГ (67,9–84,8 %) [20].

Ожиріння, прозапальна сигнальна трансдукція, ІР і МС здатні утворювати замкнене коло порушеного метаболізму зі згубними наслідками для здоров'я [57]. ПТСР також супроводжується низкою медичних і психіатричних станів, включно з метаболічними або ССЗ, когнітивними порушеннями, розладами настрою, зловживанням психоактивними речовинами та порушенням сну [16, 58]. Отже, до клінічного погіршення ПТСР і розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС, причетні подібні механізми. Проте вважається, що зовнішні фактори, такі як вплив довкілля, можуть модулювати вплив біологічних чинників на рівень вираженості ПТСР і МС і тим самим сприяють гетерогенній клінічній картині [16, 59].

МС і ПТСР часто мають спільні нейробіологічні й клінічні ознаки [60]. Цей збіг, можливо, частково зумовлений спільними патогенетичними механізмами. Ці механізми відіграють роль у розвитку несприятливих серцево-судинних подій, які асоціюються з МС, а також у погіршенні клінічного перебігу ПТСР [58]. Незважаючи на це, зовнішні чинники, серед яких значне місце посідає вплив довкілля, можуть модулювати ефекти біологічних факторів і таким чином впливати на прояви МС і ПТСР, що веде до формування гетерогенної клінічної картини [59]. Зокрема, дослідження показують, що вираженість симптомів МС у ветеранів армії та морської піхоти США, які брали участь у воєнних конфліктах, не завжди корелює з подальшим розвитком симптомів ПТСР. Водночас було виявлено кореляцію між тяжкістю ПТСР та посиленням симптоматики МС [2, 5].

Дистрес, МС і ПТСР

Останнім часом значна увага приділяється пошуку і встановленню особливостей взаємозв'язків між метаболічними дисфункціями та психічними розладами [18], зокрема ПТСР, які можуть становити групу ризику з точки зору метаболічних захворювань і ССЗ [61]. Згідно з визначенням Американської психіатричної асоціації (American Psychiatric Association, APA), ПТСР — це стан психічного здоров'я, пов'язаний із впливом травматичних подій, який характеризується різними посттравматичними симптомами і включає симптоми вторгнення, уникнення зв'язаних із травмою стимулів, негативні зміни в когнітивних процесах і настрої, зміни збудження й реактивності [22]. Це хронічний психічний розлад, від якого страждають приблизно 5 % чоловіків і 10 % жінок у США. ПТСР часто пов'язаний з реальною фізичною шкодою або загрозою її заподіяння і має дуже високий діапазон поширеності. Зокрема, в учасників бойових дій поширеність ПТСР становить від 12 до 30 % порівняно з ризиком 7,8 % серед загального населення США [2, 62].

Згідно з п'ятою редакцією «Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів» (Diagnostical and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM-5-TR), ПТСР — це психічний розлад, що характеризується появою типових симптомів після переживання травматичної події, такої як стихійне лихо, війна, згвалтування або сексуальне насильство [22]. Поширеність ПТСР протягом життя варіює в різних дослідженнях залежно від методологічних особливостей, таких як інструменти, що використовуються для оцінки, і, за оцінками, становить близько 3,9 % у всьому світі, причому показники серед жінок удвічі вищі, ніж серед чоловіків (10–12 % проти 5–6 %) [55]. Діагностичні симптоми ПТСР включають симптоми вторгнення, уникнення, негативні зміни в когнітивних здібностях і настрої, а також підвищене збудження, яке триває понад 1 міс., що призводить до загального порушення функціонування та інших можливих ускладнень, як-от підвищений ризик спроб суїциду [22]. Зокрема, симптоми втручання характеризуються повторним переживанням стресової події, наприклад дисоціативними спогадами та вторгненнями, які відіграють ключову роль у розвитку розладу та його стійкості. Однак клінічні прояви ПТСР різноманітні, і в більшості людей, які зазнали травми, розлад не розвивається, що свідчить про те, що розвиток захворювання залежить не лише від характеристик травми, а й від індивідуальних факторів ризику [55, 63].

ПТСР є гетерогенним розладом, до його виникнення й персистенції призводять численні патофізіологічні механізми. Останніми роками наукова спільнота досліджувала можливі біологічні механізми, що лежать в основі цього розладу, і звертала увагу на ймовірний зв'язок з ГГА-віссю, ВНС, моноамінергічною системою передачі, запаленням та імунологічними порушеннями, пропонуючи тим самим низку так званих можливих нейроімунних біомаркерів психічних захворювань і ПТСР [53].

В одному з метааналізів продемонстровано, що в пацієнтів з ПТСР спостерігається підвищений ризик розвитку МС порівняно із загальною популяцією (співвідношення шансів (odds ratio, OR) = 1,37; 95% довірчий інтервал (confidence interval, CI) = 1,03–1,82; n = 528) [20]. Кілька досліджень виявили позитивний зв'язок між ПТСР та АГ як у чоловіків, так і в жінок, а депресивний синдром обернено пропорційно пов'язаний з АГ у чоловіків [2, 64].

МС як поєднання ожиріння/вісцерального ожиріння, ІР, дисліпопротеїнемії та АГ — це підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу і ССЗ [65]. Ожиріння, прозапальна сигнальна трансдукція, ІР і МС здатні утворювати замкнене коло порушеного метаболізму зі згубними наслідками для здоров'я [66]. ПТСР/симптоми посттравматичного стресу (ПТС) також супроводжуються низкою медичних і психіатричних станів, включно з метаболічними або ССЗ, когнітивними порушеннями, розладами настрою, зловживанням психоактивними речовинами та порушенням сну [16, 58].

Високий рівень метаболічних дисфункцій при ПТСР зумовлює зацікавленість щодо можливих механізмів, що лежать в основі взаємозв'язків МС і ПТСР. Правдоподібно виглядає гіпотеза про роль біологічної вразливості до стресу, яка може визначати імовірність розвитку як ПТСР, так і метаболічних дисфункцій після пережитого травматичного досвіду [4]. Отже, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу [4]. Водночас клінічні та трансляційні дані підтверджують думку про те, що ПТСР, імовірно, сам по собі є метаболічним розладом [5, 14]. Зокрема, дисфункції запальних реакцій можуть бути загальним механізмом, що лежать в основі цього розладу [2, 58].

Порушення метаболічного здоров'я і психологічного функціонування знижують якість життя і сприяють розвитку коморбідних станів. Згідно з результатами проспективних досліджень, поширеність поліморбідності становить до 69 % у молодих людей, близько 93 % — у людей середнього віку і до 98 % — у пацієнтів літнього віку. Провідним класом за кількістю комбінацій є хвороби системи кровообігу, на другому місці — патологія ендокринної системи, а ПТСР становить значну частку в структурі поліморбідності [67, 68]. ПТСР — це тяжкий психічний розлад, причиною якого зазвичай є травматичні чинники. ПТСР викликає хронічні психологічні страждання і часто призводить до хронічного перебігу й інвалідизації. За останньою класифікацією DSM-5 ПТСР характеризується чотирма кластерами психіатричних симптомів, а саме: нав'язуванням (критерій B), уникненням (критерій C), негативними змінами в пізнанні та настрої (критерій D), змінами в збудженні й реактивності (критерій E) [33, 67]. Біологічна гетерогенність і мозаїчність симптомів ПТСР свідчать про необхідність опрацювання чутливих біомаркерів, які здатні відображати декілька біологічних змінних [16, 55].

ПТСР і МС часто є коморбідними захворюваннями і мають спільні нейробіологічні й клінічні ознаки [69]. Метааналізи повідомляють про більшу поширеність МС у пацієнтів з ПТСР порівняно із загальною популяцією [20, 70]. У той же час ПТСР також є відомим чинником ризику МС [2]. Цей збіг можна частково пояснити залученням спільних патогенетичних механізмів, характерних для обох станів. До них належать генетичні фактори, ХЗНІ, оксидативний стрес, дисфункція ГГА-осі та порушення імунної регуляції [20, 55]. Отже, до клінічного погіршення ПТСР і розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС, причетні подібні механізми.

Повідомляється, що незалежно від діагнозу психічні розлади приблизно вдвічі більше, ніж у загальній популяції, корелюють з ризиком ожиріння, МС, ЦД 2-го типу і ССЗ. ПТСР тісно пов'язаний з надмірною масою тіла, ожирінням, МС і ЦД 2-го типу у взаємозалежний, двонаправлений спосіб [16]. Зокрема, ожиріння призводить до збільшення ймовірності виникнення афективних і тривожних розладів на 25 %. Депресія, оцінена за шкалою опитувальника депресії Бека (Beck's Depression Inventory), корелює з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу, що спостерігається також у популяційних дослідженнях [67]. Показово, що депресивні розлади виявляються навіть на стадії порушення толерантності до глюкози (ПТГ), причому серед осіб з депресією демонструється збільшення проспективного ризику розвитку ЦД 2-го типу на 37–60 % [16, 71].

Дистрес, МС, ПТСР і дисомнії

Порушення сну, раптове пробудження від нічних жахіть, скорочення тривалості повноцінного, фізіологічного сну внаслідок інсомнії може сприяти розвитку низки патофізіологічних процесів [72]. Дисбаланс процесів сну є значущим фактором ризику МС, ЦД 2-го типу зі ступенем впливу, подібним до традиційних чинників. Зокрема, труднощі із засинанням збільшують ризик ЦД 2-го типу на 55 %, а з порушеннями фаз сну — на 74 % [15].

Дисомнія є однією з характерних клінічних особливостей ПТСР. На сьогодні вважається, що посттравматичні порушення циркадного ритму сну — це ядро, а не вторинна особливість ПТСР, вони опосередковують нейробіологічні кореляти розладів унаслідок дисбалансу гомеостазу [73]. ПТСР характеризується значною кількістю симптомів і коморбідної патології, що також пов'язані з недосипанням і циркадними розладами. Це свідчить, що дисомнії можуть бути загальним нейробіологічним містком між ПТСР і низкою захворювань. Відомо, що циркадний ритм — це біологічний внутрішній годинник, який контролює фізіологічну активність, включно з метаболізмом глюкози [74]. Циркадні цикли можуть порушуватися через нерегулярний графік сну або позмінну роботу тощо, що може спричинити дисбаланс метаболізму глюкози, призвести до ІР і підвищення ризику розвитку ЦД 2-го типу [15]. Вплив сну на чутливість до інсуліну є одним з основних факторів, що пов'язують його з ожирінням, ПТГ, МС і ЦД 2-го типу [75]. Зокрема, зниження чутливості до інсуліну може бути наслідком недосипання, особливо хронічного [76].

Дисомнії є характерною психіатричною ознакою ПТСР/симптомів ПТС і здатні сприяти розвитку дезадаптивного стресу й емоційних реакцій, які вважаються модифікованими чинниками ризику в пацієнтів з

ПТСР [77]. В осіб з ПТСР за допомогою полісомнографії були виявлені дисомнії [78], однак результати інших випробувань свідчать про розбіжності між суб'єктивними й об'єктивними показниками сну [79]. Інсомнія є одним з найчастіших порушень сну, що спостерігаються при ПТСР [80]. Попри значну кількість доказів, що демонструють зв'язок між безсонням і ПТСР, спостерігається значна неоднорідність у величині кореляцій між цими станами (від 0,12 до 0,84). Подібна невідповідність є в повідомленнях про частоту інсомнії при ПТСР (від 3 до 100 %) [81]. Отже, взаємозв'язок між безсонням і ПТСР/симптомами ПТС, а також частота симптомів інсомнії в пацієнтів з ПТСР/симптомами ПТС демонструють значну варіативність [16, 81].

Сон — це дуже складний феномен, який частково регулюється ВНС. Скарги на порушення сну є важливим компонентом спектра симптомів, які становлять ПТСР. Повторювані тривожні сновидіння і труднощі із засинанням є одними з основних ознак ПТСР. Отже, спроби пояснити фізіологію ПТСР повинні враховувати ці симптоми [82, 83]. Як коротка, так і довга тривалість сну, а також дисомнії, переважно синдром обструктивного апное сну (СОАС), сприяють розвитку серцево-судинних і метаболічних розладів [84, 85]. Занадто короткий сон знижує чутливість до інсуліну в адипоцитах і впливає на фосфорилювання серину/треонінкінази (serine/threonine protein kinase), Akt/протеїнкінази B (Akt/protein kinase B), що здійснюється в інсуліновому сигнальному шляху [86]. Нарешті, занадто велика тривалість сну пов'язана з кількома факторами ризику захворюваності на МС, такими як депресія та низька фізична активність [87]. Зв'язок між тривалістю сну і ССЗ досліджувався в багатьох обсерваційних випробуваннях [88]. Однак причинно-наслідкові взаємозв'язки між тривалістю сну і багатьма захворюваннями, зокрема МС, хронічним коронарним синдромом, серцевою недостатністю та інсультом, залишаються невивченими.

Інсомнії/дисомнії є однією з характерних клінічних особливостей ПТСР. Вважається, що посттравматичні порушення циркадного ритму сну – це ядро, а не вторинна особливість ПТСР, яке опосередковує нейробіологічні кореляти розладів унаслідок дисбалансу гомеостазу [55, 89]. Водночас дисомнії/інсомнії, хронодеструкція і депресивні розлади є частиною патогенезу ІР, ожиріння і МС. Це свідчить про те, що дисомнії можуть бути загальним нейробіологічним містком між ПТСР і низкою захворювань [90].

Результати оцінки особливостей взаємозв'язку між інсомнією і МС відповідно до критеріїв Третього звіту Національної освітньої програми США з холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, NCEP ATP III) серед 830 пацієнтів віком 50–64 років продемонстрували, що у 12,4 % обстежених діагностована інсомнія, визначена за показниками індексу тяжкості безсоння (Insomnia Severity Index score, ISI ≥ 15,31). Інсомнія незалежно збільшувала ризик МС (OR 1,97; 95% CI 1,00–3,86) навіть при контролі за тривалістю сну і СОАС. Крім того, у пацієнтів із безсонням спостерігався нижчий рівень ХС ЛПВЩ і вищий вміст ТГ у крові [91, 92]. Верифікація інсомнії серед 26 016 обстежених віком 35 років і старших значно підвищує імовірність одночасної присутності кожного компонента МС, зокрема збільшення показників окружності талії, низького рівня ХС ЛПВЩ, високого вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності, ТГ і глюкози в плазмі крові натще [16, 93].

Епідеміологічні дані свідчать про зв'язок між МС і тривалістю сну [92, 94]. Недостатня тривалість і низька якість сну пов'язані зі збільшенням частоти й прогресуванням МС, ЦД 2-го типу, ССЗ, інсульту [91]. Зокрема, результати метааналізу виявили значний перехресний зв'язок між занадто короткою тривалістю сну (< 5 год) і МС [92]. Аналогічно проспективне когортне дослідження продемонструвало незалежний зв'язок між занадто короткою тривалістю сну і підвищеним ризиком МС протягом середнього 2,6-річного спостереження [95, 96]. МС безпосередньо пов'язаний з віком, оскільки поширеність МС із віком збільшується [16, 97].

Процеси, що лежать в основі взаємозв'язків між сном і МС, можуть відрізнятися для короткочасного (денного) і довготривалого сну. Кілька потенційних патофізіологічних механізмів здатні впливати на зв'язок між занадто короткою тривалістю сну та МС. Гормональні зміни здатні частково пояснити розвиток МС, спричиненого занадто коротким сном. Зокрема, занадто короткий сон сприяє зменшенню вмісту лептину і збільшенню рівня греліну; стимуляції вироблення кортизолу вночі, що може викликати ІР, розвиток МС, гіперглікемії та АГ [98]. Підвищений рівень катехоламінів призводить до посилення активності СНС, дисфункції ендотеліоцитів, порушення вазодилатації та АГ [99]. Фрагментація сну і переривчаста гіпоксія можуть підвищувати збудливість СНС, що супроводжується метаболічними порушеннями [100]. Крім того, сон сприяє забезпеченню імунологічного гомеостазу і впливає на різноманітні медіатори запалення, зокрема цитокіни. Тривала дисомнія здатна призвести до розвитку ХЗНІ і, отже, приєднання ІР [76]. Продемонстровано, що занадто коротка тривалість сну поєднується з підвищеним запальним навантаженням, тобто з рівнями С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α та інтерферону γ [16, 101].

Матеріали та методи

Проведено одноцентрове крос-секційне дослідження, у якому після проведення скринінгового обстеження взяли участь 80 чоловіків у віковій категорії 23–57 років. Середній вік обстежених становив 38,5 ± 9,1 року. Учасники були розподілені на чотири рівнозначні групи по 20 осіб відповідно до наявності ПТСР і МС. Перша група — військовослужбовці з діагнозом ПТСР і МС, друга — військовослужбовці з ПТСР, але без МС, третя — пацієнти з МС без діагностованого ПТСР. Нарешті, четверта група об'єднувала військовослужбовців без жодного із цих станів і слугувала контролем у дослідженні. У дослідженні брали участь лише чоловіки, що дозволило забезпечити однорідність вибірки та знизити біологічну варіативність, пов'язану зі статтю. Дані свідчать, що статеві гормони й генетичні чинники суттєво впливають на нейроімунну регуляцію та експресію низки біомаркерів, зокрема інтерлейкіну-6 [102].

Діагноз ПТСР встановлювали згідно з [22], МС діагностували за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) на підставі щонайменше трьох із п'яти таких критеріїв: абдомінальне ожиріння (окружність талії) ≥ 94 см; підвищений АТ ≥ 130/85 мм рт.ст. або прийом гіпотензивних препаратів; високий рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л; високий рівень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л або прийом препаратів для зниження ТГ; низький рівень ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л [103, 104].

Критерії включення: документально підтверджена участь у військових операціях із впливом травматичних стресових чинників; чоловіча стать; наявність психічного розладу, що не потребує госпіталізації; вік ≥ 20 років; відсутність значних когнітивних порушень (результат за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-Mental Status Examination, MMSE) > 21) [105, 106]; підписання письмової форми інформованої згоди до початку дослідження й обробки персональних даних.

Критерії виключення: відсутність задокументованої участі у військових операціях; примусова госпіталізація; гострі соматичні захворювання; тяжкі супутні захворювання; інфекційні захворювання в гострій фазі; нещодавно перенесені операційні втручання або серйозні травми, які могли б вплинути на показники запалення; вживання алкоголю і психоактивних речовин; ознаки інтоксикації, абстиненції або активних розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин; пацієнти з порушеннями мовлення або слуху, що ускладнює заповнення анкети; пацієнти віком < 20 років; відмова від участі чи надання інформованої згоди.

Для всебічної оцінки психоемоційного стану учасників дослідження використовували стандартизований набір валідованих психометричних інструментів, які дозволяли оцінити основні прояви посттравматичного стресу, тривожно-депресивної симптоматики та порушень сну. Імовірність ПТСР визначали за допомогою скороченої 7-пунктової версії адаптованого опитувальника для скринінгу ПТСР (Abbreviated PTSD Checklist, PCL-7), що допомагає швидко виявити осіб з високою імовірністю цього розладу [107, 108]. Вираженість посттравматичних симптомів оцінювали за військовим варіантом Міссісіпської шкали ПТСР (Mississippi Scale for Combat-Related PTSD, M-PTSD-C), що є одним з найпоширеніших інструментів для кількісної оцінки тяжкості симптомів ПТСР у військовослужбовців і ветеранів бойових дій [109, 110]. Рівень тривожної симптоматики оцінювали за допомогою опитувальника для первинного скринінгу генералізованого тривожного розладу (ГТР) (The Generalized Anxiety Disorder Assessment, GAD-7), що є валідованим 7-пунктовим інструментом для визначення інтенсивності генералізованої тривоги [111, 112]. Прояви депресії аналізували, використовуючи опитувальник стану здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9), 9-пунктову шкалу самооцінки, яка допомагає встановити рівень депресивної симптоматики [113, 114]. Якість сну перевіряли за допомогою Піттсбурзького індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) — міжнародно визнаного інструмента для всебічної оцінки суб'єктивної якості сну за останній місяць [115]. Опитувальник включає сім компонентів, що характеризують тривалість сну, латентність засинання, ефективність сну, нічні порушення, використання снодійних препаратів, денну дисфункцію та загальну суб'єктивну оцінку якості сну з розрахунком інтегрального показника, який відображає ступінь порушення сну [116]. Показник PSQI > 5 балів розцінювали як наявність клінічно значущого порушення якості сну [117].

Остаточний діагноз ПТСР встановлювався лікарем-психіатром на основі клінічного інтерв'ю відповідно до чинних критеріїв з підтвердженням симптомів, що зберігалися понад місяць після психотравмуючих подій. Формування клінічних груп проводилося на підставі комплексної клініко-психологічної оцінки з урахуванням даних клінічного обстеження. Такий комплекс психометричних інструментів забезпечував всебічну оцінку психоемоційного стану обстежених і дозволяв проаналізувати взаємозв'язок між симптомами ПТСР, тривогою, депресією, якістю сну та клініко-лабораторними показниками.

Робота виконана в межах комплексних науково-дослідних робіт № 0120U002142 «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» та «Етіологія, патогенез, лікування та профілактика захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної та травної систем у військових і цивільних» кафедри ендокринології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (номер держреєстрації 0125U000933).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та вимог належної клінічної практики. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 15.01.2024). Під час обстеження учасники перебували у відпустці.

При обробці даних використовували сучасні методи медичної статистики [118, 119]. Для перевірки нормальності розподілу кількісних змінних застосовували критерій Шапіро — Уїлка (Shapiro-Wilk test). Оскільки деякі кількісні показники мали ненормальний розподіл, основні статистичні висновки базувалися на непараметричних методах. Хоча для аналізу використовували непараметричні критерії, описова статистика подана у форматі M ± SD, щоб полегшити клінічну інтерпретацію та порівняння з попередніми дослідженнями [120]. Для порівняння чотирьох незалежних груп використовували тест Краскела — Уолліса (Kruskal-Wallis test, H-test). При виявленні статистично значущих міжгрупових відмінностей проводили множинні попарні порівняння за допомогою індексу Данна (Dunn Index) з поправкою Голма (Holm-Bonferroni method). Категоріальні змінні подані як абсолютна кількість і відсоток. Для їх порівняння використовували тест χ^2 Пірсона (Pearson's χ^2 test), а силу асоціації оцінювали за допомогою коефіцієнта V Крамера (Cramer's V). Кореляції між психометричними показниками визначали за

допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (Spearman's rank correlation coefficient (ρ)). Усі статистичні тести були двобічними, а значущість відмінностей визначали при $P < 0,05$.

Результати

Психометричні показники в досліджуваних групах

Для комплексної оцінки психоемоційного стану учасників дослідження використовували стандартизований набір валідованих психометричних інструментів, що дозволяли оцінити ймовірність і вираженість ПТСР (PCL-7, M-PTSD-C), рівень тривожної (GAD-7) і депресивної симптоматики (PHQ-9), а також якість сну (PSQI). Результати психометричного обстеження наведено в табл. 1.

Порівняльний аналіз виявив статистично значущі відмінності між групами за всіма психометричними шкалами ($P < 0,001$). Найбільш помітна різниця спостерігалася в оцінці посттравматичної симптоматики. Зокрема, середній показник M-PTSD-C у групі військовослужбовців з ПТСР і МС на 10,1 % перевищував відповідний показник у військовослужбовців з ПТСР без МС і був майже в 1,7 раза більшим, ніж у контрольній групі.

Подібну тенденцію виявлено при аналізі результатів адаптованого опитувальника для скринінгу ПТСР. Найвищі показники спостерігалися серед військовослужбовців з ПТСР і МС, у яких результати були $6,20 \pm 0,83$ бала. У свою чергу, пацієнти з МС без ПТСР (3-тя група) отримали $2,10 \pm 1,48$ бала, а контрольна (4-та група) — $1,90 \pm 1,29$ бала, що вказує на майже триразову різницю.

За шкалою GAD-7 рівень тривожності поступово збільшувався від контрольної групи до групи військовослужбовців з ПТСР. У групі з ПТСР і МС (1-ша група) середній показник становив $13,15 \pm 5,30$ бала, що відповідає помірному рівню тривоги і майже в 4,9 раза вище за показник контрольної групи. Водночас середній показник PHQ-9 у цій групі становив $15,55 \pm 5,43$ бала, що у 2,7 раза перевищувало значення в контрольній групі ($5,75 \pm 2,22$ бала) і більш виражено підкреслювало виявлену депресивну симптоматику.

Оцінка якості сну за допомогою PSQI також виявила значні відмінності між групами. Найвищий середній бал визначено у військовослужбовців з ПТСР і МС ($13,25 \pm 4,74$ бала), тоді як у контрольній групі він становив лише $4,90 \pm 3,02$ бала. Відповідно середній показник якості сну в групі ПТСР+МС (1-ша група) перевищував контрольний (4-та група) майже в 2,7 раза, що свідчить про значне погіршення суб'єктивного відчуття сну в пацієнтів з посттравматичними розладами.

Загалом дані, наведені в табл. 1, демонструють чіткий градієнт погіршення психоемоційного стану від контрольної групи до пацієнтів з МС без ПТСР (3-тя група) з найгіршими показниками в групі ПТСР+МС (1-ша група). Отже, найбільш несприятливий психометричний профіль виявлено саме в пацієнтів з поєднанням ПТСР і МС, що свідчить про потенційний взаємно обтяжуваний вплив цих патологічних станів.

Попарні міжгрупові порівняння психометричних показників

Аналіз психометричних показників проводився з метою детального виявлення міжгрупових відмінностей після застосування критерію Краскела — Уолліса. Для цього здійснено множинні попарні порівняння з використанням методу Данна — Голма, результати яких наведено в табл. 2.

Таблиця 1. Психометричні показники в досліджуваних групах

Показник, бали	ПТСР+МС	ПТСР без МС	МС без ПТСР	Контроль	H	P
	1-ша група (n = 20)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 20)		
PCL-7	6,20 ± 0,83	5,25 ± 1,25	2,10 ± 1,48	1,90 ± 1,29	56,23	< 0,001
M-PTSD-C	115,35 ± 15,35	104,80 ± 15,45	75,55 ± 10,43	66,70 ± 9,95	61,1	< 0,001
GAD-7	13,15 ± 5,30	10,70 ± 5,59	5,15 ± 4,23	2,70 ± 2,72	40,03	< 0,001
PHQ-9	15,55 ± 5,43	13,00 ± 4,97	6,10 ± 4,17	5,75 ± 2,22	42,75	< 0,001
PSQI	13,25 ± 4,74	10,45 ± 3,43	7,60 ± 3,14	4,90 ± 3,02	33,68	< 0,001

Примітки: H — критерій Краскела — Уолліса; P — вірогідність різниці.

Таблиця 2. Попарні порівняння психометричних показників

Порівняння груп	PCL-7	M-PTSD-C	GAD-7	PHQ-9	PSQI
ПТСР+МС *vs* ПТСР	**0,031**	**0,026**	0,159	0,308	**0,034**
ПТСР+МС *vs* МС	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**0,002**
ПТСР+МС *vs* контроль	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**
ПТСР *vs* МС	**< 0,001**	**< 0,001**	**0,007**	**< 0,001**	**0,026**
ПТСР *vs* контроль	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**
МС *vs* контроль	0,627	**0,041**	0,124	0,744	**0,026**

Примітки: значення наведено як скориговані P після поправки Голма; жирним шрифтом виділено статистично значущі відмінності (P < 0,05).

Серед усіх психометричних інструментів саме M-PTSD-C продемонструвала найвищу дискримінаційну здатність, забезпечивши статистично значущі відмінності між усіма чотирма групами, включно з порівнянням пацієнтів з МС без ПТСР і контрольної групи (P = 0,041), що свідчить про високу чутливість цієї шкали до навіть помірних змін посттравматичної симптоматики.

Для PCL-7 вірогідні відмінності також визначалися між усіма групами, які відрізнялися за наявністю ПТСР. Водночас між групою пацієнтів з МС без ПТСР і контрольною групою статистично значущої різниці не виявлено (P = 0,627), що підтверджує високу специфічність цього інструмента саме щодо симптомів ПТСР.

Аналіз шкали GAD-7 продемонстрував, що тривожна симптоматика визначалася насамперед наявністю ПТСР. Відмінності між двома групами військовослужбовців з ПТСР не досягали статистичної значущості (P = 0,159), як і між групою МС і контролем (P = 0,124). Натомість усі порівняння між групами з ПТСР і без ПТСР залишалися статистично значущими після поправки Голма.

Аналогічну закономірність продемонструвала шкала PHQ-9. Поєднання МС з ПТСР не супроводжувалося додатковим статистично значущим збільшенням вираженості депресивної симптоматики порівняно з ізольованим ПТСР (P = 0,308), однак обидві групи військовослужбовців вірогідно відрізнялися від груп без ПТСР.

На відміну від показників тривоги й депресії PSQI характеризувався статистично значущими відмінностями між усіма чотирма групами. Це свідчить про те, що якість сну є більш чутливим показником, який відображає як наслідки ПТСР, так і додатковий негативний вплив МС. Зокрема, навіть між групою МС без ПТСР і контрольною групою встановлено статистично значущу різницю (P = 0,026), тоді як поєднання ПТСР з МС асоціювалося з найгіршими показниками сну серед усіх обстежених груп.

Особливості розподілу учасників відповідно до рівнів тривожності (за шкалою GAD-7) і депресії (за шкалою PHQ-9) продемонстровано в табл. 3.

Категоріальний аналіз засвідчив результати, отримані під час порівняння середніх значень на психометричних шкалах. Розподіл учасників за рівнями тривоги та депресії значно відрізнявся між досліджуваними групами (P < 0,001; табл. 3).

У групі військовослужбовців з ПТСР і МС мінімальні прояви тривоги були відсутні, тоді як у майже половини учасників (45,0 %) спостерігались симптоми тяжкої тривоги. Серед військовослужбовців без МС тяжка тривога реєструвалася рідше (25,0 %), однак загалом 55,0 % учасників цієї групи мали помірний або тяжкий рівень тривоги. Натомість у групі МС без ПТСР переважали мінімальні й легкі прояви тривоги (85,0 %), а в контрольній групі мінімальна тривога спостерігалась у 80,0 % обстежених (табл. 3).

Подібна закономірність встановлена і для депресивної симптоматики. У групі ПТСР+МС половина учасників мали помірно тяжку або тяжку депресію, тоді як у групі ПТСР без МС їх частка становила 30,0 %. Серед осіб з МС без ПТСР і пацієнтів контрольної групи переважали мінімальні або легкі депресивні прояви (75,0 і 95,0 % відповідно), тоді як тяжка депресія в цих групах не реєструвалася (табл. 3).

Отже, категоріальний аналіз підтвердив, що поєднання ПТСР з МС асоціюється з найбільшою частотою клінічно значущих тривожних і депресивних розладів.

Особливості поширеності клінічно значущих порушень якості сну за PSQI продемонстровано в табл. 4.

Аналіз поширеності порушень сну виявив значні міжгрупові відмінності (χ^2 = 28,84; P < 0,001). Клінічно значущі порушення якості сну, визначені балами опитувальника PSQI понад 5, були виявлені в майже всіх військовослужбовців, які страждають від ПТСР. Зокрема, серед військових з коморбідними ПТСР і МС частота таких порушень становила 90,0 %, тоді як серед військовослужбовців з ПТСР без МС вона досягала

Таблиця 3. Особливості розподілу учасників відповідно до рівнів тривожності (GAD-7) і депресії (PHQ-9), n (%)

Показник	ПТСР+МС	ПТСР без МС	МС без ПТСР	Контроль	P*
	1-ша група (n = 20)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 20)	
GAD-7					
Мінімальна тривога (0–4)	0 (0,0)	3 (15,0)	9 (45,0)	16 (80,0)	< 0,001
Легка (5–9)	7 (35,0)	6 (30,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	
Помірна (10–14)	4 (20,0)	6 (30,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	
Тяжка (≥ 15)	9 (45,0)	5 (25,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	
PHQ-9					
Мінімальна депресія (0–4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (35,0)	6 (30,0)	< 0,001
Легка (5–9)	3 (15,0)	5 (25,0)	8 (40,0)	13 (65,0)	
Помірна (10–14)	7 (35,0)	9 (45,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	
Помірно тяжка (15–19)	5 (25,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	
Тяжка (20–27)	5 (25,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Примітка: * — χ^2 Пірсона.

Таблиця 4. Поширеність клінічно значущих порушень якості сну за PSQI, n (%)

Показник	ПТСР+МС	ПТСР без МС	МС без ПТСР	Контроль	P
	1-ша група (n = 20)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 20)	4-та група (n = 20)	
PSQI ≤ 5 балів	2 (10,0)	0 (0,0)	6 (30,0)	14 (70,0)	< 0,001
PSQI > 5 балів	18 (90,0)	20 (100,0)	14 (70,0)	6 (30,0)	

Примітки: χ^2 = 28,84; P < 0,001; коефіцієнт V Крамера = 0,600.

100 %. У групі пацієнтів з МС без ПТСР порушення сну також реєструвалися досить часто (70,0 %), але їх поширеність була значно меншою порівняно з групою військовослужбовців з ПТСР. У контрольній групі клінічно значущі порушення якості сну виявлено лише в 30,0 % учасників, у 70,0 % обстежених спостерігався фізіологічно якісний сон. Величина ефекту (коефіцієнт V Крамера = 0,600) свідчить про сильний зв'язок між приналежністю до певної досліджуваної групи та наявністю клінічно значущих порушень сну (табл. 4). Отримані результати підтверджують, що ПТСР є провідним чинником погіршення якості сну, а супутній МС може додатково посилювати ці порушення.

Для оцінки взаємозв'язків між вираженістю посттравматичної симптоматики, тривоги, депресії та порушень сну проведено кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта Спірмена. Отримані результати наведено в табл. 5.

Установлено, що всі наведені кореляції є статистично значущими (P < 0,001), тобто досліджені психометричні показники виявили статистично значущі позитивні зв'язки (табл. 5). Найсильніший кореляційний зв'язок встановлено між M-PTSD-C і PCL-7 (ρ = 0,822), що підтверджує високу узгодженість цих двох інструментів для оцінки посттравматичної симптоматики та їхню добру конвергентну валідність. Вираженість симптомів ПТСР за M-PTSD-C тісно асоціювалася з рівнем тривоги (ρ = 0,771), депресивної симптоматики (ρ = 0,770) і погіршенням якості сну (ρ = 0,715) (табл. 5). Це свідчить про те, що з погіршенням посттравматичних проявів одночасно зростають емоційні розлади й проблеми зі сном. Подібна закономірність спостерігалась і для PCL-7, результати якого виявили сильний позитивний зв'язок з показниками тривоги (ρ = 0,702) і депресії (ρ = 0,694), а також помірно сильний зв'язок з якістю сну (ρ = 0,569) (табл. 5). Отримані результати підтверджують, що навіть короткий скринінговий інструмент добре відображає загальний психоемоційний стан обстежених.

Серед неспецифічних психометричних шкал найтіснішій взаємозв'язок встановлено між GAD-7 і PHQ-9 (ρ = 0,782), що свідчить про часте поєднання тривожної та депресивної симптоматики у військовослужбовців з ПТСР. Крім того, якість сну за шкалою PSQI виявила сильні позитивні кореляції як із тривогою (ρ = 0,683), так і з депресивною симптоматикою (ρ = 0,652) (табл. 5), що підкреслює важливу роль порушень сну в структурі психоемоційних розладів.

Загалом результати кореляційного аналізу свідчать про те, що посттравматична симптоматика, тривога, депресія та порушення сну формують єдиний взаємопов'язаний психопатологічний комплекс. Найбільш значні зв'язки виявлено між двома шкалами оцінки ПТСР, а також між показниками тривоги та депресії, тоді як порушення якості сну інтегрують усі основні компоненти психоемоційного дистресу.

Обговорення

Проведене дослідження показало, що військовослужбовці з ПТСР демонструють більш виражені психоемоційні розлади порівняно з групами без ПТСР і МС і з пацієнтами, які мають лише МС. Найгірший психометричний профіль спостерігався у військовослужбовців з ПТСР і МС. Це виявляється в найвищих показниках посттравматичної симптоматики, тривоги, депресії та порушенні якості сну. Результати попарних порівнянь вказують на те, що саме ПТСР є головним фактором розвитку психоемоційних розладів, тоді як МС переважно посилює їхню клінічну вираженість.

Отримані нами результати узгоджуються із сучасним уявленням про ПТСР як про мультисистемний розлад, що виходить за межі лише психічної патології. За останні десять років накопичено значний обсяг доказів, які свідчать про тісний зв'язок між ПТСР, афективними розладами, порушеннями сну, автономною дисфункцією, нейроендокринними змінами та розвитком кардіометаболічних захворювань. Хронічна активація ГГА-осі, дисрегуляція симпатоадреналової системи та

Таблиця 5. Кореляційні взаємозв'язки між психометричними показниками

Показник	PCL-7	M-PTSD-C	GAD-7	PHQ-9	PSQI
PCL-7	1,0	**0,822**	**0,702**	**0,694**	**0,569**
M-PTSD-C	**0,822**	1,0	**0,771**	**0,770**	**0,715**
GAD-7	**0,702**	**0,771**	1,0	**0,782**	**0,683**
PHQ-9	**0,694**	**0,770**	**0,782**	1,0	**0,652**
PSQI	**0,569**	**0,715**	**0,683**	**0,652**	1,0

Примітки: наведено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ); для всіх наведених взаємозв'язків P < 0,001.

стійке ХЗНІ створюють патофізіологічне підґрунтя, що не лише підтримує психоемоційні розлади, а й сприяє розвитку метаболічних розладів [2, 16, 22].

Результати оцінки посттравматичної симптоматики виявилися особливо показовими. Інструменти M-PTSD-C і PCL-7 показали найвищу здатність розрізняти групи, що підтверджує коректність обраної клінічної вибірки. Водночас сильний позитивний кореляційний зв'язок між обома інструментами (ρ = 0,822) вказує на їхню високу конвергентну валідність і підтверджує, що обидві шкали відображають єдиний клінічний фенотип посттравматичного стресу. Це має особливе значення для військової медицини, де швидкий скринінг повинен максимально точно оцінювати тяжкість психопатологічних змін.

Також важливо відзначити значне збільшення рівнів тривоги та депресії в пацієнтів з ПТСР. Ці дані відповідають результатам сучасних досліджень, які свідчать, що коморбідність ПТСР з ГТР і депресією скоріше правило, ніж виняток [22, 25, 46]. Виявлений сильний взаємозв'язок між показниками GAD-7 і PHQ-9 (ρ = 0,782) підтверджує наявність спільних нейробіологічних механізмів розвитку цих станів. До таких механізмів належать дисрегуляція мигдалеподібного комплексу, знижена функціональна активність префронтальної кори, зміни в нейропластичності гіпокампа, порушення серотонінергічної та норадренергічної нейротрансмісії, а також активація прозапальних цитокінів [2, 52, 55]. Отже, тривога та депресія у військовослужбовців з ПТСР є взаємопов'язаними компонентами єдиного психопатологічного процесу, а не ізольованими клінічними проявами.

На особливу увагу заслуговують результати оцінки якості сну. Саме шкала PSQI продемонструвала статистично значущі відмінності між усіма чотирма досліджуваними групами. На відміну від показників тривоги і депресії, що були переважно зумовлені наявністю ПТСР, якість сну виявилася більш чутливим індикатором і відображає загальний вплив як психічних, так і метаболічних порушень. Виявлено сильні кореляції між PSQI та показниками M-PTSD-C (ρ = 0,715), GAD-7 (ρ = 0,683) і PHQ-9 (ρ = 0,652), що підтверджує важливість порушень сну в структурі посттравматичних розладів. Сьогодні дедалі більше досліджень розглядають інсомнію не тільки як симптом ПТСР, а і як незалежний патофізіологічний фактор, який підтримує гіперактивацію ЦНС, заважає емоційній переробці травматичних спогадів і погіршує когнітивне функціонування [73, 82, 87].

Важливе значення має вплив МС на психоемоційний стан. Хоча основним чинником міжгрупових відмінностей виступав ПТСР, у пацієнтів з поєднанням ПТСР і МС спостерігалися найвищі показники майже за всіма психометричними шкалами. Це узгоджується з концепцією двонаправленого взаємозв'язку між психічними й метаболічними порушеннями [2, 16, 21]. Такі фактори, як ХЗНІ, ІР, порушення функцій адипокінів, ОС і дисбаланс ВНС, можуть не тільки сприяти розвитку МС, а й погіршувати психоемоційні прояви ПТСР [14, 16, 42]. Отримані результати свідчать, що МС не є випадковим супутнім захворюванням і може виступати одним із чинників, які поглиблюють клінічний перебіг ПТСР.

Однією з ключових особливостей проведеного дослідження є всебічна оцінка психоемоційного стану за допомогою взаємодоповнювальних валідованих інструментів. Це дозволило не тільки кількісно оцінити окремі клінічні прояви, а й дослідити їхній взаємозв'язок. Отримані дані свідчать про важливість мультидисциплінарного підходу до ведення військовослужбовців з ПТСР. Такий підхід повинен включати не тільки психіатричну допомогу, а й активний скринінг на предмет тривожних і депресивних розладів, оцінку якості сну, виявлення компонентів МС, а також своєчасну корекцію модифікованих факторів ризику.

Висновки

1. Військовослужбовці з ПТСР характеризуються більш вираженими, статистично значущими психоемоційними порушеннями порівняно з особами без цього розладу.

2. Найбільш несприятливі психометричні профілі спостерігаються в пацієнтів з поєднанням ПТСР і МС, що проявляється найвищими показниками за шкалами PCL-7, M-PTSD-C, GAD-7, PHQ-9 і PSQI (P < 0,001).

3. Присутність МС пов'язана з додатковим погіршенням психоемоційного стану та якістю сну у військовослужбовців з ПТСР. Однак саме ПТСР є основним чинником формування тривожних розладів, депресії та проблем зі сном.

4. Порушення якості сну є одним із ключових компонентів клінічної картини ПТСР. Встановлено, що існують тісні кореляції між посттравматичною симптоматикою, тривогою, депресією та якістю сну. Найсильніші кореляційні зв'язки виявлені між M-PTSD-C і PCL-7 (ρ = 0,822), а також між GAD-7 і PHQ-9 (ρ = 0,782), що підтверджує взаємопов'язаний характер психоемоційних розладів у військовослужбовців з ПТСР.

5. Отримані дані підкреслюють необхідність комплексного підходу до оцінки військовослужбовців з ПТСР, використання валідованих психометричних інструментів, обов'язкового скринінгу для виявлення тривожних і депресивних розладів, оцінки якості сну та своєчасного виявлення компонентів МС. Такий метод може сприяти більш ранній стратифікації ризиків, персоналізації лікувально-реабілітаційних заходів, а також поліпшенню довгострокових клінічних результатів.

Перспективи

Хронічний дистрес отримує дедалі ширше визнання як один із ключових патогенних чинників, що сприяють розвитку метаболічних порушень. Ця тенденція зумовлює збільшення зацікавленості серед дослідників щодо вивчення його механізмів, упровадження вдосконалених методів ранньої діагностики та розробки цілеспрямованих терапевтичних стратегій. Очікується, що майбутні наукові дослідження будуть спрямовані на інтеграцію молекулярних, поведінкових і системних підходів для запобігання розвитку стрес-індукованих метаболічних розладів, зокрема МС і ПТСР, і їх ліку-

вання. Особливу увагу слід зосередити на дисфункції ГГА-осі та підвищеній активності СНС, які відіграють значну роль у патогенезі таких станів, як ожиріння, ІР, МС, ССЗ і ПТСР.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в межах комплексних науково-дослідних робіт «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (номер держреєстрації 0120U002142) та «Етіологія, патогенез, лікування та профілактика захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної та травної систем у військових і цивільних» кафедри ендокринології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (номер держреєстрації 0125U000933).

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

Список літератури

1. Wernli D, Böttcher L, Vanackere F, Kaspiarovich Y, Masood M, Levrat N. Understanding and governing global systemic crises in the 21st century: A complexity perspective. Glob Policy. 2023;14:207-228. doi: 10.1111/1758-5899.13192.

2. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. Endokrynologia (Ukraine). 2023 Dec;28(4):377-392. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.

3. Vaccarino V, Bremner JD. Stress and cardiovascular disease: an update. Nat Rev Cardiol. 2024;21(9):603-616. doi: 10.1038/s41569-024-01024-y.

4. Hou C, Liu H, Zeng Y, et al. Disease clusters and their genetic determinants following a diagnosis of depression: analyses based on a novel three-dimensional disease network approach. Mol Psychiatry. 2025;30:5356-5366. doi: 10.1038/s41380-025-03120-y.

5. Bartoli F, Crocamo C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. J Psychopathol. 2020;26:85-91. doi: 10.36148/2284-0249-372.

6. DeBenedictis K. Russian 'Hybrid Warfare' and the Annexation of Crimea: The Modern Application of Soviet Political Warfare. London: Bloomsbury Publishing, IB. Tauris; 2022. 280 p.

7. Karmazina MS, Ablazov IV. The concept of "hybrid warfare": an analysis of scientific discourse. Science and Defense (Ukraine). 2025;1:54-62. Ukrainian. doi: 10.33099/2618-1614-2025-28-1-54-62.

8. Viedienieiev D, Semeniuk O. Essential features and functional components of modern unconventional (hybrid) conflict. Strategic Panorama (Ukraine). 2021;1–2:30-47. Ukrainian. doi: 10.53679/2616-9460.1-2.2021.02.

9. Buriachenko O. Hybrid war as a new form of global confrontation. Scientific Works of Interregional Academy of Personnel Management. Political Sciences and Public Management (Ukraine). 2024;2(74):24-31. Ukrainian. doi: 10.32689/2523-4625-2024-2(74)-3.

10. Pinchuk I, Yachnik Y, Goto R, Skokauskas N. Mental health services during the war in Ukraine: 2-years follow up study. Int J Ment Health Syst. 2025 Mar 28;19(1):11. doi: 10.1186/s13033-025-00667-9.

11. Jaworski A, Szyszka M, Sosińska D, et al. Comparison of psychological distress, loneliness, and social network structure between Ukrainian war refugees and Polish citizens: a cross-sectional study in Wroclaw. Front Public Health. 2025;13:1621003. doi: 10.3389/fpubh.2025.1621003.

12. Chaban OS, Khaustova OO. Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? Ukr Med J (Ukraine). 2022;4(150)-VII/VIII:1-11. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.

13. Benchuk V, Trofymovych V. Settlement of the Armed Conflict in the East of Ukraine Through the Prism of Mass Consciousness of Donetsk Residents in the Controlled Territory (2014–2021). Ukr Hist J (Ukraine). 2022;4:109-115. Ukrainian. doi: 10.15407/uhj2022.04.109.

14. 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.

15. Darraj A. The Link Between Sleeping and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(11):e48228. doi: 10.7759/cureus.48228.

16. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal (Ukraine). 2024 Mar;20(1):58-67. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.

17. Hong S, Lee DB, Yoon DW, Yoo SL, Kim J. The Effect of Sleep Disruption on Cardiometabolic Health. Life (Basel). 2025;15(1):60. doi: 10.3390/life15010060.

18. Vancampfort D, Firth J, Schuch F, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2016;201:145-152. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.020.

19. Serhiyenko A, Sehin V, Hotsko M, Oliinyk A, Serhiyenko A. Carnitine, insulin resistance, and depression (literature review). Problems of Endocrine Pathology (Ukraine). 2026;83(2):60-70. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2026.2.07.

20. Rosenbaum S, Vancampfort D, Steel Z, Newby J, Ward PB, Stubbs B. Physical activity in the treatment of Post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2015;230(2):130-136. doi: 10.1016/j.psychres.2015.10.017.

21. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease: State of the Science, Knowledge Gaps, and Research Opportunities. JAMA Cardiol. 2021;6(10):1207-1216. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2530.

22. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR®). American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1120 p.

23. Crielaard L, Nicolaou M, Sawyer A, Quax R, Stronks K. Understanding the impact of exposure to adverse socioeconomic conditions on chronic stress from a complexity science perspective. BMC Med. 2021;19(1):242. doi: 10.1186/s12916-021-02106-1.

24. Ala S, Ramos-Campos F, Relva IC. Symptoms of Post-Traumatic Stress and Mental Health in a Sample of University Students: The Mediating Role of Resilience and Psychological Well-Being. Eur J Investig Health Psychol Educ. 2024;14(8):2262-2281. doi: 10.3390/ejihpe14080151.

25. Bany-Mohammed M, Asim S, Elalami M, Agrawal DK. Trauma, Stress, and Mental Health Outcomes. J Psychiatry Psychiatr Disord. 2025;9(5):276-288. doi: 10.26502/jppd.2572-519X0260.

26. Gradus JL, Galea S. Moving From Traumatic Events to Traumatic Experiences in the Study of Traumatic Psychopathology. Am J Epidemiol. 2023;192(10):1609-1612. doi: 10.1093/aje/kwad126.

27. António H, Gamito P, Bouchard S, et al. Traumatic Events, Psychopathology, and Post-Traumatic Stress Disorder in the General Community and First Responders: Presence of Symptoms and Associated Factors. Eur J Investig Health Psychol Educ. 2025;15(12):241. doi: 10.3390/ejihpe15120241.

28. Guan N, Guariglia A, Moore P, Xu F, Al-Janabi H. Financial stress and depression in adults: A systematic review. PLoS One. 2022;17(2):e0264041. doi: 10.1371/journal.pone.0264041.

29. Schumann G, Andreassen OA, Banaschewski T, et al. Addressing Global Environmental Challenges to Mental Health Using Population Neuroscience: A Review. JAMA Psychiatry. 2023;80(10):1066-1074. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.2996.

30. Piao X, Xie J, Managi S. Continuous worsening of population emotional stress globally: universality and variations. BMC Public Health. 2024;24(1):3576. doi: 10.1186/s12889-024-20961-4.

31. Gunasekra KA, Perera KKS. Defining occupational stress: A systematic literature review. FARU J. 2023;10(1):104-111. doi: 10.4038/faruj.v10i1.194.

32. Luo H, Xing L, Fu T, Xiao S, Fan L. Occupational stress trajectories and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among female nurses: a prospective Cohort Study. BMC Public Health. 2024;24(1):3188. doi: 10.1186/s12889-024-20742-z.

33. 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: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.

34. Yazıcı-Kabadayı S. Relationships between mental toughness, eustress-distress, and mindfulness in adolescents: A network analysis and mediator model testing. Stress Health. 2024;40(5):e3480. doi: 10.1002/smi.3480.

35. Enkvist H, Öhman A, Pitkänen M, Nordin M, Nordin S. Stress, mental ill-health and functional somatic syndromes in incident and chronic sleep disturbance in a general adult population. Health Psychol Behav Med. 2023 Mar 6;11(1):2184372. doi: 10.1080/21642850.2023.2184372.

36. Lockwood KG, Peddie L, Crosswell AD, et al. Effects of Chronic Burden Across Multiple Domains and Experiences of Daily Stressors on Negative Affect. Ann Behav Med. 2022;56(10):1056-1067. doi: 10.1093/abm/kaac001.

37. Grummitt LR, Keyes KM, Rajan S, Kelly EV, Barrett EL, Newton NC. Clusters of Adversity Types Among U.S. Youth: Associations With Mental Health. Am J Prev Med. 2022;63(3):331-340. doi: 10.1016/j.amepre.2022.03.016.

38. Hamby S, Elm JHL, Howell KH, Merrick MT. Recognizing the cumulative burden of childhood adversities transforms science and practice for trauma and resilience. Am Psychol. 2021;76(2):230-242. doi: 10.1037/amp0000763.

39. Mbiydzenyuy NE, Qulu LA. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. Metab Brain Dis. 2024;39(8):1613-1636. doi: 10.1007/s11011-024-01393-w.

40. Zhang J, Zhang W.-Z. Stress-Induced Metabolic Disorders: Mechanisms, Pathologies, and Prospects. Am J Biomed Sci & Res. 2025;26(6):AJBSR.MS.ID.003506. doi: 10.34297/AJBSR.2025.26.003506.

41. Karaman C, Aydemir M, Karaman O. Wired for stress: Advances in electrochemical biosensors for monitoring of cortisol and catecholamines via wearable and point-of-care platforms. TrAC — Trends Anal Chem. 2026;196:118687. doi: 10.1016/j.trac.2026.118687.

42. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B_1/benfotiamine. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):96-107. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.

43. Lengton R, Schoenmakers M, Penninx BWJH, Boon MR, van Rossum EFC. Glucocorticoids and HPA axis regulation in the stress-obesity connection: A comprehensive overview of biological, physiological and behavioural dimensions. Clin Obes. 2025;15(2):e12725. doi: 10.1111/cob.12725.

44. Nunez SG, Rabelo SP, Subotic N, Caruso JW, Knezevic NN. Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation. Int J Mol Sci. 2025;26(20):9994. doi: 10.3390/ijms26209994.

45. George MY, Abdel Mageed SS, Mansour DE, Fawzi SF. The cortisol axis and psychiatric disorders: an updated review. Pharmacol Rep. 2025 Dec;77(6):1573-1599. doi: 10.1007/s43440-025-00782-x.

46. Serhiyenko AA, Sehin VV, Sulyma VV, Serhiyenko VA. Type 2 diabetes mellitus, neurocognitive disorders, and omega-3 polyunsaturated fatty acids (literature review). Problems of Endocrine Pathology (Ukraine). 2026;83(1):52-61. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2026.1.06.

47. Kozhyna H, Skrypnikov A, Druz O, Zelenska K, Chernenko I. Clinical and psychopathological features of post-stress disorders in persons with hostilities experience. СМБ (Ukraine). 2021;17(78):71-74. Ukrainian. doi: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-71-74.

48. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. Front Neurol. 2022;13:1012668. doi: 10.3389/FNEUR.2022.1012668/BIBTEX.

49. Hira R, Karalasingham K, Baker JR, Raj SR. Autonomic manifestations of long-COVID syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep. 2023;23(12):881-892. doi: 10.1007/S11910-023-01320-Z.

50. Hendrickson RC, Cheah CS, Tai ML, et al. Impact of Prior History of Traumatic Stress on Autonomic and Multi-System Symptoms Following COVID-19 Infection. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2025 Dec 24;9:24705470251407210. doi: 10.1177/24705470251407210.

51. 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 (Ukraine). 2024;29(4):338-346. Ukrainian. doi: 10.31793/16801466.2024.29-4.338.

52. Brewin CR, Atwoli L, Bisson JI, Galea S, Koenen K, Lewis-Fernández R. Post-traumatic stress disorder: evolving conceptualization and evidence, and future research directions. World Psychiatry. 2025 Feb;24(1):52-80. doi: 10.1002/wps.21269.

53. Adams SW, Allwood MA. Parallel processes of posttraumatic stress and cardiometabolic dysfunction: A systemic illness of traumatic stress. Health Psychol. 2024;43(5):365-375. doi: 10.1037/hea0001347.

54. Serhiyenko V, Sehin V, Serhiyenko A. Vitamin B_{12}, depression and type 2 diabetes (literature review). Problems of Endocrine Pathology (Ukraine). 2025;82(4):54-69. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2025.4.07.

55. Dell'Oste V, Fantasia S, Gravina D, et al. Metabolic and Inflammatory Response in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review on Peripheral Neuroimmune Biomarkers. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(4):2937. doi: 10.3390/ijerph20042937.

56. Bai W, Gui Z, Chen MY, Zhang Q, Lam MI, Si TL, et al. Global prevalence of poor sleep quality in military personnel and veterans: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Sleep Med Rev. 2023 Oct;71:101840. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101840.

57. Doan SN, Hoell DJ, Fuller-Rowell TE. Cortisol and C-reactive protein interact to predict depressive symptoms. Psychoneuroendocrinology. 2026;186:107780. doi: 10.1016/j.psyneuen.2026.107780.

58. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. Neuropsychopharmacology. 2017;42(1):254-270. doi: 10.1038/npp.2016.146.

59. Luckhoff HK, Asmal L, Smit R, Phahladira L, Emsley R, Del Re EC. Sex, gender, and outcome in first-episode psychosis: The role of premorbid functioning. Psychiatry Res. 2023;328:115460. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115460.

60. Roer GE, Bolstad I, Abebe DS, Aaseth J, Haugen M, Lien L. Metabolic Syndrome and Associated Risk Factors in Norwegian Trauma-Exposed Inpatients: A Cross-Sectional Comparison with Blood Donors. Diabetes Metab Syndr Obes. 2025 Aug 4;18:2667-2680. doi: 10.2147/DMSO.S536015.

61. Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):320-329. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30377-7.

62. Shahmiri Barzoki H, Ebrahimi M, et al. Studying the prevalence of PTSD in veterans, combatants and freed soldiers of Iran-Iraq War: A systematic and meta-analysis review. Psychol Health Med. 2023 Mar;28(3):812-8. doi: 10.1080/13548506.2021.1981408.

63. Carmassi C, Barberi FM, Cordone A, Maglio A, Dell'Oste V, Dell'Osso L. Trauma, PTSD and post-traumatic stress spectrum: 15 years' experience on a multidimensional approach to trauma related psychopathology. J Psychopathol. 2020;26:4-11. doi: 10.36148/2284-0249-376.

64. Lihua M, Kaipeng Z, Xiyan M, Yaowen C, Tao Z. Systematic review and meta-analysis of stress management intervention studies in patients with metabolic syndrome combined with psychological symptoms. Medicine (Baltimore). 2023;102(42):e35558. doi: 10.1097/MD.0000000000035558.

65. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. Curr Diabetes Rev. 2022 Apr 6;18(4):e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.

66. Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. Obesities. 2023 Feb 27;3(1):59-75. doi: 10.3390/obesities301000.

67. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington: American Psychiatric Pub; 2013. 280 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.

68. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

69. Aaseth J, Roer GE, Lien L, Bjrklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. Biomed Pharmacother. 2019 Sep;117:108834. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108834.

70. Bartoli F, Crocamo C, Alamia A, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2015;76(10):e1253-e1261. doi: 10.4088/JCP.14r09199.

71. Deleskog A, Ljung R, Forsell Y, Nevriana A, Almas A, Mller J. Severity of depression, anxious distress and the risk of type 2 diabetes — a population-based cohort study in Sweden. BMC Public Health. 2019 Aug 27;19(1):1174. doi: 10.1186/s12889-019-7322-z.

72. Maguire DG, Ruddock MW, Milanak ME, Moore T, Cobice D, Armour C. Sleep, a Governor of Morbidity in PTSD: A Systematic Review of Biological Markers in PTSD-Related Sleep Disturbances. Nat Sci Sleep. 2020 Jul 31;12:545-562. doi: 10.2147/NSS.S260734.

73. Richards A, Kanady JC, Neylan TC. Sleep disturbance in PTSD and other anxiety-related disorders: an updated review of clinical features, physiological characteristics, and psychological and neurobiological mechanisms. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):55-73. doi: 10.1038/s41386-019-0486-5.

74. Nasir NFM, Draman N, Zulkifli MM, Muhamad R, Draman S. Sleep Quality among Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in the East Coast Region of Peninsular Malaysia. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(9):5211. doi: 10.3390/ijerph19095211.

75. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021 Dec 13;252(2):125-141. doi: 10.1530/JOE-21-0155.

76. Pinheiro MC, Costa HE, Mariana M, Cairrao E. Sleep Deprivation and Its Impact on Insulin Resistance. Endocrines. 2025;6(4):49. doi: 10.3390/endocrines6040049.

77. So CJ, Miller KE, Gehrman PR. Sleep Disturbances Associated With Posttraumatic Stress Disorder. Psychiatr Ann. 2023 Nov 1;53(11):491-495. doi: 10.3928/00485713-20231012-01.

78. Zhang Y, Ren R, Sanford LD, Yang L, Zhou J, Zhang J, et al. Sleep in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. Sleep Med Rev. 2019 Dec;48:101210. doi: 10.1016/j.smrv.2019.08.004.

79. Ansbjerg MB, Sandahl H, Baandrup L, Jennum P, Carlsson J. Sleep impairments in refugees diagnosed with post-traumatic stress disorder: a polysomnographic and self-report study. Eur J Psychotraumatol. 2023;14(1):2185943. doi: 10.1080/20008066.2023.2185943.

80. Lardant E, Vialatte F, Ramdani C, Chauveau F, Gauriau C, Storms L, Trousselard M, Léger D. Chronic insomnia: are patients also suffering from PTSD symptoms? Front Sleep. 2023 Sep 6;2:1207232. doi: 10.3389/frsle.2023.1207232.

81. Ahmadi R, Rahimi-Jafari S, Olfati M, et al. Insomnia and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis on interrelated association (n = 57,618) and prevalence (n = 573,665). Neurosci Biobehav Rev. 2022 Oct;141:104850. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104850.

82. Weber FC, Wetter TC. The Many Faces of Sleep Disorders in Post-Traumatic Stress Disorder: An Update on Clinical Features and Treatment. Neuropsychobiology. 2022;81(2):85-97. doi: 10.1159/000517329.

83. Saguina E, Rollingc J. Sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: Current knowledge and clinical management. L'Encéphale. 2026; 52(3):S64-S72. doi: 10.1016/j.encep.2026.02.004.

84. Lin YC, Chiang JK, Lu CM, Kao YH. Association of Heart Rate Variability with Obstructive Sleep Apnea in Adults. Medicina (Kaunas). 2023;59(3):471. doi: 10.3390/medicina59030471.

85. Tasali E, Pamidi S, Covassin N, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiometabolic Disease: Obesity, Hypertension, and Diabetes. Circ Res. 2025 Aug 15;137(5):764-787. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.125.325676.

86. Catalano F, De Vito F, Cassano V, Fiorentino TV, Sciacqua A, Hribal ML. Circadian Clock Desynchronization and Insulin Resistance. Int J Environ Res Public Health. 2022;20(1):29. doi: 10.3390/ijerph20010029.

87. Tong Y, Li H, Duan M, He Q, Gao Z. Associations between sleep duration with depression and the mediating role of physical activity in patients with chronic respiratory diseases: evidence from three nationwide population-based studies. BMC Psychiatry. 2025 Dec 30;25(1):1198. doi: 10.1186/s12888-025-07592-8.

88. Fasokun M, Akinyemi O, Ogunyankin F, et al. Associations between sleep duration and depression, mental health, physical health, and general health in U.S. adults: A population-based study. PLoS One. 2026 Jan 14;21(1):e0321347. doi: 10.1371/journal.pone.0321347.

89. Agorastos A, Olff M. Sleep, circadian system and traumatic stress. Eur J Psychotraumatol. 2021 Sep 28;12(1):1956746. doi: 10.1080/20008198.2021.1956746.

90. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Type 2 diabetes mellitus, cerebral small vessel disease and depressive disorders. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(3):226-237. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.

91. Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, et al. Sleep and Metabolic Syndrome. Nurs Clin North Am. 2021 Jun;56(2):203-217. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.012.

92. Bewket B, Pimenta AM. The association between sleep duration, insomnia and sleep patterns with metabolic syndrome: an integrative review. Front Clin Diabetes Healthc. 2026;7:1794920. doi: 10.3389/fcdhc.2026.1794920.

93. Ludwig DS, Aronne LJ, Astrup A, et al. The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. Am J Clin Nutr. 2021;114(6):1873-1885. doi: 10.1093/ajcn/nqab270.

94. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. The Association Between Sleep and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Nov 19;12:773646. doi: 10.3389/fendo.2021.773646.

95. Kang KW, Kim MK, Tai-Seung Nam TS, et al. Association Between Sleep and the Metabolic Syndrome Differs Depending on Age. J Sleep Med. 2023;20(1):19-27. doi: 10.13078/jsm.230001.

96. Lin CC, Yang CW, Li CI, Liu CS, Lin CH, Yang SY, Li TC. Causal relationship of sleep duration on risks for metabolic syndrome: a Mendelian randomization study. Diabetol Metab Syndr. 2025 Feb 25;17(1):70. doi: 10.1186/s13098-025-01643-6.

97. Hooshmand E, Akbarzade I, Delbari D, Niroomand M, Ghavidel F, Saatchi M. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults Aged 50 and Above and Associated Factors: A Cross-Sectional Study From Ardakan Cohort Study on Aging (ACSA). Health Sci Rep. 2025 Mar 4;8(3):e70508. doi: 10.1002/hsr2.70508.

98. Mosavat M, Mirsanjari M, Arabiat D, Smyth A, Whitehead L. The Role of Sleep Curtailment on Leptin Levels in Obesity and Diabetes Mellitus. Obes Facts. 2021;14(2):214-221. doi: 10.1159/000514095.

99. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):170. doi: 10.1186/s12933-021-01356-w.

100. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F. ROR: Nuclear Receptor for Melatonin or Not? Molecules. 2021;26(9):2693. doi: 10.3390/molecules26092693.

101. Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. Commun Biol. 2021;4(1):1304. doi: 10.1038/s42003-021-02825-4.

102. Jones OX, Kelly KD, Khoo SK, Kelly RR, Sidles SJ, LaRue AC. The PTSD-Bone Axis: Evidence, Mechanisms, and Management. Curr Osteoporos Rep. 2026 Mar 16;24(1):12. doi: 10.1007/s11914-026-00957-2.

103. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus / Guide for type 2 diabetes mellitus (Review). Di abetes und Stoffwechsel. 2000 Mar 20;9(2):104-136.

104. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña JR, editors. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2019, Section 53. P. 825-850. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.

105. Mehdizadeh M, Fereshtehnejad SM, Goudarzi S, et al. Validity and Reliability of Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in Iranian People with Parkinson's Disease. Parkinsons Dis. 2020;2020:2793945. doi: 10.1155/2020/2793945.

106. Taghizadeh G, Joghataei MT, Goudarzi S, Bakhsheshi M, Habibi SAH, Mehdizadeh M. King's Parkinson's disease pain scale cut-off points for detection of pain severity levels: A reliability and validity study. Neurosci Lett. 2021;745:135620. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135620.

107. Lang AJ, Wilkins K, Roy-Byrne PP, et al. Abbreviated PTSD Checklist (PCL) as a guide to clinical response. Gen Hosp Psychiatry. 2012;34(4):332-338. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.02.003.

108. Roberts NP, Kitchiner NJ, Lewis CE, Downes AJ, Bisson JI. Psychometric properties of the PTSD Checklist for DSM-5 in a sample of trauma exposed mental health service users. Eur J Psychotraumatol. 2021 Jan 26;12(1):1863578. doi: 10.1080/20008198.2020.1863578.

109. Keane TM, Caddell JM, Taylor KL. Mississippi Scale for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder: three studies in reliability and validity. J Consult Clin Psychol. 1988;56(1):85-90. doi: 10.1037/0022-006x.56.1.85.

110. Beresford T, Wahlberg L, Hipp D, Ronan PJ. Psychological Adaptive Mechanism Maturity Predicts Good Outcomes in Treatment for Refractory PTSD. Front Psychol. 2021;12:718451. doi: 10.3389/fpsyg.2021.718451.

111. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med. 2006;166(10):1092-1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.

112. Aleksina N, Gerasimenko O, Lavrynenko D, Savchenko O. Ukrainian adaptation of the Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7): diagnostic experience in the state of martial law. Insight: the psychological dimensions of society (Ukraine). 2024;11:77-103. Ukrainian. doi: 0.32999/2663-970X/2024-11-5.

113. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001 Sep;16(9):606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.

114. Cheung RYM. Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). In: Medvedev ON, Krägeloh CU, Siegert RJ, Singh NN, editors. Handbook of Assessment in Mindfulness Research. Basel: Springer, Cham: Springer Nature Link; 2025. 1837-1848 pp. doi: 10.1007/978-3-031-47219-0_63.

115. Carpi M, Dias SF, Marques DR, Liguori C. Thirty-five years of the Pittsburgh sleep quality index: a critical appraisal and a path forward for its contemporary use. Sleep Med Rev. 2026 Jun 17:89:102326. doi: 10.1016/j.smrv.2026.102326.

116. Carpi M. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a brief review. Occup Med (Lond). 2025 Apr 4;75(1):14-15. doi: 10.1093/occmed/kqae121.

117. Stanić M, Krasnik R, Mikov A, et al. Assessment of sleep quality among physiotherapists using the Pittsburgh Sleep Quali-

ty Index (PSQI): A pilot study. Work. 2026;83(1):219-226. doi: 10.1177/10519815251365106.

118. Statistical Methods for Biomedical Research. Fang J, editor. Singapore: World Scientific Publishing; 2021. 700 p. doi: 10.1142/12060.

119. Ahmed S, Padhee S. Application of statistics in biomedical research. JIMR. 2024;2(2):66-71. doi: 10.4103/jimr.jimr_1_24.

120. Yardibi F, Chen C, Aladag CH, Kose O. Current Trends and Future Directions of Statistical Methods in Medical Research: A Scientometric Analysis. J Eval Clin Pract. 2025;31(6):e70257. doi: 10.1111/jep.70257.

Отримано/Received 05.05.2026
Рецензовано/Revised 13.07.2026
Прийнято до друку/Accepted 11.08.2026

Information about authors

Volodymyr Sehin, PhD-student, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: volodymyr.segin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8046-8011

Alexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; https://orcid.org/0000-0001-7519-2279

Veronika Sehin, Student, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: veronika.sehin@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-8244-4735

Marta Hotsko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martahotsko@ukr.net; phone: +380 (67) 380-89-45; https://orcid.org/0000-0003-3490-6196

Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkov@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; https://orcid.org/0000-0002-6414-0956

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

Information about funding. This study was conducted within the framework of the comprehensive research projects "Pathogenetic Mechanisms, Diagnosis, and Treatment of Cardiovascular, Digestive, Endocrine, and Respiratory Diseases in Clinical and Experimental Settings" (State Registration No. 0120U002142) and "Etiology, Pathogenesis, Treatment, and Prevention of Cardiovascular, Respiratory, Endocrine, and Digestive Diseases in Military Personnel and Civilians" (State Registration No. 0125U000933), carried out by the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Authors' contribution. V.B. Sehin — concept and design, data collection, text writing, editing; A.A. Serhiyenko — concept, text writing, editing; V.V. Sehin — text writing, statistical analysis; M.E. Hotsko, V.A. Serhiyenko — literature analysis, editing.

V.B. Sehin, A.A. Serhiyenko, V.V. Sehin, M.Ye. Hotsko, V.A. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The impact of distress caused by hybrid warfare on the mental and physical health of patients with metabolic syndrome and post-traumatic stress disorder (a literature review and our own observations)

Abstract. ***Background.*** Ongoing hostilities have led to a sharp increase in the number of psycho-emotional disorders, the development of distress and the components of metabolic syndrome (MetS) observed in post-traumatic stress disorder (PTSD). Chronodestruction, anxiety and depression, as well as eating disorders, form part of the pathogenesis of MetS and PTSD. Furthermore, impaired sleep quality negatively affects the circadian rhythm of metabolic modulators. The purpose of the study: to determine the specific effects of distress caused by hybrid warfare on the mental and physical health of patients with MetS. ***Materials and methods.*** A single-centre cross-sectional study was conducted, in which 80 male military personnel aged 23–57 years took part following screening. The participants were divided into four equivalent groups of 20 individuals each: group 1 — PTSD and MetS; group 2 — PTSD without MetS; group 3 — MetS without a diagnosed PTSD; group 4 — either of these conditions (controls). To comprehensively assess psycho-emotional well-being, the following questionnaires were used: the 7-item Abbreviated PTSD Checklist (PCL-7); the Mississippi Scale for Combat-Related PTSD (M-PTSD-C); the Generalised Anxiety Disorder Assessment (GAD-7); the Patient Health Questionnaire (PHQ-9); and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). The Shapiro-Wilk test was used to check for normality of distribution of quantitative variables; the Kruskal-Wallis test was applied to compare four independent groups. Where significant intergroup differences were identified, multiple pairwise comparisons were carried out using Dunn's index with Holm's correction. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Pearson's χ^2 test was used to compare them; the strength of association was assessed with Cramér's V coefficient. Correlations between psychometric indicators were determined using Spearman's rank correlation coefficient (ρ). ***Results.*** Military service members with PTSD are characterised by more pronounced, statistically significant psycho-emotional disturbances compared to individuals without this disorder. The most unfavourable psychometric profiles are observed in patients with a combination of PTSD and MetS, as evidenced by the highest scores on the PCL-7, M-PTSD-C, GAD-7, PHQ-9 and PSQI ($P < 0.001$). Close correlations were found between post-traumatic symptoms, anxiety, depression and sleep quality. The strongest correlations were noted between the M-PTSD-C and the PCL-7 ($\rho = 0.822$), as well as between the GAD-7 and the PHQ-9 ($\rho = 0.782$), confirming the interrelated nature of psycho-emotional disorders in military personnel with PTSD. ***Conclusions.*** MetS is associated with a further deterioration in the psycho-emotional state and sleep quality among military service members with PTSD. However, it is PTSD itself that is the primary factor in the development of anxiety disorders, depression and sleep problems. Impaired sleep quality is one of the key components in the clinical picture of PTSD. The findings highlight the need for a comprehensive approach to the examination of military personnel with PTSD, utilising validated psychometric instruments, mandatory screening to identify anxiety and depressive disorders, assessment of sleep quality, and timely identification of the components of MetS.

Keywords: military personnel; metabolic syndrome; post-traumatic stress disorder; distress; questionnaires; cognitive impairment; sleep quality; obesity; diabetes mellitus

International Journal of Endocrinology

Огляд
Review

UDC 616.53-002.33+616.5-004+616.379-008.64]-07-085 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1790

L.V. Kuts, A.M. Loboda, O.K. Melekhovets, S.I. Bokova
Sumy State University, Sumy, Ukraine

The role of insulin resistance in the pathogenesis of acne vulgaris and rosacea: a narrative review

Abstract. *Acne vulgaris and rosacea are common chronic inflammatory dermatoses with complex and multifactorial pathogenesis. Emerging evidence suggests that insulin resistance may contribute to their development or clinical expression through compensatory hyperinsulinemia, altered insulin-like growth factor-1 signalling, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. This narrative review summarizes current evidence regarding the relationship between insulin resistance, acne vulgaris, and rosacea. A targeted literature search was conducted in PubMed/MEDLINE for publications from January 2016 to August 2026. Additional relevant studies were identified through screening of the reference lists of systematic reviews, meta-analyses, and original clinical and mechanistic studies. Priority was given to publications addressing insulin resistance, hyperinsulinemia, HOMA-IR, insulin-like growth factor-1, mTORC1, acne vulgaris, rosacea, metabolic abnormalities, oxidative stress, and dietary interventions. Observational studies and meta-analytic findings generally indicate higher insulin resistance indices among patients with acne than among controls. Potential mechanisms include activation of the PI3K/Akt/mTORC1 pathway, enhanced androgen signalling, sebaceous lipogenesis, follicular hyperkeratinisation, and inflammatory responses. Low-glycaemic-load dietary interventions and insulin-sensitizing treatment have shown potential benefits in selected patients, although the available evidence remains limited. The association between insulin resistance and rosacea is less clearly established. Small case-control studies have reported increased insulin resistance and metabolic abnormalities in patients with rosacea, whereas evidence from broader cardiometabolic studies remains inconsistent. Shared inflammatory, oxidative, and vascular mechanisms provide biological plausibility but do not establish causality. Insulin resistance may therefore represent a metabolic comorbidity or disease-modifying factor, particularly in acne vulgaris. Prospective studies using standardized metabolic assessments are needed to clarify causal relationships and determine whether improving insulin sensitivity affects dermatological outcomes.*

Keywords: *acne vulgaris; rosacea; insulin resistance; insulin-like growth factor-1; clinical outcomes; narrative review*

Introduction

Acne vulgaris and rosacea are common chronic inflammatory dermatoses that predominantly involve the face. Acne is a disorder of the pilosebaceous unit, with the highest prevalence observed during adolescence and early adulthood, although the disease may persist into later adult life [1]. Recent global burden analyses confirm that acne remains highly prevalent among adolescents and young adults worldwide and may persist beyond adolescence, contributing substantially to the overall burden of skin disease [26, 27]. Rosacea is characterized by persistent centrofacial erythema, recurrent flushing, telangiectasia, and inflammatory papules or pustules. A systematic review and meta-analysis estimated that rosacea affects approximately 5.46 % of the adult population worldwide [2].

Although acne and rosacea have distinct clinical and pathogenic characteristics, both disorders involve complex interactions among genetic susceptibility, innate immune responses, inflammatory mediators, and environmental factors [3, 4]. Increasing attention has therefore been directed toward the possible contribution of systemic metabolic abnormalities, particularly insulin resistance. Insulin

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Мелеховець Оксана Костянтинівна, к.мед.н., професор кафедри внутрішньої та сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна; e-mail: o.melekhovets@med.sumdu.edu.ua
For correspondence: Oksana K. Melekhovets, PhD, Professor, Department of Internal and Family Medicine, Educational and Scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.melekhovets@med.sumdu.edu.ua
Full list of authors information is available at the end of the article.

resistance is characterized by reduced responsiveness of insulin-sensitive tissues to insulin and is commonly accompanied, particularly during its early stages, by compensatory hyperinsulinemia [5].

In acne, hyperinsulinemia and increased insulin-like growth factor-1 (IGF-1) bioactivity may promote androgen receptor signalling, sebaceous lipogenesis, follicular keratinization, and inflammatory responses through activation of the PI3K/Akt/mTORC1 (phosphoinositide-3 kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin complex 1) pathway [3, 6, 7]. Recent mechanistic evidence further supports the relevance of insulin/IGF-1-mediated Akt/mTORC1 signalling in acne pathogenesis [28]. A systematic review and meta-analysis found higher indices of insulin resistance among patients with acne than among control participants, although considerable heterogeneity was present across the included studies [8].

Evidence regarding rosacea is more limited. Small case-control studies have reported a higher frequency of insulin resistance or oxidative and metabolic abnormalities among patients with rosacea [9, 10]. Broader systematic evidence also suggests an association between rosacea and components of metabolic syndrome and related cardiometabolic abnormalities [29]. However, a systematic review and meta-analysis identified associations between rosacea and hypertension or dyslipidaemia but did not demonstrate a statistically significant association with diabetes mellitus [11]. These findings suggest that the metabolic component of rosacea remains uncertain and requires further investigation.

This narrative review critically summarizes the available evidence concerning the relationship between insulin resistance, acne vulgaris, and rosacea, with emphasis on proposed pathogenic mechanisms, clinical findings, limitations of the existing literature, and priorities for future research.

Literature search strategy

A targeted literature search was conducted to identify relevant evidence on the relationship between insulin resistance, acne vulgaris, and rosacea. PubMed/MEDLINE was used as the primary bibliographic database. The search focused on articles published from January 2016 to August 2026. Additional relevant publications were identified through reference-list screening of key reviews, systematic reviews, meta-analyses, and original studies. Earlier publications were included when they provided important epidemiological, methodological, or mechanistic evidence that remained relevant to the objectives of this review.

Search terms included combinations of “insulin resistance”, “hyperinsulinemia”, “HOMA-IR”, “insulin-like growth factor-1”, “IGF-1”, “mTORC1”, “acne vulgaris”, “rosacea”, “metabolic syndrome”, “oxidative stress”, “low glycaemic load”, and “metformin”.

Priority was given to systematic reviews, meta-analyses, controlled clinical studies, observational studies, and mechanistic investigations directly relevant to the objectives of this review. Articles published in English and containing clinically or biologically relevant data were considered. Because this article is a narrative review rather than a systematic review, no formal risk-of-bias assessment or quantitative evidence synthesis was performed.

Insulin resistance: pathophysiological background

Insulin resistance is characterized by a reduced biological response of insulin-sensitive tissues, particularly skeletal muscle, adipose tissue, and the liver, to circulating insulin. Pancreatic β-cells initially compensate for reduced insulin sensitivity by increasing insulin secretion, leading to compensatory hyperinsulinemia. Persistent insulin resistance and progressive β-cell dysfunction may subsequently contribute to impaired glucose metabolism, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus [5].

At the molecular level, insulin resistance involves impairment of insulin receptor signalling, particularly alterations in the insulin receptor substrate/phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B pathway. Increased circulating free fatty acids, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and oxidative stress may further interfere with insulin action [5, 30]. Chronic low-grade inflammation can additionally impair insulin signalling and contribute to the maintenance of metabolic dysfunction, creating a bidirectional relationship between metabolic disturbances and inflammatory responses [30, 31].

Compensatory hyperinsulinemia may modify insulin-like growth factor-1 bioactivity, partly through changes in insulin-like growth factor-binding proteins. Increased insulin and IGF-1 signalling can activate the PI3K/Akt/mTORC1 pathway, which regulates cellular growth, protein synthesis, lipid metabolism, and inflammatory responses [5, 6].

These mechanisms are particularly relevant to acne vulgaris. Increased insulin and IGF-1 signalling may promote sebocyte proliferation and lipogenesis, androgen receptor activity, follicular keratinization, and inflammatory mediator production [3, 6, 7, 28]. In rosacea, a direct role of insulin signalling has not been established. Its possible contribution may instead be mediated through systemic inflammation, oxidative stress, and vascular or endothelial dysfunction [5, 9, 10].

In clinical and epidemiological studies, insulin resistance is frequently estimated using the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), which is derived from fasting insulin and glucose concentrations [12, 13]. HOMA-IR is a surrogate estimate rather than a direct measurement of insulin sensitivity, and proposed cut-off values vary among populations and studies. Other surrogate indices based on metabolic variables have also been investigated, further emphasizing that the performance and thresholds of indirect insulin-resistance markers may vary according to population characteristics, including sex and ethnicity [32]. Comparisons among dermatological studies should therefore be interpreted cautiously, particularly when different HOMA-IR thresholds or surrogate indices are applied [12, 13, 32].

Insulin resistance and acne vulgaris

The association between insulin resistance and acne vulgaris has been increasingly investigated in observational and meta-analytic studies. A systematic review and meta-analysis demonstrated higher insulin resistance indices among patients with acne than among control participants, supporting a potential metabolic contribution to the disease [8].

Nevertheless, the included studies showed methodological heterogeneity, particularly regarding patient selection, acne severity, and the thresholds used to define insulin resistance.

Several observational studies have reported increased fasting insulin concentrations, HOMA-IR values, or other surrogate markers of insulin resistance among patients with acne [14–17]. Insulin resistance was more frequent among young men with post-adolescent acne than among age-matched controls [14], and associations have also been reported in patients with moderate-to-severe acne [15, 16]. A separate case-control study using C-peptide and the triglyceride-glucose (TyG) index also found higher insulin-resistance markers among patients with acne [17]. More recent clinical data similarly indicate a substantial prevalence of elevated HOMA-IR among patients with persistent acne, although the observational design limits causal interpretation [33].

However, the relationship between insulin resistance and acne severity is not entirely consistent. Some studies have reported correlations with clinical severity, whereas others have found no significant differences between acne severity groups [14–17, 33]. These findings suggest that insulin resistance may be associated with the presence of acne, while its influence on disease severity remains uncertain.

A biologically plausible link involves insulin and insulin-like growth factor-1 signalling. Hyperinsulinemia may increase biologically active IGF-1 and reduce nuclear FoxO1 activity, thereby enhancing PI3K/Akt/mTORC1 signalling [6]. Activation of this pathway may promote sebocyte proliferation, sebaceous lipogenesis, androgen receptor activity, and follicular keratinization [3, 6, 18]. Recent molecular evidence examining FoxO1 and mTOR expression in patients with acne and metabolic abnormalities provides additional support for the involvement of nutrient-sensitive signalling pathways in acne pathophysiology [34].

Experimental evidence also indicates that IGF-1 can increase sebum production and the expression of inflammatory biomarkers in cultured human sebocytes [7]. These findings provide biological plausibility for the reported epidemiological association between insulin resistance and acne.

Diet may further modify insulin and IGF-1 signalling. High-glycaemic-load diets can increase postprandial insulin signalling and may promote pathways relevant to acne pathogenesis [6]. Clinical and review evidence suggests that low-glycaemic-load dietary patterns may improve acne-related outcomes [19, 20, 36]. In a randomized controlled trial, a low-glycaemic-index and low-glycaemic-load diet significantly reduced circulating IGF-1 concentrations in adults with moderate-to-severe acne, although significant changes in insulin resistance were not demonstrated during the short intervention period [35]. Systematic evidence also supports a modest association between higher dietary glycaemic index or glycaemic load and acne development or severity, while emphasizing heterogeneity among available studies [36].

Overall, current evidence supports an association between insulin resistance and acne vulgaris but does not establish a direct causal relationship. Differences in study design, population characteristics, acne severity, dietary patterns, and methods of insulin resistance assessment should be considered when interpreting these findings.

Insulin resistance and rosacea

Evidence linking insulin resistance to rosacea remains limited and is derived predominantly from relatively small observational studies.

In a case-control study involving 47 patients with rosacea and 50 age-, sex-, and body mass index (BMI)-matched controls, insulin resistance was more frequent among patients with rosacea. However, the prevalence of metabolic syndrome did not differ significantly between the groups [9].

A subsequent case-control study involving 61 patients with rosacea and 60 controls reported metabolic and haematological abnormalities among patients with rosacea, supporting the possibility of a broader systemic association [21].

Additional evidence indicates that patients with rosacea may exhibit elevated HOMA-IR values and altered oxidative balance. Disturbances in thiol-disulfide homeostasis have been reported together with higher insulin resistance indices and anthropometric measurements among patients with rosacea [10]. However, differences in body mass index and waist-to-hip ratio may have contributed to the observed association.

The potential relationship between insulin resistance and rosacea may involve overlapping inflammatory, oxidative, endothelial, and vascular mechanisms. Insulin resistance is associated with chronic low-grade inflammation and oxidative stress, whereas rosacea is characterized by dysregulated innate immunity, neurovascular hyperreactivity, and abnormal inflammatory responses [4, 5]. Clinical studies provide additional evidence of possible vascular involvement in rosacea. Reduced flow-mediated dilation, a marker of endothelial dysfunction, has been reported in patients with rosacea compared with healthy controls [38]. Evaluation of epicardial fat thickness and the ankle-brachial index has also suggested the presence of subclinical cardiovascular alterations in patients with rosacea [39]. In addition, increased carotid intima-media thickness and alterations in markers related to atherosclerotic risk have been reported, further supporting a possible relationship between rosacea, chronic inflammation, and vascular dysfunction [37].

These findings provide biological plausibility for an association between rosacea and systemic metabolic or vascular abnormalities; however, they do not demonstrate that insulin resistance directly initiates or drives rosacea. Most available studies are observational, and therefore temporal and causal relationships cannot be established.

Meta-analytic evidence concerning cardiometabolic comorbidity is also mixed. A systematic review and meta-analysis reported associations between rosacea and hypertension or dyslipidaemia but did not identify a statistically significant association with diabetes mellitus [11]. Broader systematic evidence has likewise suggested associations between rosacea and components of metabolic syndrome [29]. More recent case-control data from the DataDerm database also identified increased frequencies of several cardiovascular risk factors among patients with rosacea, supporting the possibility of broader systemic cardiometabolic involvement [40]. Differences in diagnostic criteria, population characteristics, rosacea phenotypes, adiposity, medication use, and adjustment for confounding factors may contribute to the inconsistent findings across studies.

Insulin resistance should therefore currently be regarded as a possible metabolic comorbidity or disease-modifying factor in rosacea rather than an established pathogenic determinant. Larger prospective multicentre studies using standardized measures of insulin sensitivity, clearly defined rosacea phenotypes, and adequate adjustment for metabolic and cardiovascular confounders are required. The principal clinical studies evaluating insulin resistance in acne vulgaris and rosacea are summarized in Table 1.

Common pathophysiological mechanisms

Acne vulgaris and rosacea are distinct inflammatory dermatoses. Nevertheless, several biological processes associated with insulin resistance may potentially contribute to both conditions. The most plausible overlapping mechanisms include chronic low-grade inflammation and oxidative stress, whereas nutrient-sensing pathways appear to be substantially better established in acne than in rosacea.

Insulin resistance is accompanied by activation of pro-inflammatory pathways [5]. In acne, innate immune activation involves sebocytes, keratinocytes, and immune cells and contributes to the production of inflammatory mediators [3, 22]. In rosacea, dysregulated innate immunity, abnormal cathelicidin processing, inflammasome-related signalling, and neurovascular dysfunction contribute to cutaneous inflammation [4, 42–45]. Contemporary evidence emphasizes interactions among innate immune pathways, vascular dysregulation, neurogenic inflammation, microbial factors, and environmental triggers in rosacea pathogenesis [42–45]. Systemic metabolic inflammation could therefore potentially amplify pre-existing inflammatory responses in both disorders; however, direct evidence linking insulin resistance to these pathways is substantially stronger for acne than for rosacea.

Oxidative stress may represent another shared mechanism. Increased reactive oxygen species and impaired antioxidant defence have been implicated in acne pathogene-

Table 1. Selected clinical studies evaluating insulin resistance in acne vulgaris and rosacea

Study	Disease	Design and participants	Assessment	Main findings	Main limitations
Belli et al., 2016 [9]	Rosacea	Case-control study; 47 patients with rosacea and 50 age-, sex-, and BMI-matched controls	Fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, metabolic syndrome criteria, and cardiometabolic parameters	Insulin resistance was significantly more frequent in patients with rosacea than in controls, whereas the prevalence of metabolic syndrome did not differ significantly between groups	Small sample size; single-centre case-control design; residual confounding cannot be excluded; causal or temporal relationships cannot be established
Demir Pektas et al., 2022 [10]	Rosacea	Prospective controlled study; 42 patients with rosacea and 50 controls	HOMA-IR, anthropometric measurements, metabolic parameters, and thiol/disulfide homeostasis	Patients with rosacea had significantly higher HOMA-IR values, BMI, and waist-to-hip ratios and showed alterations in thiol/disulfide homeostasis consistent with increased oxidative stress	Relatively small sample; significant between-group differences in BMI and waist-to-hip ratio may have confounded the association between rosacea and insulin resistance
Nagpal et al., 2016 [14]	Acne vulgaris	Cross-sectional controlled study; 100 post-adolescent men with acne and 100 age-matched male controls	Fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, and metabolic syndrome criteria	Insulin resistance was significantly more frequent in patients with acne than in controls (22 vs. 11 %). The prevalence of insulin resistance did not differ significantly among acne severity groups	Only men were included; cross-sectional design; HOMA-IR > 2.5 was arbitrarily defined as insulin resistance; causal relationships cannot be established
Hasrat and Al-Yassen, 2023 [17]	Acne vulgaris	Case-control study; 43 patients with acne and 48 age- and sex-matched controls	C-peptide concentration and TyG index	C-peptide and TyG index values were significantly higher in patients with acne than in controls, and both markers showed positive correlations with acne severity	Small, single-centre study; C-peptide and TyG index were used as surrogate markers of insulin resistance rather than direct measures of insulin sensitivity or HOMA-IR
Belli et al., 2017 [21]	Rosacea	Case-control study; 61 patients with rosacea and 60 healthy controls	Biochemical and haematological parameters, metabolic syndrome, insulin resistance, and inflammatory cell ratios	Patients with rosacea demonstrated differences in several metabolic and haematological parameters, supporting a possible association between rosacea, systemic inflammation, and metabolic abnormalities	Single-centre observational study; relatively small sample; multiple laboratory outcomes; causal relationships cannot be established

sis [23]. A recent systematic review and meta-analysis of circulating oxidative-stress biomarkers further demonstrated alterations in oxidative balance among patients with acne vulgaris [41]. Oxidative imbalance has also been described in patients with rosacea and may contribute to inflammatory and vascular abnormalities [10, 42, 43].

The IGF-1/PI3K/Akt/mTORC1 pathway is particularly relevant to acne. Its activation promotes sebaceous lipogenesis, keratinocyte proliferation, androgen signalling, and inflammatory responses [6, 7, 18, 28]. In contrast, current evidence regarding rosacea primarily emphasizes innate immune dysregulation, neurovascular mechanisms, microbial factors, and environmental influences rather than a direct pathogenic role for insulin/IGF-1/mTORC1 signalling [42–45]. A comparable causal role of the IGF-1/mTORC1 pathway in rosacea has therefore not been established and should not be inferred from the acne literature.

The relative importance of these mechanisms differs between the two diseases. Sebaceous gland hyperactivity and follicular hyperkeratinization are central to acne, whereas neurovascular dysregulation, abnormal vasodilation, cathelicidin-associated inflammation, and complex interactions between innate immunity and environmental factors are more characteristic of rosacea [3, 4, 42–45]. Insulin resistance may therefore act as a systemic modifier of inflammatory activity rather than as a single common cause of acne and rosacea.

The proposed links between insulin resistance, acne vulgaris, and rosacea, together with the relative strength of the supporting evidence, are summarized in Table 2.

Discussion

The available evidence suggests that insulin resistance may be more consistently associated with acne vulgaris than with rosacea. In acne, this relationship is supported by a systematic review and meta-analysis as well as several observational studies reporting higher HOMA-IR values, fasting insulin concentrations, C-peptide levels, or other surrogate markers of insulin resistance in affected patients [8, 14–17]. Additional clinical evidence has demonstrated associations between severe acne, insulin resistance, and inflammatory abnormalities, further supporting a possible interaction between metabolic dysfunction and cutaneous inflammation [46]. Population-based data have also identified differences in cardiovascular and metabolic profiles among adults with acne, although such observational findings do not establish causality [47].

Mechanistic data provide biological plausibility for these observations. Hyperinsulinemia and increased IGF-1 signalling may enhance PI3K/Akt/mTORC1 activity, sebaceous lipogenesis, androgen signalling, follicular keratinization, and inflammatory responses [3, 6, 7, 18, 28]. Oxidative stress and chronic low-grade inflammation may provide additional links between acne and metabolic abnormalities [48]. Macrophage-mediated innate immune responses are also increasingly recognized as important components of acne inflammation, although their direct relationship with insulin resistance remains insufficiently established [54].

The relationship may be particularly relevant in persistent and adult acne. A recent systematic review of adult female acne identified interactions among hormonal factors, genetic susceptibility, dietary exposures, and metabolic pathways, including insulin- and IGF-1-related mechanisms [51]. Nevertheless, differences in age, sex, adiposity, endocrine status, and disease phenotype make it difficult to generalize metabolic findings across all patients with acne [51].

The evidence concerning rosacea is substantially weaker. Small observational studies have reported higher frequencies of insulin resistance, metabolic abnormalities, and oxidative

Table 2. Comparison of the proposed role of insulin resistance in acne vulgaris and rosacea

Characteristic	Acne vulgaris	Rosacea	Key supporting references
Overall strength of evidence	Moderate	Low	Acne [8, 14–17]; rosacea [9–11, 21]
Dedicated meta-analysis of insulin resistance	Yes	No dedicated meta-analysis identified	Acne [8]; rosacea [9–11]
Increased HOMA-IR/ insulin-resistance markers	Reported in several studies	Reported in small observational studies	Acne [14–17]; rosacea [9, 10]
IGF-1 pathway	Mechanistically supported	Insufficient direct evidence	Acne [6, 7, 18]; rosacea [4]
mTORC1 pathway	Mechanistically supported	Insufficient direct evidence	Acne [6, 18]; rosacea [4]
Sebaceous gland involvement	Central	Not central	Acne [3, 7, 18]; rosacea [4]
Neurovascular component	Limited role in established acne pathogenesis	Major disease feature	Acne [3]; rosacea [4]
Oxidative stress	Implicated	Implicated	Acne [23]; rosacea [10]
Low-glycaemic-load dietary evidence	Clinical and review evidence available	Insufficient direct evidence	Acne [19, 20]; rosacea: no direct intervention evidence identified
Clinical implication	Metabolic evaluation may be considered in selected patients	Further evidence required	Acne [8, 14–17]; rosacea [9–11]

imbalance among patients with rosacea [9, 10, 21]. However, these studies are limited by relatively small sample sizes, single-centre designs, and possible confounding by adiposity and other cardiometabolic factors. Systematic review and meta-analytic evidence suggests associations between rosacea and several cardiovascular risk factors, although the relationship with insulin resistance or diabetes is not statistically conclusive [11, 29, 52]. Therefore, insulin resistance should currently be interpreted as a possible comorbidity or modifying factor rather than an established pathogenic driver of rosacea.

Rosacea itself should be considered within a broader multifactorial framework. Contemporary evidence emphasizes interactions among genetic susceptibility, innate immune dysregulation, neurovascular abnormalities, environmental exposures, and systemic comorbidities [4, 53]. These mechanisms may overlap with systemic inflammatory and metabolic pathways without implying a direct causal role for insulin resistance [53].

Differences in study design may partly explain the heterogeneity of the available findings. Insulin resistance has been assessed using fasting insulin, HOMA-IR, C-peptide, and the triglyceride-glucose index [12–17]. HOMA-IR remains an indirect estimate rather than a direct physiological measurement of insulin sensitivity, and proposed cut-off values differ among populations [12, 13]. Differences in age, sex, body mass index, adiposity, acne severity, rosacea phenotype, dietary habits, medication exposure, and endocrine comorbidities further limit direct comparisons between studies.

Dietary factors represent an additional area of interest, particularly in acne. Current reviews indicate that high-glycaemic dietary patterns may influence insulin- and IGF-1-related signalling, whereas low-glycaemic dietary approaches may improve acne outcomes in some patients [6, 19, 20, 35, 36, 49]. However, the evidence remains heterogeneous, and dietary effects may be influenced by broader nutritional patterns, body-weight changes, and lifestyle factors [49].

Omega-3 fatty acids have also been investigated as a potential adjunctive approach. In a prospective intervention study, a Mediterranean-style dietary intervention combined with omega-3 supplementation increased EPA/DHA status and was accompanied by improvement in acne severity. However, because the study was not a large randomized placebo-controlled trial and combined dietary modification with supplementation, its findings should be considered supportive rather than definitive [50].

Dairy intake has likewise been examined in relation to acne. A systematic review and meta-analysis involving 78,529 children, adolescents, and young adults reported an epidemiological association between dairy consumption and acne. Nevertheless, most included studies were observational, and heterogeneity and potential confounding limit causal interpretation [55].

Overall, dietary and metabolic findings should be interpreted within a multifactorial model of acne. Current evidence does not justify replacing established dermatological therapy with dietary or insulin-sensitizing interventions. Rather, metabolic and lifestyle assessment may have an adjunctive role in selected patients, particularly when obesity, dysglycaemia, polycystic ovary syndrome, dyslipidaemia, or other metabolic risk factors are clinically suspected.

Several limitations of this narrative review should be acknowledged. The literature search was targeted rather than systematic, no formal risk-of-bias assessment was performed, and much of the available evidence is observational. Selection bias, residual confounding, reverse causation, publication bias, and heterogeneity in the definition of insulin resistance cannot be excluded. In addition, the evidence base is substantially larger for acne vulgaris than for rosacea, limiting direct comparison between the two disorders.

Future research should prioritize prospective multicentre studies using standardized metabolic assessments, clearly defined dermatological phenotypes, and adequate adjustment for age, sex, adiposity, endocrine disorders, diet, medication use, and other potential confounders. Longitudinal studies are particularly important to determine whether insulin resistance precedes disease onset, modifies disease persistence or severity, or represents a secondary metabolic association.

Overall, the current literature supports a more plausible and better documented relationship between insulin resistance and acne vulgaris than between insulin resistance and rosacea. The available evidence justifies continued investigation of metabolic factors in selected patients but remains insufficient to recommend routine insulin-resistance screening for all patients with either disorder.

Clinical implications and future perspectives

The reported associations between insulin resistance and inflammatory facial dermatoses may have clinical relevance, particularly among patients with additional metabolic or endocrine risk factors. However, current evidence does not support routine insulin-resistance screening in every patient with acne vulgaris or rosacea.

When metabolic risk is clinically suspected, assessment may include body mass index, waist circumference, blood pressure, fasting glucose, and lipid profile. Fasting insulin and HOMA-IR may be considered in selected cases, but HOMA-IR should not be interpreted as a universally standardized diagnostic test [12, 13]. The variability of indirect insulin-resistance indices across populations further supports cautious interpretation of isolated HOMA-IR values and emphasizes the need to integrate metabolic findings with the overall clinical context.

Lifestyle measures aimed at improving insulin sensitivity may provide additional benefits, particularly in patients with acne and accompanying metabolic risk factors. Clinical and review evidence suggests that low-glycaemic-load dietary patterns may influence insulin- and IGF-1-related pathways and may improve acne outcomes in selected patients [19, 20, 35, 36, 49]. A randomized controlled trial demonstrated that adding a low-glycaemic-load and low-glycaemic-index diet to conventional treatment was associated with improvement in moderate acne, providing additional clinical support for dietary modification as an adjunctive strategy [56]. Nevertheless, dietary interventions should be regarded as supportive measures rather than replacements for established acne therapies.

Metformin has also been investigated as a potential adjunctive treatment for acne. A recent meta-analysis reported improvement in acne outcomes with oral metformin monotherapy in patients without polycystic ovary syndrome or other major endocrinopathies [24]. A separate systematic review also suggested a potential beneficial role for metformin in acne management, while emphasizing the heterogeneity and methodological limitations of the available studies [57]. A randomized open-label study previously reported additional benefit when metformin was combined with conventional acne treatment [25]. Metformin should therefore not replace established acne therapies and should be considered only when clinically appropriate, particularly in patients with relevant metabolic or endocrine abnormalities.

For rosacea, there is currently insufficient evidence to recommend insulin-sensitizing therapy specifically for cutaneous disease. Although insulin resistance has been reported more frequently in some observational studies of patients with rosacea [9, 10], these findings do not demonstrate that correction of insulin resistance improves rosacea outcomes. Current management should therefore continue to focus on established phenotype-directed rosacea therapies rather than metabolic treatment in the absence of an independent metabolic indication.

Future investigations should determine whether insulin resistance precedes disease development, influences particular clinical phenotypes or disease severity, or represents a secondary metabolic association. Studies should also evaluate whether improvement in insulin sensitivity results in clinically meaningful changes in inflammatory lesion counts, persistent erythema, patient-reported outcomes, and long-term disease control. Prospective multicentre studies using standardized metabolic definitions, clearly characterized dermatological phenotypes, and adequate adjustment for age, sex, adiposity, diet, endocrine disorders, medication use, and other potential confounding variables are required.

From a clinical perspective, metabolic evaluation appears most appropriate when conventional risk factors or clinical features suggest an underlying metabolic or endocrine disorder rather than as universal screening in all patients with acne vulgaris or rosacea. Until stronger prospective and interventional evidence becomes available, metabolic interventions should be considered individualized adjunctive strategies rather than disease-specific standard therapy.

More broadly, recent evidence emphasizes that insulin resistance, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and other components of metabolic syndrome may intersect with the pathophysiology of several inflammatory dermatological disorders [58]. For rosacea, contemporary clinical guidance continues to support individualized, phenotype-directed management using established topical, systemic, and procedural therapies according to the predominant clinical manifestations [59]. Recent systematic review and meta-analytic evidence further supports the efficacy of several established topical therapies for inflammatory lesions and persistent facial erythema in rosacea [60]. These findings reinforce the need to distinguish evidence-based dermatological treatment from metabolic interventions, which should currently be reserved for patients with independent metabolic indications.

Conclusions

Current evidence suggests that insulin resistance may contribute to acne vulgaris through compensatory hyperinsulinemia, enhanced IGF-1 signalling, mTORC1 activation, androgen activity, sebaceous lipogenesis and inflammation. Observational studies and meta-analytic findings generally support an association between insulin resistance and acne, although a direct causal relationship has not been established.

The evidence concerning rosacea is substantially more limited. Insulin resistance may interact with systemic inflammation and oxidative stress, but current findings are inconsistent and are largely derived from small cross-sectional or case-control studies. Insulin resistance should therefore be regarded as a possible comorbidity or disease-modifying factor rather than a confirmed cause of rosacea.

Metabolic assessment may be appropriate among selected patients with relevant clinical risk factors, but routine screening of all patients cannot currently be recommended. Well-designed prospective studies are needed to clarify temporal and causal relationships, identify susceptible clinical phenotypes and determine whether improvement of insulin sensitivity can meaningfully influence dermatological outcomes.

References

1. Guguluș DL, Vâță D, Popescu IA, Pătrașcu AI, Halip IA, Mocanu M, et al. The epidemiology of acne in the current era: trends and clinical implications. Cosmetics. 2025;12(3):106. doi: 10.3390/cosmetics12030106.

2. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018;179(2):282-289. doi: 10.1111/bjd.16481.

3. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, van Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. Br J Dermatol. 2019;181(4):677-690. doi: 10.1111/bjd.17981.

4. Andrusiewicz A, Khimuk S, Mijas D, Shmorhun B, Nowicka D. Molecular mechanisms in the etiopathology of rosacea — systematic review. Int J Mol Sci. 2025;26(23):11292. doi: 10.3390/ijms262311292.

5. Pei J, Wang B, Wang D. Current studies on molecular mechanisms of insulin resistance. J Diabetes Res. 2022;2022:1863429. doi: 10.1155/2022/1863429.

6. Grafanaki K, Bakoli Sgourou D, Maniatis A, Zouboulis CC. Exposome involvement in the development of acne vulgaris. Front Immunol. 2026;17:1779036. doi: 10.3389/fimmu.2026.1779036.

7. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. Ann Dermatol. 2017;29(1):20-25. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.20.

8. Nickles MA, Sharma D, Tsoukas MM, Ashack KA. Acne and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2022;87(3):687-688. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.033.

9. Belli AA, Ozbas Gok S, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. Eur J Dermatol. 2016;26(3):260-264. doi: 10.1684/ejd.2016.2748.

10. Demir Pektas S, Cinar N, Pektas G, Akbaba G, Kara A, Hancer HS, et al. Thiol/disulfide homeostasis and its relationship

with insulin resistance in patients with rosacea. J Cosmet Dermatol. 2022;21(6):2655-2661. doi: 10.1111/jocd.14477.

11. Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie HF, Shi W, et al. Association between rosacea and cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020;83(5):1331-1340. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.113.

12. Sahoo SS, Madhu SV, Mehndiratta M, Almeida EA, Garg S. Diagnostic tools for insulin resistance: a narrative review. J Diabetol. 2025;16(4):299-307. doi: 10.4103/jod.jod_43_25.

13. Di Maio G, Tafuri MG, Casillo M, Messina A, Allocca S, Villano I, et al. Physiological regulation of nutritional and metabolic biomarkers in obesity: implications for precision nutrition. Nutrients. 2026;18(6):1014. doi: 10.3390/nu18061014.

14. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin resistance and metabolic syndrome in young men with acne. JAMA Dermatol. 2016;152(4):399-404. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4499.

15. Singh M, Shri D. Insulin resistance in moderate to severe acne vulgaris. Indian J Dermatol. 2022;67(2):205. doi: 10.4103/ijd.ijd_396_21.

16. Gruszczyńska M, Sadowska-Przytocka A, Szybiak W, Więckowska B, Łącka K. Insulin resistance in patients with acne vulgaris. Biomedicines. 2023;11(8):2294. doi: 10.3390/biomedicines11082294.

17. Hasrat NH, Al-Yassen AQ. The relationship between acne vulgaris and insulin resistance. Cureus. 2023;15(1):e34241. doi: 10.7759/cureus.34241.

18. Okoro OE, Camera E, Flori E, Ottaviani M. Insulin and the sebaceous gland function. Front Physiol. 2023;14:1252972. doi: 10.3389/fphys.2023.1252972.

19. Cebulla P, Czempik E, Wilk H, Turkowska I, Domaszewski P, Chilicka-Hebel K. Glycemic instability and skin health: metabolic mechanisms linking dietary patterns with cutaneous dysfunction. J Clin Med. 2026;15(15):5830. doi: 10.3390/jcm15155830.

20. Dessinioti C, Dreno B. Diet and acne: facts and controversies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026 May 20. doi: 10.1111/jdv.70504.

21. Belli AA, Kara A, Ozbas Gok S. Can hematologic parameters be an indicator of metabolic disorders accompanying rosacea? Acta Dermatovenerol Croat. 2017;25(2):145-150. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871930/.

22. Jin Z, Song Y, He L. A review of skin immune processes in acne. Front Immunol. 2023;14:1324930. doi: 10.3389/fimmu.2023.1324930.

23. Kardeh S, Moein SA, Namazi MR, Kardeh B. Evidence for the important role of oxidative stress in the pathogenesis of acne. Galen Med J. 2019;8:e1291. doi: 10.31661/gmj.v0i0.1291.

24. Szefler L, Szybiak-Skora W, Sadowska-Przytocka A, Zaba R, Wieckowska B, Lacka K. Metformin therapy for acne vulgaris: a meta-analysis. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(6):728. doi: 10.3390/ph17060728.

25. Robinson S, Kwan Z, Tang MM. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a randomized open-labeled study. Dermatol Ther. 2019;32(4):e12953. doi: 10.1111/dth.12953.

26. Zhu Z, Zhong X, Luo Z, Liu M, Zhang H, Zheng H, et al. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10–24 years from 1990 to 2021: a trend analysis. Br J Dermatol. 2025;192(2):228-237. doi: 10.1093/bjd/ljae352.

27. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? Br J Dermatol. 2021;184(2):219-225. doi: 10.1111/bjd.19477.

28. Melnik BC. Acne transcriptomics: fundamentals of acne pathogenesis and isotretinoin treatment. Cells. 2023;12(22):2600. doi: 10.3390/cells12222600.

29. 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.

30. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. J Cell Physiol. 2019;234(6):8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603.

31. Szukiewicz D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. Int J Mol Sci. 2023;24(12):9818. doi: 10.3390/ijms24129818.

32. Baneu P, Văcărescu C, Drăgan SR, Cirin L, Lazăr-Höcher AI, Cozgarea A, et al. The triglyceride/HDL ratio as a surrogate biomarker for insulin resistance. Biomedicines. 2024;12(7):1493. doi: 10.3390/biomedicines12071493.

33. Srivastava PR, Khare J, Saxena A, Jindal S. Correlation between acne and insulin resistance; experience from central India. J Family Med Prim Care. 2024;13(2):723-725. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1232_23.

34. Akdağ N, Atli E, Zhuri D, Sezginer Güler H, Gürsel Ürün Y. A study of FoxO1, mTOR, miR-21, miR-29b, and miR-98 expression levels regarding metabolic syndrome in acne vulgaris patients. Cureus. 2024;16(3):e56562. doi: 10.7759/cureus.56562.

35. Burris J, Shikany JM, Rietkerk W, Woolf K. A low glycemic index and glycemic load diet decreases insulin-like growth factor-1 among adults with moderate and severe acne: a short-duration, 2-week randomized controlled trial. J Acad Nutr Diet. 2018;118(10):1874-1885. doi: 10.1016/j.jand.2018.02.009.

36. Meixiong J, Ricco C, Vasavda C, Ho BK. Diet and acne: a systematic review. JAAD Int. 2022;7:95-112. doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.012.

37. Kulaklı S, Yıldırmak S, Oğuz ID, Usta M, Aksan B. Evaluation of atherosclerotic risk in rosacea patients through serum fetuin-A and carotid intima media thickness. J Cosmet Dermatol. 2024;23(3):1075-1084. doi: 10.1111/jocd.16094.

38. Caf N, Özkök Akbulut T, Can MM, Sarı M, Atsü AN, Türkoğlu Z. Evaluation of subclinical atherosclerosis in rosacea patients by flow-mediated dilatation method. J Cosmet Dermatol. 2023;22(3):1001-1010. doi: 10.1111/jocd.15492.

39. Aksu Çerman A, Kara AE, Aktaş E, Kıvanç Altunay İ. Evaluation of epicardial fat thickness and the ankle-brachial index in patients with rosacea: a case-control study. J Cosmet Dermatol. 2021;20(9):3041-3045. doi: 10.1111/jocd.13997.

40. Sharma D, Pagan AD, Caldas SA, Correa da Rosa J, Aninos A, Ungar B. Association between rosacea and increased cardiovascular risk factors: a case-control study using the DataDerm database. JAAD Int. 2024;17:153-154. doi: 10.1016/j.jdin.2024.08.014.

41. Su L, Wang F, Wang Y, Qin C, Yang X, Ye J. Circulating biomarkers of oxidative stress in people with acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2024;316(4):105. doi: 10.1007/s00403-024-02840-5.

42. Geng RSQ, Bourkas AN, Sibbald RG, Sibbald C. Biomarkers in rosacea: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38(6):1048-1057. doi: 10.1111/jdv.19732.

43. Chen C, Wang P, Zhang L, Liu X, Zhang H, Cao Y, et al. Exploring the pathogenesis and mechanism-targeted treatments of rosacea: previous understanding and updates. Biomedicines. 2023;11(8):2153. doi: 10.3390/biomedicines11082153.

44. Hu XM, Li ZX, Zhang DY, Yang YC, Zheng SY, Zhang Q, et al. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. Heliyon. 2022;8(10):e10874. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10874.

45. Fisher GW, Travers JB, Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets. Front Med (Lausanne). 2023;10:1292722. doi: 10.3389/fmed.2023.1292722.

46. AbdElneam AI, Alhajlah S, Al-Dhubaibi MS, Bahaj SS, Mohammed GF, et al. In severe acne vulgaris, TNF-α gene variants are connected to increased TNF-α gene expression and insulin resistance. Skin Res Technol. 2024;30:e13811. doi: 10.1111/srt.13811.

47. Sinikumpu SP, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Cardiovascular and metabolic profile of subjects with acne in a cohort of middle-aged patients: a general population study of 1,932 subjects. Acta Derm Venereol. 2023;103:adv5921. doi: 10.2340/actadv.v103.5921.

48. Bungau AF, Radu AF, Bungau SG, Vesa CM, Tit DM, Endres LM. Oxidative stress and metabolic syndrome in acne vulgaris: pathogenetic connections and potential role of dietary supplements and phytochemicals. Biomed Pharmacother. 2023;164:115003. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115003.

49. Ryguła I, Pikiewicz W, Kaminiów K. Impact of diet and nutrition in patients with acne vulgaris. Nutrients. 2024;16(10):1476. doi: 10.3390/nu16101476.

50. Guertler A, Neu K, Lill D, Clanner-Engelshofen B, French LE, Reinholz M. Exploring the potential of omega-3 fatty acids in acne patients: a prospective intervention study. J Cosmet Dermatol. 2024;23(10):3295-3304. doi: 10.1111/jocd.16434.

51. Telkkälä A, Sinikumpu SP, Huilaja L. Etiology of adult female acne — systematic review. Health Sci Rep. 2025;8(5):e70697. doi: 10.1002/hsr2.70697.

52. Zhang J, Yan Y, Jiang P, Liu Z, Liu Y, Liu Y, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Cosmet Dermatol. 2021;20(9):2715-2722. doi: 10.1111/jocd.13884.

53. Grafanaki K, Bakoli Sgourou D, Maniatis A, Pasmatzi E. The exposomal imprint on rosacea: more than skin deep. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026;40(3):387-403. doi: 10.1111/jdv.70112.

54. Feng Y, Li J, Mo X, Ju Q. Macrophages in acne vulgaris: mediating phagocytosis, inflammation, scar formation, and therapeutic implications. Front Immunol. 2024;15:1355455. doi: 10.3389/fimmu.2024.1355455.

55. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy intake and acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis of 78,529 children, adolescents, and young adults. Nutrients. 2018;10(8):1049. doi: 10.3390/nu10081049.

56. Morales-Sánchez MA, Camacho-Rosas LH, García-Becerril I, Peralta-Pedrero ML. Effect of adding a low glycemic load and index diet over 12 weeks in the treatment of moderate acne: a randomized controlled trial. Int J Dermatol. 2023;62(1):e39-e42. doi: 10.1111/ijd.16418.

57. Nguyen S, Nguyen ML, Roberts WS, Wu M, Smith B, Rahaman T, Nguyen H. The efficacy of metformin as a therapeutic agent in the treatment of acne vulgaris: a systematic review. Cureus. 2024;16(3):e56246. doi: 10.7759/cureus.56246.

58. 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.

59. Nguyen C, Kuceki G, Birdsall M, Sahni DR, Sahni VN, Hull CM. Rosacea: practical guidance and challenges for clinical management. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024;17:175-190. doi: 10.2147/CCID.S391705.

60. Gao X, Xiang W. Efficacy of widely used topical drugs for rosacea: a systematic review and meta-analysis. Actas Dermosifiliogr. 2025;116(8):863-875. doi: 10.1016/j.ad.2024.12.026.

Received 20.05.2026
Revised 30.09.2026
Accepted 05.10.2026

Information about authors

Larisa V. Kuts, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal and Family Medicine, Educational and Scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: Larisa.kuts@fmail.ua; https://orcid.org/0000-0001-7081-194X

Andrii M. Loboda, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Director, Educational and Scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: a.loboda@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-5400-773X

Oksana K. Melekhovets, PhD, Professor, Department of Internal and Family Medicine, Educational and Scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.melekhovets@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-9031-7009

Svitlana I. Bokova, PhD, Associate Professor, Department of Internal and Family Medicine, Educational and Scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: s.bokova@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-3426-9150

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 review received no external funding.

Authors' contribution. L.V. Kuts — conceptualization, methodology, literature search, evidence selection, data interpretation, original draft, review and editing; A.M. Loboda — conceptualization, methodology, supervision, interpretation of evidence, review and editing; O.K. Melekhovets — methodology, literature review, evidence synthesis, interpretation of clinical findings, review and editing; S.I. Bokova — literature review, reference verification, organization of scientific material, review and editing.

Use of artificial intelligence. Generative artificial intelligence tools were used solely to assist with language editing, stylistic refinement, and improvement of manuscript structure and readability. These tools were not used to generate research data, perform statistical analyses, independently select or evaluate evidence, or determine the scientific conclusions of the review. All scientific content, interpretations, and references were critically reviewed and verified by the authors, who take full responsibility for the final manuscript.

Куц Л.В., Лобода А.М., Мелеховець О.К., Бокова С.І.
Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Роль інсулінорезистентності в патогенезі вульгарного акне та розацеа: наративний огляд

Резюме. Вульгарне акне та розацеа є поширеними хронічними запальними дерматозами зі складним і багатофакторним патогенезом. Накопичені дані свідчать, що інсулінорезистентність може обумовлювати їх розвиток або клінічні прояви через компенсаторну гіперінсулінемію, зміни сигнального шляху інсуліноподібного фактора росту 1, хронічне низькоінтенсивне запалення, оксидативний стрес й ендотеліальну дисфункцію. У цьому наративному огляді узагальнено сучасні дані щодо взаємозв'язку між інсулінорезистентністю, вульгарним акне та розацеа. Проведено цілеспрямований

пошук літератури в базах PubMed/MedLine серед публікацій за період із січня 2016 року до серпня 2026 року. Додаткові релевантні дослідження було виявлено шляхом аналізу списків літератури систематичних оглядів, метааналізів, оригінальних клінічних і механістичних досліджень. Пріоритет надавали публікаціям, присвяченим інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, HOMA-IR, інсуліноподібному фактору росту 1, mTORC1, вульгарному акне, розацеа, метаболічним порушенням, оксидативному стресу та дієтичним втручанням. Результати обсерваційних досліджень і метааналізів загалом свідчать про вищі показники інсулінорезистентності в пацієнтів з акне порівняно з контрольною групою. Потенційні механізми включають активацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTORC1, посилення андрогенної сигналізації, ліпогенез у сальних залозах, фолікулярну гіперкератинізацію та запальні реакції. Дієтичні втручання з низьким глікемічним навантаженням і терапія, спрямована на поліпшення чутливості до інсуліну, продемонстрували потенційну користь в окремих пацієнтів, хоча наявна доказова база залишається обмеженою. Зв'язок між інсулінорезистентністю та розацеа встановлений менш переконливо. Невеликі дослідження типу «випадок — контроль» виявили підвищену інсулінорезистентність і метаболічні порушення в пацієнтів із розацеа, тоді як дані ширших досліджень кардіометаболічних порушень залишаються неоднозначними. Спільні запальні, оксидативні й судинні механізми забезпечують біологічну правдоподібність такого зв'язку, однак не доводять причинно-наслідкової залежності. Отже, інсулінорезистентність може розглядатися як метаболічна коморбідність або фактор, що модифікує перебіг захворювання, особливо при вульгарному акне. Необхідні проспективні дослідження зі стандартизованою оцінкою метаболічного статусу для уточнення причинно-наслідкових зв'язків і визначення того, чи впливає поліпшення чутливості до інсуліну на дерматологічні результати.

Ключові слова: вульгарне акне; розацеа; інсулінорезистентність; інсуліноподібний фактор росту 1; клінічні результати; наративний огляд

International Journal of Endocrinology

Клінічний випадок
Clinical Case

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.7.2026.1793

P.I. Mykhailiuk[1], V.V. Boiko[2], H.A. Oleksiuk[1], A.Ye. Kryzhanivska[1]
[1] Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
[2] Communal Non-Profit Enterprise "Prykarpattia Clinical Oncology Center of Ivano-Frankivsk Region Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine

Giant parathyroid adenoma masquerading as bone tumors with pathological fracture: a case report

Abstract. ***Background.*** *Primary hyperparathyroidism is a common endocrinopathy usually caused by a solitary benign adenoma. Rarely, giant adenomas (> 3 cm) cause extreme hypercalcemia and osteitis fibrosa cystica, producing osteolytic brown tumors that histologically mimic primary giant cell bone tumors — a dangerous diagnostic pitfall.* ***Case presentation.*** *A 52-year-old male presented with a pathological pelvic fracture after a low-energy trauma and a painless, bleeding exophytic mass of the right mandible. Incisional biopsy showed CD68-positive multinucleated giant cells (Ki-67 5–7 %), initially read as a giant cell granuloma. Whole-body computed tomography revealed extensive osteolysis of the mandible, skull, clavicle, ribs, humeri, Th6, and iliac bones; hematology excluded multiple myeloma. Laboratory workup confirmed severe metabolic derangement: total calcium 4.01 mmol/L, intact parathyroid hormone 598.0 pg/mL, phosphorus 0.68 mmol/L, creatinine 135.0 μmol/L. Ultrasonography identified an intrathyroidal parathyroid mass. After preoperative stabilization (calcium reduced to 2.84 mmol/L), the patient underwent en bloc left hemithyroidectomy and parathyroidectomy, resecting a 3.2 cm encapsulated adenoma with negative margins. Intact parathyroid hormone fell to 39.2 pg/mL within 48 hours. Hungry bone syndrome (calcium nadir 2.06 mmol/L, paresthesias) was managed with calcium gluconate infusion, oral calcium carbonate, and calcitriol, with full renal recovery. Final histopathology confirmed a benign adenoma, establishing the skeletal lesions as secondary brown tumors.* ***Conclusions.*** *Giant parathyroid adenomas can progress asymptomatically for years before masquerading as advanced bone malignancy. Serum calcium and intact parathyroid hormone screening should be mandatory in the differential diagnosis of any giant cell bone lesion to avoid unjustified aggressive interventions, and en bloc resection offers optimal oncological safety for giant or atypical parathyroid masses.*

Keywords: *primary hyperparathyroidism; giant parathyroid adenoma; brown tumor; osteitis fibrosa cystica; pathological fracture; hungry bone syndrome*

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrinopathy worldwide [1]. The widespread implementation of automated serum calcium screening in developed countries has led to the fact that up to 80–90 % of PHPT cases are currently detected at asymptomatic or oligosymptomatic stages. However, in developing nations, as well as in patients presenting with aggressive forms of the disease, severe, advanced manifest variants still predominate. Among these, the bone form — generalized osteitis fibrosa cystica — occupies a distinct and challenging position. The most dramatic manifestation of this skeletal involvement is the formation of brown tumors. These are focal lytic lesions arising from excessive osteoclast-mediated bone resorption, accompanied by bone marrow fibrosis and local hemorrhage with subsequent hemosiderin accumulation. A true clinical challenge lies in the fact that brown tumors can affect any skeletal site. However, they most frequently localize within the mandible, maxilla, ribs, pelvis, and long tubular bones. The morphological appearance of a brown tumor biopsy specimen is completely identical to the structure of primary giant cell bone tumors (osteoclastomas)

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Михайлюк Петро, аспірант, кафедра онкології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: dr.mykhailiuk@gmail.com; тел.: +380 (73) 966-09-06
For correspondence: Petro Mykhailiuk, PhD-student, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: dr.mykhailiuk@gmail.com; phone: +380 (73) 966-09-06
Full list of authors information is available at the end of the article.

or peripheral giant cell granulomas [1, 2]. In the absence of routine serum biochemical screening, this phenotypic overlap frequently leads to the misdiagnosis of a localized primary bone malignancy of the jaws, resulting in aggressive, unjustified, and highly invasive surgical interventions. The dimensions of the parathyroid tumor itself act as an additional risk factor. A typical parathyroid adenoma weighs less than 1 gram and rarely exceeds 1.5–2 cm in diameter. Cases where an adenoma reaches a size of 3 cm or larger are classified as giant parathyroid adenomas [3, 4]. These entities are strongly associated with an extreme elevation of intact parathyroid hormone levels and carry an imminent threat of hypercalcemic crisis, which presents risks of cardiac arrhythmias and acute renal failure. Furthermore, giant dimensions demand a high level of oncological suspicion regarding parathyroid carcinoma [5, 6].

Case presentation

A 52-year-old male patient (born in 1973) was admitted in an emergency setting on April 5, 2026, to the traumatology department. He complained of acute pain, deformity, and an inability to ambulate independently following a low-energy bicycle accident. Whole-body computed tomography (CT) verified a non-displaced fracture of the left ischial and pubic bones. The fracture occurred secondary to severe systemic osteoporosis and profound localized thinning of the osseous structure, confirming its pathological nature. During physical examination, a painless, firm, exophytic mass of the right mandibular alveolar process was noted; the lesion was friable upon contact and exhibited minor bleeding. On April 12, 2026, an incisional biopsy of the jaw lesion was performed. Histopathological and immunohistochemical (IHC) analyses revealed a cluster of multinucleated giant cells demonstrating intense, diffuse positive expression of the CD68 marker. The mononuclear stromal cells showed moderate proliferative activity, with a Ki-67 index of 5–7 %.

This morphological presentation was initially interpreted as a peripheral giant cell granuloma of the mandible, and the patient was subsequently referred to the Prykarpattia Clinical Oncology Center for further management. To rule out a primary bone malignancy or systemic metastatic skeletal disease, the patient underwent whole-body staging CT scanning (head, neck, chest, abdomen, and pelvis). The CT scan revealed catastrophic, extensive destruction of the skeletal system. A giant osteolytic lesion measuring 33 × 14 mm with a cortical breach and an associated soft-tissue component was verified in the right body of the mandible. Additionally, multiple lytic defects were identified in the maxilla, skull vault (frontal, right temporal, and left parietal bones), right clavicle, humeral heads, the spinous process of the Th6 vertebra, ribs, and iliac bones. Concurrently, a nodule within the left thyroid lobe was documented. Renal ultrasonography revealed pronounced bilateral microlithiasis and small calculi.

Given the combination of generalized skeletal lysis and mild anemia (Hb 107 g/L), a hematological consultation was initially requested to differentiate the condition from multiple myeloma. Specific laboratory screening for paraproteins completely ruled out monoclonal gammopathy, effectively excluding a lymphoproliferative disorder and redirecting the diagnostic investigation toward systemic metabolic bone diseases. A comprehensive endocrine workup confirmed severe metabolic derangement: serum total calcium was 4.01 mmol/L, intact parathyroid hormone (iPTH) reached 598.0 pg/mL (63.4 pmol/L), inorganic phosphorus was 0.68 mmol/L, accompanied by secondary renal insufficiency (creatinine 135.0 μmol/L, urea 4.27 mmol/L). High-resolution cervical ultrasonography identified a hypoechoic, highly vascularized mass mimicking a thyroid nodule, located within the parenchyma of the left thyroid lobe closer to its posterior aspect, showing signs of cystic degeneration. Following intensive preoperative stabilization aimed at medically managing the life-threatening hypercalcemia, the serum total calcium level was successfully decreased to 2.84 mmol/L. On May 11, 2026, the patient underwent a scheduled radical operation. After dissecting the infrahyoid muscles, the left thyroid lobe was found to be prominent and anteriorly displaced. Deep wound dissection, mobilization of the left lobe, and exploration of the left retrothyroid space revealed a giant, encapsulated, yellowish-brown parathyroid tumor measuring 3.2 × 2.1 cm in its largest dimensions. Due to severe perifocal fibrosis and intimate adherence of the tumor to the thyroid capsule, and considering the high oncological suspicion of potential malignancy, a radical en bloc left hemithyroidectomy and parathyroidectomy was executed.

In the early postoperative period, an immediate drop in serum iPTH levels was recorded — from 579.0 pg/mL on the day of surgery to 39.2 pg/mL (4.15 pmol/L) within the first 48 hours, confirming the radicality of the intervention. On the second postoperative day (May 13, 2026), coinciding with

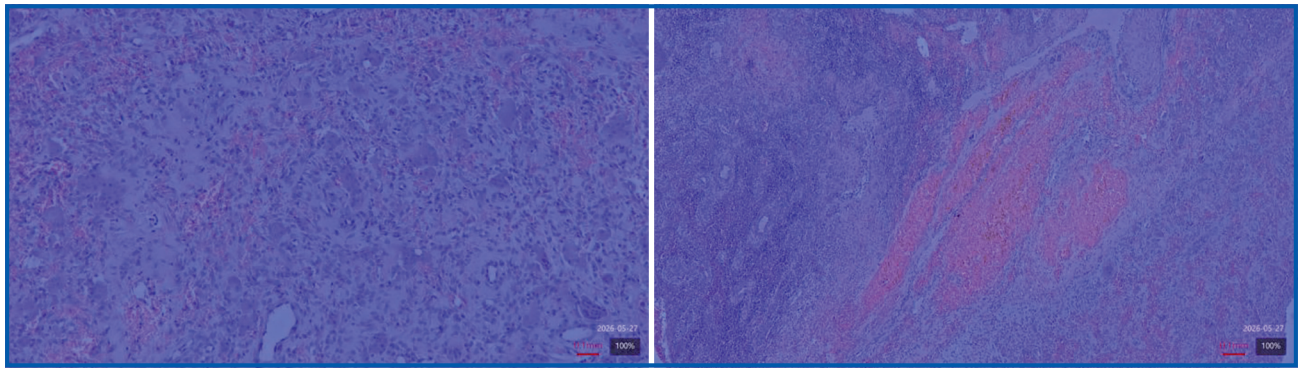


Figure 1. Microphotograph of the mandibular tumor biopsy. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×40/×100

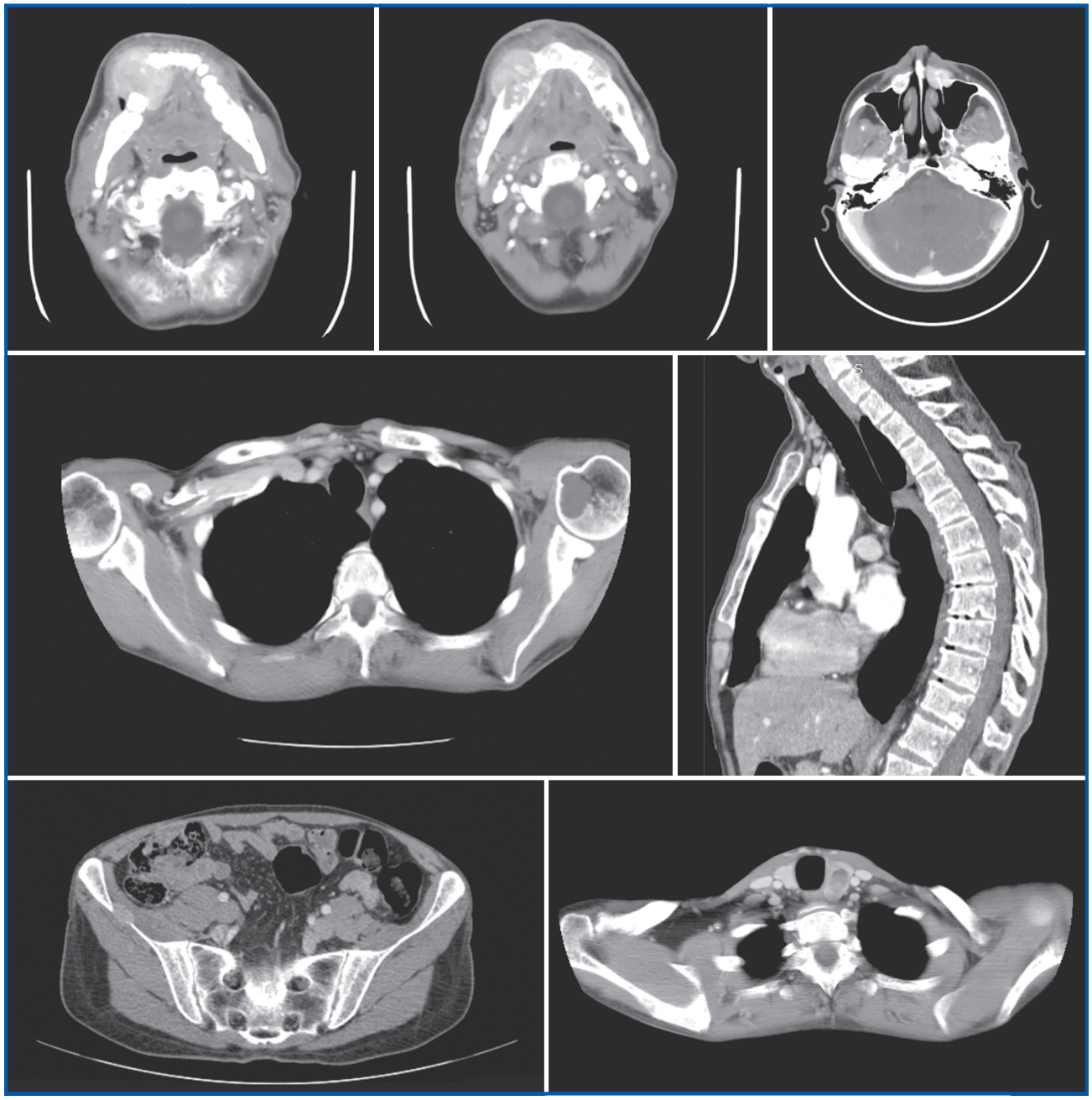


Figure 2. CT scans of the patient showing extensive osteolytic lesions in the mandible, maxilla, humeral heads, spinous process of Th6, iliac bone, and a nodule within the left thyroid lobe (intrathyroidal parathyroid adenoma)

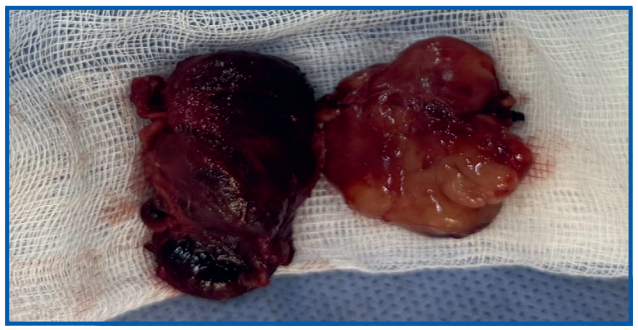


Figure 3. Macroscopic appearance of the resected surgical specimen from May 11, 2026: a giant encapsulated parathyroid tumor (3.2 cm) successfully resected en bloc with the left thyroid lobe

a decline in serum total calcium to 2.56 mmol/L, the patient developed clinical signs of neuromuscular excitability, presenting as diffuse paresthesias and "pins-and-needles" sensations throughout the body, limbs, and face. This condition was verified as hungry bone syndrome, resulting from the rapid influx of calcium from the extracellular compartment into the severely demineralized skeleton. A combined replacement regimen was promptly initiated: daily slow intravenous infusions of 10 mL of 10% calcium gluconate in 100 mL of 0.9% NaCl, paired with high-dose oral calcium carbonate (500 mg/2 tablets three times daily; total of 3000 mg/day) and oral calcitriol (0.25 μg once daily). Over the following days, the serum total calcium level gradually decreased and stabilized on a safe plateau near the lower limit of normal

(May 15: 2.15 mmol/L; May 17: 2.08 mmol/L; May 18: 2.06 mmol/L). This biochemical stabilization correlated with the complete resolution of subjective paresthesias and rapid recovery of renal function (Table 1), with creatinine returning to baseline reference limits (85.1–100.8 μmol/L).

On May 18, 2026, the final histopathological analysis confirmed a benign parathyroid adenoma with negative margins (R0) and no signs of capsular or vascular invasion. Consequently, the extensive skeletal osteolysis was definitively diagnosed as secondary brown tumors.

Discussion

The presented clinical case demonstrates an exceptionally pronounced "mask" of osteitis fibrosa cystica, which nearly resulted in a catastrophic misdiagnosis and inappropriate surgical strategy. A disease presentation initiating with a pathological fracture of the pelvic bones represents a textbook manifestation of severe hyperparathyroidism. However, in modern oncological practice, such cases are exceedingly rare, which inevitably lowers the primary clinical suspicion among orthopedic surgeons and traumatologists. The most perilous diagnostic pitfall in this case was the result of the initial incisional biopsy of the mandibular lesion on April 12, 2026. The histopathological presentation of osteolytic brown tumors completely mimics primary giant cell bone lesions due to the massive infiltration of multinucleated osteoclast-like cells and diffuse positive expression of the CD68 marker [1, 2]. Moreover, the moderate proliferative activity (Ki-67 index of 5–7 %) frequently aligns with the ranges observed in primary benign or intermediate tumors of the jaws. Only a comprehensive radiological analysis of the widespread skeletal lysis and the definitive exclusion of multiple myeloma by hematologists enabled the oncology multidisciplinary team to suspect a metabolic origin and order targeted testing of serum calcium and intact parathyroid hormone levels. The giant dimensions of the parathyroid adenoma warrant specific attention. Tumors measuring 3.2 cm in their largest diameter are extremely uncommon. They synthesize a colossal volume of parathyroid hormone, driving the development of life-threatening hypercalcemic crises (calcium 4.01 mmol/L). Such baseline parameters always compel the surgical oncologist to strongly consider parathyroid carcinoma preoperatively [5, 6]. From a tactical standpoint, performing an en bloc resection — removing the tumor together with the adherent left thyroid lobe — is highly justified. This radical technique guarantees negative resection margins (R0) and entirely eliminates the risk of iatrogenic capsular rupture with subsequent local cellular dissemination [5–7]. The development of hungry bone syndrome postoperatively (calcium drop to 2.06 mmol/L accompanied by paresthesias) was fully anticipated given the extensive preoperative skeletal demineralization [8, 9]. The rapid recovery of renal function (normalization of creatinine) following the reversal of hypercalcemia suggests the reversibility of calcium-induced renal vasoconstriction when managed in its early phases. Our experience confirms that maintaining the patient on high-dose oral calcium (3000 mg/day), paired with morning calcitriol and slow evening infusions of calcium gluconate, represents a safe and highly effective protocol for managing hungry bone syndrome [8–10].

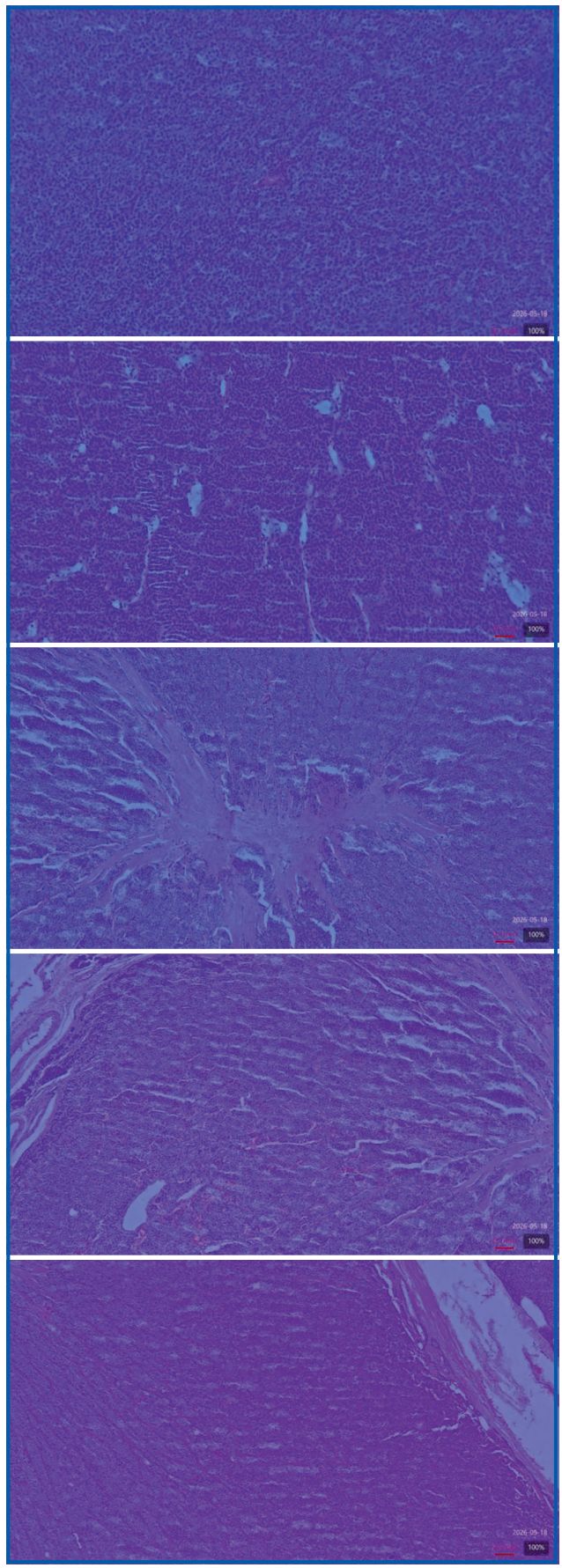


Figure 4. Microphotograph of the final surgical specimen. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×40/×100

Table 1. Postoperative laboratory dynamics

Parameter	April 16 (initial)	May 4 (preop.)	May 11 (surgery day)	May 12 (+1 day)	May 13 (+2 days)	May 15 (+4 days)	May 18	Reference range
Total calcium, mmol/L	4.01	3.42	2.84	2.42	2.56	2.15	2.06	2.20–2.65
iPTH, pg/mL	534.0	598.0	579.0	39.2	–	24.5/44.2	–	15.0–65.0
Creatinine, μmol/L	135.0	132.0	85.1	87.2	93.0	100.8	–	62.0–115.0
Urea, mmol/L	4.27	7.97	3.56	5.49	5.22	4.82	–	2.76–8.07
Inorganic phosphorus, mmol/L	0.68	–	–	–	–	–	–	0.78–1.42

Note: pathological abnormalities are documented during admission, followed by postoperative normalization of markers secondary to definitive surgical management.

Conclusions

1. Giant parathyroid adenomas can progress asymptomatically for years, ultimately manifesting as severe systemic osteolysis and pathological pelvic fractures, completely masquerading as primary orthopedic malignancies or advanced metastatic disease.

2. The morphological similarity between brown tumors and primary giant cell granulomas of the jaws constitutes a serious diagnostic trap. Any identification of a giant cell lesion of the jaws or multi-site osteolytic destruction mandates immediate screening of serum total calcium and intact parathyroid hormone levels.

3. When parathyroid adenomas exhibit giant dimensions or atypical features raising suspicion of malignancy, en bloc resection encompassing the adherent thyroid lobe is the operation of choice, ensuring optimal oncological radicality and safety (R0).

References

1. Hussain A, Shahid F, Ul Ain N. Primary Hyperparathyroidism With Brown Tumor of the Mandible Misdiagnosed as a Giant Cell Tumor: A Case Report. Cureus. 2024;16(3):e56153. doi: 10.7759/cureus.56153.

2. Tórolvsdóttir RK, Fossádal EM, Schwarz P, Johannesen HL. A giant parathyroid adenoma: a case report. J Med Case Rep. 2024 Nov 14;18(1):552. doi: 10.1186/s13256-024-04897-2.

3. Alvarez-Payares JC, Ribero ME, Ramírez-Urrea S, Fragozo-Ramos MC, Agámez-Gómez JE, Román-González A, et al. Giant Parathyroid Adenoma-Associated Fracture, Not All Lytic Bone Lesions are Cancer: A Case-Based Review. Case Rep Med. 2022;2022:3969542. doi: 10.1155/2022/3969542.

4. Evola G, Tavarelli M, Evola FR, Sapuppo G, Pellegriti G, Masucci R. Giant parathyroid adenoma: a rare cause of primary hyperparathyroidism mimicking a carcinoma. Endokrynol Pol. 2020;71(4):359-360. doi: 10.5603/EP.a2020.0035.

5. Parathyroid Carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. NCBI Bookshelf ID: NBK519038.

6. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):485-493.

7. National Cancer Institute. Parathyroid Cancer Treatment (PDQ®) — Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024. Available from: cancer.gov/types/parathyroid/hp/parathyroid-treatment-pdq.

8. Carsote M, Nistor C. Forestalling Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy in Patients with Primary and Renal Hyperparathyroidism. Diagnostics (Basel). 2023;13(11):1953. doi: 10.3390/diagnostics13111953.

9. Juárez-León ÓA, et al. Atypical Parathyroid Adenoma Complicated with Protracted Hungry Bone Syndrome after Surgery: A Case Report and Literature Review. Case Rep Endocrinol. 2015;2015:757951. doi: 10.1155/2015/757951.

10. Mantzoros I, Kyriakidou D, Galanos-Demiris K, Chatzakis C, Parpoudi S, Sapidis N, et al. A Rare Case of Primary Hyperparathyroidism Caused by a Giant Solitary Parathyroid Adenoma. Am J Case Rep. 2018;19:1334-1337. doi: 10.12659/AJCR.911452.

Received 21.05.2026
Revised 14.09.2026
Accepted 18.09.2026

Information about authors

Petro Mykhailiuk, PhD-student, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: dr.mykhailiuk@gmail.com; phone: +380 (73) 966-09-06; https://orcid.org/0009-0006-4150-8339

Vasyl Boiko, Oncologist Surgeon, Head of the Surgical Department 2 (Head and Neck Pathology), Prykarpattia Clinical Oncology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: boyko.v2165@gmail.com; https://orcid.org/0009-0007-1315-3603

H.A. Oleksiuk, PhD, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Anna Kryzhanivska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-7720-7374

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 did not receive external funding.

Authors' contribution. P.I. Mykhailiuk — concept and design, data analysis and interpretation, drafting the article; V.V. Boiko, H.A. Oleksiuk — data acquisition, critical revising for important intellectual content; A.Ye. Kryzhanivska — concept and design, data analysis and interpretation, critical revising for important intellectual content. All authors approved the final version to be submitted.

Михайлюк П.І.[1], Бойко В.В.[2], Олексюк Г.А.[1], Крижанівська А.Є.[1]
[1] Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
[2] Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна

Гігантська аденома прищитоподібної залози, що маскується під пухлини кістки з патологічним переломом: клінічний випадок

Резюме. ***Актуальність.*** Первинний гіперпаратиреоз — поширена ендокринопатія, зазвичай спричинена поодинокою доброякісною аденомою. Рідко гігантські аденоми (> 3 см) викликають екстремальну гіперкальціємію та фіброзно-кістозний остеїт, утворюючи остеолітичні бурі пухлини, які гістологічно імітують первинні гігантоклітинні пухлини кісток — небезпечну діагностичну пастку. ***Клінічний випадок.*** 52-річний чоловік звернувся з приводу патологічного перелому таза після низькоенергетичної травми й безболісної кровоточивої екзофітної маси правої нижньої щелепи. Інцизійна біопсія показала CD68-позитивні багатоядерні гігантські клітини (Ki-67 5–7 %), спочатку інтерпретовані як гігантоклітинна гранульома. Комп'ютерна томографія всього тіла виявила значний остеоліз нижньої щелепи, черепа, ключиці, ребер, плечової кістки, Th6 та клубових кісток; гематологічні обстеження виключили множинну мієлому. За допомогою лабораторних досліджень підтверджено тяжке порушення метаболізму: загальний кальцій — 4,01 ммоль/л, інтактний паратгормон — 598,0 пг/мл, фосфор — 0,68 ммоль/л, креатинін — 135,0 мкмоль/л. Ультрасонографія виявила інтратиреоїдну пухлину прищитоподібної залози. Після доопераційної стабілізації (рівень кальцію знизився до 2,84 ммоль/л) пацієнту було проведено en bloc ліву гемітиреоїдектомію та паратиреоїдектомію з видаленням інкапсульованої аденоми розміром 3,2 см із негативними краями. Рівень інтактного паратгормону знизився до 39,2 пг/мл протягом 48 годин. Синдром «голодних кісток» (найнижчий рівень кальцію 2,06 ммоль/л, парестезії) лікували інфузією глюконату кальцію, пероральним карбонатом кальцію та кальцитріолом, із повним відновленням функції нирок. Заключна гістопатологія підтвердила доброякісну аденому, що дозволило кваліфікувати ураження скелета як вторинні бурі пухлини. ***Висновки.*** Гігантські аденоми прищитоподібних залоз можуть прогресувати безсимптомно протягом багатьох років, перш ніж маскуватися під запущену злоякісну пухлину кісток. Скринінг на рівень кальцію та інтактного паратгормону в сироватці крові має бути обов'язковим у диференціальній діагностиці будь-якого гігантоклітинного ураження кістки, щоб уникнути невиправданих агресивних втручань, а резекція en bloc пропонує оптимальну онкологічну безпеку за гігантських або атипових мас прищитоподібних залоз.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз; гігантська аденома прищитоподібної залози; бура пухлина; фіброзно-кістозний остеїт; патологічний перелом; синдром «голодних кісток»

“Аксімед” завжди попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

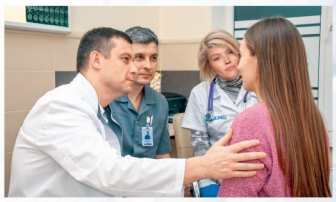
- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ









AKSIMED.UA • 044 390 00 55