

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВІВСЯНА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 575+616-008.9-02:616.379-008.64-06:616-056.52-06:616.37-002.2

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.В. Вівсяна

Науковий керівник – **Марущак Марія Іванівна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Вівсяна І.В. Патогенетичні особливості перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертації наведено нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального завдання, яке полягає у встановленні основних патогенетичних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією.

З метою ретроспективного аналізу медичної документації було включено 579 хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2018–2019 рр. та були розподілені на 6 дослідних груп залежно від наявності надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ). Для прогнозування макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД2 і визначення ролі субклінічного гіпотиреозу, як фактора їх розвитку, було виділено окрему групу пацієнтів з ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом (30 хворих).

У другий клінічний етап дослідження було включено 33 пацієнтів з ЦД2, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2019–2020 рр. та 10

практично здорових осіб, які склали контрольну групу. За віковим і статевим складом між групами хворих істотної різниці не було.

Верифікація ЦД2 проводилася відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2019). Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями ESC/ESH з АГ 2018 р., які представлено на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC), та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012). Дані індексу маси тіла інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ. Субклінічний гіпотиреоз було діагностовано згідно з рекомендаціями ETA Guidelines: Management of Subclinical Hypothyroidism, 2013 р.

При аналізі статевого диморфізму встановлено переважання осіб жіночої статі з коморбідним перебігом ЦД2, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії. При цьому, серед хворих на ЦД2 з коморбідною артеріальною гіпертензією виявлено вірогідно вищий відсоток хворих чоловіків з нормальною масою тіла.

При аналізі антропометричних показників пацієнтів різних груп встановлено, що у пацієнтів з ЦД2, ожирінням та артеріальною гіпертензією зріст був вірогідно меншим стосовно даних у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та при поєднанні з артеріальною гіпертензією. Індекс маси тіла (ІМТ) був вірогідно вищий у пацієнтів з надмірною масою тіла/ожирінням.

За результатами ROC-аналізу, концентрації триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу неліпопротеїнів високої щільності (ХС-не-ЛПВЩ) і залишкового холестеролу (РХС) можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом у категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

Переважній кількості хворих з нормальною масою тіла призначали пероральні таблетовані засоби та інсулінотерапію, тоді як надмірна маса

тіла/ожиріння були критерієм для вибору моно- чи комбінованої цукрознижуючої терапії незалежно від наявності/відсутності АГ, тобто ІМТ був одним із визначальних чинників вибору лікувальної тактики при цукровому діабеті 2 типу.

Використання різних схем цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, поєднаним з надмірною масою тіла/ожирінням та АГ, не дозволило досягнути цільових рівнів глюкози і HbA1c.

У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії показники загального аналізу крові не мають діагностичної цінності, тоді як дослідження біохімічних показників показало вірогідно вищі рівні сечовини (на 24,4 %) та сечової кислоти (на 93,0 %) стосовно даних у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла.

У хворих на ЦД2 найвираженіші зміни вуглеводного обміну відмічаються при поєднаному перебігу з надмірною масою тіла та АГ, що характеризується вірогідно нижчою концентрацією глюкози стосовно хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та АГ, а також вірогідно вищими значеннями інсуліну та НОМА індексу проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p < 0,05$).

На вуглеводний обмін при цукровому діабеті 2 типу впливає артеріальна гіпертензія, що підтверджується вірогідно вищими значеннями інсуліну (на 17,3 %) та НОМА індексу (на 14,1 %) у хворих з АГ, стосовно пацієнтів без АГ, а також індекс маси тіла (рівень інсуліну і НОМА індексу при ожирінні вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 20,6 % та 15,5 %).

У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії зміни у ліпидограмі характеризувалися вірогідно вищими значенням загального холестеролу (ЗХС) (на 18,3 %),

триацилгліцеролів (на 93,1 %) та залишкового холестеролу (на 76,9 %) стосовно даних з цукровим діабетом 2 типу.

Аналіз показників ліпідного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії показав вірогідно вищу концентрацію загального холестеролу та триацилгліцеролів у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією, стосовно даних без артеріальної гіпертензії ($p=0,04$).

При аналізі показників ліпідного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла встановлено, що у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням дані ліпідограми вірогідно вищі стосовно хворих з нормальною масою тіла, зокрема, концентрація ЗХС (на 15,0 % та 11,8 %), ТГ (на 43,3 % та 67,2 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 17,7 % та 15,0 %) та РХС (на 35,6 % та 52,9 %) відповідно.

На вираженість порушень ліпідного обміну впливають надмірна маса тіла/ожиріння та артеріальна гіпертензія, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та ХС-не-ЛПВЩ, тоді як у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією за межі цільових значень виходить лише концентрація ТГ.

Аналіз поширеності генотипів гену IRS1 (rs2943640) свідчить, що серед хворих на ЦД2 переважають носії СА генотипу; на ЦД2 та ожиріння – в однаковій мірі носії СА та СС генотипів; на ЦД2, ожиріння та артеріальну гіпертензію – носії СС генотипу. Наявність алелі С гена IRS1 (rs2943640) може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) залежно від наявності алелей С/А на показники вуглеводного обміну показав, що досліджувані величини в межах однієї досліджуваної групи не залежали від

наявності С чи А алелі. При проведенні аналізу рангових варіацій Красскела-Уолісса виявлено, що показники вуглеводного обміну у крові пацієнтів, носіїв С та А алелів, різних дослідних груп вірогідно різнилася. При цьому, у носіїв С алелі, хворих на ЦД2 та ожиріння, рівень глюкози, HbA_{1c} та НОМА індексу були вірогідно вищими від контролю відповідно на 160,5 %, 116,3 % та 212,4 %. При цьому, у носіїв С алелі, хворих на ЦД2 з ожирінням та АГ, концентрація глюкози, рівень HbA_{1c}, інсуліну та НОМА індексу також достовірно перевищували контрольні значення на 159,4 %, 116,3 %, 25,7 % та 229,8 %, відповідно. Схожі зміни відмічалися у носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640), зокрема, рівень HbA_{1c}, інсуліну та НОМА індексу у хворих ЦД2 та ожиріння, а також на поєднаний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ був вірогідно вищий стосовно контролю. Варто відмітити, що у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ показники інсуліну та НОМА індексу були вірогідно вищі таких даних у хворих на ЦД2 на 28,1 % та 42,8 % відповідно. Отже, у хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія.

Встановлено, що у хворих, включених у дослідження, була вірогідно нижча концентрація ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вища ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640). Як у носіїв С алелі, так і в носіїв А алелі гена IRS1 встановлено вірогідно вищі значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ стосовно пацієнтів з ЦД2.

У носіїв С алелі гена IRS1 встановлено вірогідно вищу концентрацію ТГ та РХС у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2, в тому числі, у носіїв СС генотипу, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640), найвищими були концентрація загального холестеролу, ХС

ЛПНЩ, триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими – рівень ХС ЛПВЩ,

У носіїв АА генотипу, хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, , вірогідно вищими були концентрація ЗХС, ХС ЛПНЩ , ТГ, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, вірогідно нижчою – концентрація ХС ЛПВЩ, стосовно пацієнтів з ЦД2

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено вірогідно вищі значення інсуліну та НОМА індексу при поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p < 0,05$). Вперше показано, що на вуглеводний обмін при ЦД2 впливає як артеріальна гіпертензія, так і індекс маси тіла, що підтверджується встановленими вірогідними змінами показників вуглеводного обміну.

Вперше відмічено, що як надмірна маса тіла/ожиріння, так і артеріальна гіпертензія впливають на вираженість порушень ліпідного обміну, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та холестеролу не ліпопротеїнів високої щільності (ХС-не-ЛПВЩ), тоді як у більшості пацієнтів із ЦД2 та артеріальною гіпертензією за межі цільових значень виходить лише концентрація ТГ. Вперше запропоновано оптимальні граничні точки ROC кривої для значень ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом: ТГ > 1,65 ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ > 3,74 ммоль /л і РХС > 0,74 ммоль/л.

Вперше встановлено, що наявність алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Уперше показано, що у хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія.

Аналіз показників ліпидограми залежно від наявності алелей С/А гена IRS1 (rs2943640) у хворих, включених у дослідження, показав вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вищу ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640)

Вперше встановлено, що у носіїв С алелі гена IRS1 вірогідно вища концентрація ТГ (на 164,6 %) та РХС (на 161,4 %) у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2. При цьому у носіїв СС генотипу найвищу виявляється концентрація ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими – рівень ХС ЛПВЩ, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640). У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв АА генотипу, стосовно пацієнтів з ЦД2 вірогідно вища концентрація ЗХС (на 27,5 %), ХС ЛПНЩ (на 36,3 %), ТГ (на 119,6 %), ХС-не-ЛПНЩ (на 49,8 %) та РХС (на 119,6 %), вірогідно нижча – концентрація ХС ЛПВЩ (на 29,1 %).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів розширюють наукові знання щодо патогенетичних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Отримані дані науково обґрунтовують значний внесок ожиріння та артеріальної гіпертензії у прогресування цукрового діабету 2 типу, а також вплив алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах на вищий ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету; кафедрах патологічної фізіології, функціональної і лабораторної діагностики, пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу; ожиріння; артеріальна гіпертензія; коморбідність; поліморфізм гена субстрату інсулінорезистентності; вуглеводний обмін; ліпідний обмін; патогенез.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Vivsiana I. V., Habor H. H., Marushchak M. I. The role of the IRS1 gene (rs2943640) in the comorbid course of type 2 diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 388–399. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*
2. Вівсяна І. В., Марущак М. І. Клініко-лабораторна характеристика коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 3. С. 26–35. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*
3. Вівсяна І. В., Марущак М. І. Чи залежить ліпідний профіль від коморбідності надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу? *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 3 (9). С. 5–11. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*

4. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Marushchak, I. Vivsiana, V. Musiienko, I. Krynytska, K. Kozak. *Acta Clinica Croatica*. 2021. Vol. 60, № 3. P. 1–13. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Lipid profile cutoff values for predicting macrovascular complications in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus: role of subclinical hypothyroidism / V. Musiienko, I. Vivsiana, I. Krynytska, M. Marushchak. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2021. Vol. 116, Suppl. P. 154523. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено тези до друку).*

6. Побигушка О., Вивсяная И. Исследование показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии. *Студент года – 2021* : материалы Междунар. студенческой науч. конф., 30 марта 2021 г. Ташкент, 2021. С. 1354. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено тези до друку).*

7. Мусієнко В. А., Вівсяна І. П., Марущак М. І. Показники ліпідного профілю як потенційні маркери макроваскулярних ускладнень у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та субклінічний гіпотиреоз. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присв. Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II, 29–30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 77–78. *(Здобувачем проведено дослідження і набір матеріалу, проаналізовано результати, підготовлено тези до друку).*

ANNOTATION

Viviana I.V. The pathogenetic features of the course of type 2 diabetes mellitus combined with obesity and arterial hypertension. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation of the degree of doctor philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, 2021.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The dissertation presents a new, scientifically established theoretical generalization and solution of the current problem, which was to establish the main pathogenetic features of the comorbid course of type 2 diabetes mellitus combined with obesity and arterial hypertension.

For the purpose of retrospective analysis of medical records, 579 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were admitted to the endocrinology department of Ternopil University Hospital in 2018-2019, and were divided into 6 study groups depending on the presence of overweight/obesity and arterial hypertension (AH). In order to predict macrovascular complications in patients with T2DM and determine the role of subclinical hypothyroidism as a factor of their development, a separate group of patients with T2DM and subclinical hypothyroidism was identified, which included 30 patients.

The second clinical phase of the study included 33 patients with T2DM who were hospitalized in the endocrinology department of Ternopil University Hospital in 2019-2020 and 10 practically healthy individuals who formed the control group. There was no significant difference in age and gender between the experimental groups of patients.

The verification of T2DM was performed in accordance with the recommendations of the American Diabetes Association (2019). The diagnosis of

arterial hypertension was established in accordance with the ESC/ESH recommendations for arterial hypertension in 2018, presented at the Congress of the European Society of Cardiology (ESC), and the Unified clinical protocol of primary, emergency and secondary (specialized) medical care "Arterial Hypertension" (2012). Body mass index data were interpreted according to WHO recommendations. Subclinical hypothyroidism was diagnosed according to recommendations of the ETA Guidelines: Management of Subclinical Hypothyroidism, 2013.

The analysis of sexual dimorphism revealed the predominance of females with comorbid course of T2DM, overweight/obesity and arterial hypertension. At the same time, among patients with T2DM with comorbid arterial hypertension, a significantly higher percentage of sick men with normal body weight was found.

During the analysis of anthropometric indices of patients of different groups, it was found that in patients of group 6 the height was significantly lower than in patients with T2DM with normal body weight and in combination with arterial hypertension. BMI was significantly higher in overweight/obese patients.

According to the results of ROC analysis, the concentration of triacylglycerols (TG), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) and remnant cholesterol (RC) can be used to stratify patients with T2DM in combination with subclinical hypothyroidism into high-risk category of development of macrovascular complications.

The vast majority of patients with normal body weight were prescribed oral tablets and insulin therapy, while overweight/obesity were the criteria for choosing mono- or combination antihyperglycemic therapy regardless of the presence/absence of arterial hypertension, that is, BMI was one of the determining factors in the choice of treatment tactics for T2DM.

The use of various antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes mellitus combined with overweight/obesity and arterial hypertension didn't achieve the target levels of glucose and HbA1c.

In patients with comorbid course of T2DM, overweight/obesity and arterial hypertension, complete blood count indices have no diagnostic value, while biochemical blood indices showed significantly higher levels of urea (by 24.4 %) and uric acid (by 93.0 %) relative to data of patients with T2DM and normal body weight.

The most pronounced changes of carbohydrate metabolism are observed in patients with T2DM in the combined course of overweight and arterial hypertension, which is characterized by significantly lower glucose concentration relative to T2DM patients with normal body weight and arterial hypertension, as well as significantly higher values of insulin and HOMA index against the data in T2DM and normal body weight ($p < 0.05$).

Carbohydrate metabolism in T2DM is affected by arterial hypertension, which is confirmed by significantly higher values of insulin (by 17.3 %) and HOMA index (by 14.1 %) in patients with arterial hypertension, compared to patients without arterial hypertension, as well as body mass index (the level of insulin and HOMA index in obesity is higher than the data of patients with normal body weight by 20.6 % and 15.5 %, respectively).

In patients with comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension, changes of the lipid profile were characterized by significantly higher values of total cholesterol (TC) (by 18.3 %), triacylglycerols (by 93.1 %) and remnant cholesterol (by 76.9 %) compared to data with T2DM.

Analysis of lipid metabolism indices in patients with T2DM depending on the presence of arterial hypertension showed a significantly higher concentration of total cholesterol and triacylglycerols in T2DM patients with arterial hypertension, compared to data without arterial hypertension ($p = 0.04$).

Analysis of lipid metabolism indices in patients with T2DM depending on the degree of obesity showed that in T2DM patients with overweight/obesity, lipid profile data are significantly higher than in patients with normal body weight, in particular, the concentration of TC (by 15.0 % and by 11.8 %), TG (by 43.3% and

by 67.2 %), non-HDL-C (by 17.7 % and by 15.0 %) and RC (by 35.6 % and by 52.9 %) respectively.

Both overweight/obesity and arterial hypertension affect the severity of lipid metabolism disorders, but as the body mass index increases, the number of T2DM patients with dyslipidemia increases too, characterized by exceeding the target values of TG and non-HDL-C levels, while in the majority of patients with T2DM and arterial hypertension, only the TG concentration exceeds the target values.

Analysis of the prevalence of the IRS1 gene (rs2943640) genotypes shows that among patients: with T2DM is dominated by carriers of the CA genotype; with T2DM and obesity - equally by carriers of CA and CC genotypes; with T2DM, obesity and arterial hypertension - carriers of the CC genotype. The presence of the C allele of the IRS1 gene (rs2943640) in both homozygous and heterozygous states may increase the risk of comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension.

Analysis of the influence of IRS1 gene (rs2943640) polymorphism depending on the presence of C/A alleles on carbohydrate metabolism indices showed that the studied values within one study group did not depend on the presence of C or A alleles. The analysis of the Kruskal-Wallis test by ranks revealed that the indices of carbohydrate metabolism in the blood of patients, carriers of C and A alleles, of different study groups significantly differed. At the same time, the levels of glucose, HbA1c and HOMA index in the C-allele patients with T2DM and obesity were significantly higher than the controls by 160.5 %, 116.3 % and 212.4 %, respectively. At the same time, in C-allele T2DM patients with obesity and arterial hypertension, the concentration of glucose, HbA1c, insulin and HOMA index levels also significantly exceeded the control values by 159.4 %, 116.3 %, 25.7 % and 229.8 %, respectively. Similar changes were observed in carriers of the A allele of the IRS1 gene (rs2943640), in particular, the levels of HbA1c, insulin and HOMA index in patients with T2DM and obesity, as well as the combined course of T2DM, obesity and arterial hypertension were

significantly higher than controls. It should be noted that in patients with comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension, the indices of insulin and HOMA index were significantly higher than those in patients with T2DM by 28.1 % and 42.8 %, respectively. Thus, in patients with T2DM, regardless of the presence of C or A allele of the IRS1 gene (rs2943640), carbohydrate metabolism indices are affected by comorbidity, in particular, obesity and arterial hypertension.

Analysis of lipid profile indices depending on the presence of C/A alleles of the IRS1 gene (rs2943640) in patients, included in the study, showed a significantly lower concentration of HDL-C (by 20.3 %, $p = 0.029$) and higher concentration of non-HDL-C (by 39.4 %, $p = 0.042$) in carriers of the C allele, in relation to carriers of the A allele of the IRS1 gene (rs2943640).

Both the C-allele and the A-allele carriers of the IRS1 gene had significantly higher values of TC, LDL-C, TG, non-HDL-C, RC and lower concentration of HDL-C in patients with comorbid course of T2DM, obesity, and arterial hypertension in relation to patients with T2DM.

Carriers of the C allele of the IRS1 gene had a significantly higher concentration of TG and RC in patients with T2DM and obesity than in patients with T2DM. Carriers of CC genotype had the highest concentrations of total cholesterol, LDL-C, triacylglycerols, non-HDL-C and RC, and the lowest levels of HDL-C, relative to carriers of CA and AA genotypes of the IRS1 gene (rs2943640).

Patients with comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension, carriers of the AA genotype, compared with patients with T2DM had significantly higher concentrations of TC, LDL-C, TG, non-HDL-C and RC, and significantly lower – the concentration of HDL-C.

Scientific novelty of the study results. Significantly higher values of insulin and HOMA index were found in the combined course of T2DM with overweight and arterial hypertension against the data in T2DM and normal body weight

($p < 0.05$). It was shown for the first time that carbohydrate metabolism in T2DM is affected by both arterial hypertension and body mass index, which is confirmed by the established significant changes of carbohydrate metabolism indices.

It was first noted that both overweight/obesity and arterial hypertension affect the severity of lipid metabolism disorders, but as the body mass index increases, the number of T2DM patients with dyslipidemia increases too, characterized by exceeding the target levels of TG and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), while in most patients with T2DM and arterial hypertension, only the concentration of TG exceeds the target values. For the first time, optimal cut-off points of a ROC curve for lipid profile values were proposed, which determine the relative risk of macrovascular complications in patients with T2DM in combination with subclinical hypothyroidism: TG > 1.65 mmol/L, non-HDL-C > 3.74 mmol/L and RC > 0.74 mmol/L.

It was first established that the presence of the C allele of the IRS1 gene (rs2943640) in both homozygous and heterozygous states may increase the risk of comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension.

It was shown for the first time that in T2DM patients, regardless of the presence of C or A allele of the IRS1 gene (rs2943640), carbohydrate metabolism indices are affected by comorbidity, in particular, obesity and arterial hypertension.

Analysis of lipid profile indices, depending on the presence of C/A alleles of the IRS1 gene (rs2943640) in patients, included in the study, showed a significantly lower concentration of HDL-C (by 20.3 %, $p = 0.029$) and higher concentration of non-HDL-C (by 39.4 %, $p = 0.042$) in carriers of the C allele, in relation to carriers of the A allele of the IRS1 gene (rs2943640).

For the first time, carriers of the C allele of the IRS1 gene were found to have significantly higher concentrations of TG (by 164.6%) and RC (by 161.4%) in T2DM patients and obesity in relation to patients with T2DM. At the same time, the carriers of CC genotype have the highest concentration of TC, LDL-C, TG, non-HDL-C and RC, and the lowest levels of HDL-C, relative to carriers of CA

and AA genotypes of the IRS1 gene (rs2943640). Patients with comorbid course of T2DM, obesity and hypertension, carriers of the AA genotype, compared to patients with T2DM have significantly higher concentrations of TC (by 27.5 %), LDL-C (by 36.3 %), TG (by 119.6 %), non-LDL-C (by 49.8%) and RC (by 119.6%), significantly lower - the concentration of HDL-C (by 29.1%).

The practical significance of the obtained results. The obtained data on the association of polymorphism of the IRS1 gene (rs2943640) with indices of carbohydrate and lipid metabolisms expand scientific knowledge on the pathogenetic features of the comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension.

The obtained data scientifically substantiate the significant contribution of obesity and arterial hypertension in the progression of T2DM, as well as the influence of the C allele of the IRS1 gene (rs2943640) in both homozygous and heterozygous states on the increased risk of comorbid course of T2DM, obesity and arterial hypertension.

Theoretical provisions of the dissertation are introduced into the educational process at the departments of Pathophysiology of Ivano-Frankivsk National Medical University; Pathologic Physiology of Bukovinian State Medical University; Pathophysiology, Functional and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine Propedeutics and Phthisiology of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine.

Key words: type 2 diabetes mellitus; obesity; arterial hypertension; comorbidity; polymorphism of the insulin receptor substrate-1 gene; carbohydrate metabolism; lipid metabolism; pathogenesis.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	21
Вступ	22
Розділ 1 Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії: сучасний стан наукової проблеми (огляд літератури)	29
1.1 Епідеміологія цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії: наукові дані	29
1.2 Патофізіологічні механізми цукрового діабету 2 типу та ожиріння	34
1.3 Патофізіологічні механізми цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії	38
1.4 Зв'язок цукрового діабету 2 типу та дисліпідемії	40
1.5 Генетичні фактори, що сприяють розвитку цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії	44
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	55
2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження	55
2.2 Прогнозування макроваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу	64
2.3 Вибір корегуючої терапії у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії: дані ретроспективного аналізу	68
2.4 Методи дослідження лабораторних показників	73

2.5	Методика генетичного дослідження поліморфних варіантів IRS1 гена	75
2.6	Методи статистичного аналізу, використані у дослідженні	76
Розділ 3	Особливості метаболічних змін при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії	79
3.1	Лабораторні критерії коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії	79
3.2	Показники вуглеводного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії	85
3.3	Залежність показників ліпідного профілю від коморбідності надлишкової маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу	88
Розділ 4	Поліморфізм гена IRS1 (rs2943640) та його вплив на показники вуглеводного і ліпідного обмінів	102
4.1	Роль гена IRS1 (rs2943640) у коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії	102
4.2	Вплив поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну	105
4.3	Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу залежно від поліморфізму гена IRS1 (rs2943640)	112

Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	124
Висновки	140
Список використаних джерел	143
Додатки	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ІМТ	– індекс маси тіла
ЗХС	– загальний холестерол
РІЗ-кіназа	– фосфатидил інозитол 3-кіназа
РХС	– залишковий (ремнантний) холестерол
ТГ	– триацигліцероли
ХС- ЛПВЩ	– холестерол ліпопротеїни високої щільності
ХС- ЛПНЩ	– холестерол ліпопротеїни низької щільності
ХС-не-ЛПВЩ	– холестерол не ліпопротеїни високої щільності
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу
HbA1c	– глікований гемоглобін
NLR	– співвідношення нейтрофіли/лімфоцитів
Me	– медіана
IRS	– субстрат рецепторів інсуліну
ІР	– інсулінорезистентність

ВСТУП

Актуальність теми. Захворюваність на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) стрімко зростає у всьому світі, що становить основну проблему охорони здоров'я як у розвинених, так і в країнах, що розвиваються [1]. Близько двох десятиліть тому Міжнародна федерація діабету (IDF) опублікувала перший атлас діабету, за оцінками якого 151 млн дорослого населення хворіли на цукровий діабет у всьому світі, тоді як у 2019 році ця цифра вже складала 463 млн, з них більшість (91 %) страждали на ЦД2 [2].

Наявність інших супутніх або хронічних захворювань різко впливає на перебіг та результати лікування ЦД2, а також пов'язані з цим витрати на охорону здоров'я [3]. Хоча характерною ознакою ЦД2 є інсулінорезистентність (ІР), вона пов'язана з іншими метаболічними порушеннями, такими як дисліпідемія та ожиріння [1]. У той же час до 75 % дорослих із ЦД2 мають супутню артеріальну гіпертензію [4], яка є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів із ЦД2 [5]. Коморбідність ЦД2 та АГ зростає в усьому світі [6]. АГ з ЦД2 збільшує ризик смертності в 7,2 рази в країнах, що розвиваються [7], а також сприяє розвитку і прогресуванню мікросудинних (ретинопатія, нефропатія та нейропатія) і макросудинних (атеросклеротичних) ускладнень ЦД2 через структурні зміни мікроциркуляції внаслідок оксидативного стресу, запалення або ендотеліальної дисфункції [8].

Існує багато досліджень щодо ролі генетичних та екологічних факторів у патогенезі ЦД2, в тому числі ожиріння, гіподинамія та висококалорійна дієта [9, 10]. Загальний генетичний фон інсулінорезистентності та гіпертонії додатково підтверджується виявленням специфічних генетичних аномалій у людей із комбінацією інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та АГ [11]. Ряд великомасштабних геномних та клінічних досліджень довели генетичну схильність до ЦД2 [12, 13], проте більшість генетичних факторів,

що зумовлюють розвиток ЦД2 та асоціюються з іншими коморбідними станами, залишаються не визначеними [14, 15]. Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим рецептором, який бере участь у передачі сигналів інсуліну. Наукові дослідження пов'язують поліморфізм гена IRS1 з інсулінорезистентністю та ЦД2 у різних популяціях [16, 17]. Проте, залишаються дискусійними і недостатньо вивченими особливості метаболізму вуглеводів і ліпідів у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, надмірної маси тіла/ожиріння та АГ залежно від поліморфізму гена IRS1.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361), співвиконавцем якої була здобувачка.

Мета дослідження: встановити патогенетичні особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією шляхом дослідження взаємозв'язку між генетичними та метаболічними факторами.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати рутинні лабораторні показники у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла / ожирінням та артеріальною гіпертензією та виявити ймовірні фактори макросудинних ускладнень діабету.

2. Встановити особливості вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з надмірною масою тіла/ожирінням та

артеріальною гіпертензією з метою визначення внеску коморбідної патології на вуглеводний обмін.

3. Оцінити зміни ліпідного профілю пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії з визначенням внеску супутньої патології на ліпідний обмін.

4. Встановити поширення поліморфізму гена IRS1 у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією.

5. З'ясувати асоціацію поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) із вуглеводним обміном у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

6. Дослідити зв'язок між показниками ліпидограми та поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження: генетичні й метаболічні фактори у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Предмет дослідження: показники загального й біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі, вуглеводного й ліпідного обмінів, поліморфізм гена IRS1 (rs2943640) у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Методи дослідження: лабораторні: клінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні (оцінка ліпідного і вуглеводного обмінів, печінковий і нирковий профілі, електролітний баланс), імуноферментні (рівень інсуліну), полімеразної ланцюгової реакції (поліморфізм гена IRS1 (rs2943640)); математико-статистичні (обробка отриманих цифрових результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що поєднання цукрового діабету 2 типу, ожиріння і артеріальної гіпертензії має взаємообтяжливий характер, який обумовлений спільними патогенетичними ланками, зокрема, інсулінорезистентністю та дисліпідемією, з урахуванням поліморфізму гена IRS1 (rs2943640).

Встановлено вірогідно вищі значення інсуліну та НОМА індексу при поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p < 0,05$). Вперше показано, що на вуглеводний обмін при ЦД2 впливає як артеріальна гіпертензія, так і індекс маси тіла, що підтверджується встановленими вірогідними змінами показників вуглеводного обміну.

Вперше відмічено, що як надмірна маса тіла/ожиріння, так і артеріальна гіпертензія впливають на вираженість порушень ліпідного обміну, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та холестеролу не ліпопротеїнів високої щільності (ХС-не-ЛПВЩ), у той же час як у більшості пацієнтів із ЦД2 та артеріальною гіпертензією за межі цільових значень виходить лише концентрація ТГ. Вперше запропоновано оптимальні граничні точки ROC кривої для значень ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 в поєднанні із субклінічним гіпотиреозом: $\text{TГ} > 1,65$ ммоль/л, $\text{ХС-не-ЛПВЩ} > 3,74$ ммоль /л і $\text{РХС} > 0,74$ ммоль/л.

Вперше встановлено, що наявність алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Уперше показано, що у хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія.

Аналіз показників ліпидограми залежно від наявності алелей С/А гена IRS1 (rs2943640) у хворих, включених у дослідження, показав вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вищу ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640)

Вперше встановлено, що у носіїв С алелі гена IRS1 вірогідно вища концентрація ТГ (на 164,6 %) та РХС (на 161,4 %) у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2. При цьому у носіїв СС генотипу найвищу виявляється концентрація ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими рівень ХС ЛПВЩ, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640). У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв АА генотипу, стосовно пацієнтів з ЦД2 вірогідно вища концентрація ЗХС (на 27,5 %), ХС ЛПНЩ (на 36,3 %), ТГ (на 119,6 %), ХС-не-ЛПНЩ (на 49,8 %) та РХС (на 119,6 %), вірогідно нижча – концентрація ХС ЛПВЩ (на 29,1 %).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів розширюють наукові знання щодо патогенетичних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Отримані дані науково обґрунтовують значний внесок ожиріння та артеріальної гіпертензії у прогресування цукрового діабету 2 типу, а також вплив алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах на вищий ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету; кафедрах патологічної фізіології, функціональної і лабораторної діагностики, пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням аспіранта, яка здійснила патентно-інформаційний пошук з проблеми дослідження, проаналізувала доступні наукові літературні джерела, самостійно провела ретроспективний аналіз, клінічні дослідження, збір даних, статистичну обробку цифрових даних, проаналізувала й узагальнила отримані результати ретроспективного й проспективного етапів дослідження. У результаті сформулювала основні наукові положення і висновки дисертації, написала й оформила дисертаційну роботу. Спільно з науковим керівником розробила концепцію й алгоритм виконання дисертаційної роботи. В наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднено на XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченій Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Галицькі читання II (Тернопіль, 2020), міжнародній студентській науковій конференції «Студент года 2021» (Ташкент, 2021), 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, із яких 1 стаття в іноземному періодичному виданні, що індексується

у наукометричній базі SCOPUS, 1 – в іноземному періодичному виданні (Польща), 2 – у фахових виданнях, що включені у Перелік наукових фахових видань України, 3 – в матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 186 сторінках друкованого тексту і складається із 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 328 бібліографічний опис, та додатків. Роботу проілюстровано 48 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 43 сторінках.

РОЗДІЛ 1

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, ОЖИРІННЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН НАУКОВОЇ ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)

1.1 Епідеміологія цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії: наукові дані

Цукровий діабет (ЦД) є багатофакторним гетерогенним захворюванням [15, 16], що є найпоширенішим хронічним ендокринним розладом, яким страждають приблизно 5-10 % дорослих людей у всьому світі [17, 18]. Прогнози, які базуються на багатьох дослідженнях, вказують на зростання захворюваності на ЦД, особливо в країнах, що розвиваються. Прогнозується, що між 2010 і 2030 роками в розвинених країнах і країнах, що розвиваються, кількість дорослих хворих на ЦД зросте на 20 % і 69 % відповідно [19]. Поширеність ЦД серед осіб у віці 20–79 років може зрости до 7,7 %, що становитиме 439 мільйонів до 2030 року [20]. Багато досліджень показали, що модифікація способу життя є ефективною для запобігання ожирінню та діабету у дорослих з підвищеним ризиком з порушенням толерантності до глюкози [21].

У 2015 році середня поширеність цукрового діабету в Європі становила 9,1 %, при цьому у 87-91 % випадків діагностували ЦД2 [22]. За період 2000-2017 рр. поширеність цукрового діабету в Сполучених Штатах (у відсотках від населення) зросла з 3,9 % до 5,8, у Великобританії з 4,4 % до 6,1 %, а в Польщі з 5,5 % до 6,3 % [23]. Поширеність цукрового діабету в Україні становить 3,5 млн., а кількість підтверджених випадків – 1,23 млн. (що становить 35 % усіх хворих на ЦД) [24]. Епідеміологічні дослідження показали, що кількість хворих на ЦД серед населення України неухильно збільшується в середньому на 5-7 %. Слід також враховувати, що ЦД2

діагностується у все молодшої популяції – кількість нових випадків цукрового діабету у віці до 40 років у світі збільшується значними темпами – щороку зростає на 9 % [25]. Очікується, що до 2040 року поширеність цукрового діабету зросте до 642 мільйонів, причому найбільше зростання спостерігатиметься в перехідних регіонах [22]. Слід також розуміти, що через відсутність статистичних даних у деяких країнах можуть виникнути проблеми з точністю та надійністю таких висновків. Тому, за даними Міжнародної діабетичної федерації (324 мільйони) та Всесвітньої організації охорони здоров'я (366 мільйонів), кількість хворих на цукровий діабет у всьому світі в 2015 році значно перевищила прогноз 2000 року на 2030 рік. Цукровий діабет та його ускладнення спричиняють понад 2 мільйони смертей у всьому світі щороку. На додаток до медичних і соціальних наслідків, дослідження також показує економічні витрати на діабет, які, за даними Vommer C. et al., досягли 13,1 трильйона доларів США в 2015 році. США [26]. Загальні економічні втрати України від цукрового діабету та його ускладнень становлять від 3,6 до 104 мільярдів доларів щороку (1-2,5 % ВВП) [24].

У всьому світі регіон Східного Середземномор'я займає друге місце за рівнем поширеності діабету за кількістю населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже четверта частина населення регіону хворіє на ЦД тієї чи іншої форми [16]. Дані з Перської затоки виявили високі показники поширеності ЦД2. Повідомлені показники поширеності становили 25,7 %, 16,1 % і 21 % у Бахреїні, Омані та Кувейті відповідно [27, 28]. Поширеність цукрового діабету є високою серед населення Саудівської Аравії і є серйозною проблемою для здоров'я населення; кількість хворих на ЦД протягом останніх кількох десятиліть неухильно збільшується [29].

ЦД2 є багатофакторним генетичним захворюванням, яке спричиняє значну захворюваність та смертність у всьому світі [30]. Наявність двох або

більше хронічних захворювань [31], є характеристикою хворих на ЦД 2, що робить частою захворюваність у цій популяції важливим клінічним пріоритетом. На думку вчених, захворювання, що часто виникають, обумовлені анатомічною близькістю уражених органів, наявністю спільних патогенетичних ланок, причинно-наслідковим зв'язком або ж випадковим поєднанням захворювань [32, 33], також тривалим прийомом лікарських засобів, побічні ефекти яких можуть призвести до самостійної патології [34]. У разі поєднання захворювань на їх формування часто можуть впливати одні й ті ж фактори. Тому порушення обміну холестеролу може призвести до розвитку холестазу в жовчному міхурі, жовчнокам'яної хвороби, жирової дистрофії печінки (стеатогепатиту) і є фактором ризику атеросклеротичних захворювань судин [35].

Встановлено, що майже у 75 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу ЦД 2 мали хоча б одну додаткову супутню патологію, а у 44 % пацієнтів – принаймні два супутніх захворювання [36]. Інші дослідження показали, що 90 % [37], 91,4 % [38], 84,6 % [39], 44 % [40] пацієнтів з ЦД2 мають ускладнення цукрового діабету, які можуть залежати від віку та статі респондентів. Як генетичні, так і екологічні фактори відіграють ключову роль у патогенезі ЦД2, серед них ожиріння є основним фактором ризику – приблизно у 50 % пацієнтів із ожирінням на певному етапі розвинеться ЦД2 [41]. Хоча резистентність до інсуліну в периферичних тканинах часто є ранньою ознакою розвитку діабету, функція β -клітин підшлункової залози порушується поступово під час прогресування захворювання. З часом хронічна гіперглікемія та гіперліпідемія погіршують клітинні функції, що в кінцевому підсумку призводить до різних ускладнень, включаючи діабетичну ретинопатію, нефропатію, нейропатію, діабетичну стопу та серцево-судинні захворювання [42]. Через подібні фактори ризику, такі як ожиріння, дисфункція ендотелію, запалення судин та дисліпідемія [43], пацієнти з ЦД2 мають більш високий ризик серцево-судинних ускладнень [44, 45],

захворювань нирок [46] та АГ [47]. Крім того, пацієнти з ЦД2 мають підвищений ризик депресії [48], шлунково-кишкових захворювань [49], захворювань щитовидної залози [50, 51] та хронічних обструктивних захворювань легень [52, 53]. СД2 тісно пов'язаний із зайвою вагою та низькою фізичною активністю. Варто відмітити, що у 90-95 % пацієнтів з ожирінням діагностують ЦД2 [54]. Згідно даних іншого дослідження, у хворих на ЦД2 у структурі супутніх захворювань домінували АГ (84,9 %) та гіперліпідемія (65,6 %), ожиріння (54,4 %), дещо менше виявлялися нефропатії (36,6 %) та ішемічна хвороба серця (22,8 %) [55]. При цьому було встановлено, що особи жіночої статі, хворі на ЦД2, мають нижчий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [56].

Надмірна маса тіла та ожиріння – це пандемія, яка відіграє головну роль у патогенезі ЦД2 та безлічі його ускладнень [57-59]. Зростання показників ожиріння, мабуть, є основним фактором нещодавнього збільшення поширеності ЦД2 [60]. Деякі ліки, які зазвичай використовуються для лікування ЦД або його ускладнень, також збільшують ожиріння і розширюють це порочне коло [61-63]. Ожиріння також є значною перешкодою для лікування ЦД та незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань [64, 65]. Поширеність ожиріння різна в різних регіонах світу, і навряд чи достатньо даних про вплив ожиріння на досягнення метаболічних цілей у пацієнтів з ЦД2 [66]. Незважаючи на зв'язок між ЦД2 та ожирінням, лише кілька досліджень досліджували масштаби проблеми при ожирінні II та III ступенів, а також чи підвищують споживання їжі, склад тіла, біохімічні/глікемічні параметри та вищий ІМТ ризик розвитку ЦД2 у цій популяції [67, 68].

АГ і ЦД2 тісно пов'язані один з одним, але залишається незрозумілим, чи пов'язує ці два стани пряма причинно-наслідкова дія. Нещодавно проведений Менделівське рандомізаційне дослідження (MR) на понад 300 000 осіб без серцево-судинних захворювань показало, що хоча ЦД2 є

причиною розвитку АГ, те ж саме не доведено для зворотного зв'язку [69]. Подальші дослідження мають розкрити складну мережу молекулярних шляхів, які пов'язують АГ та ЦД2. При цьому автори зазначають, що гіперінсулінемія може бути фактором спільного розвитку двох патологічних станів [70].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, після ожиріння артеріальна гіпертензія та ЦД2 є двома факторами серцево-судинного ризику, найбільш поширеними серед населення планети. Варто зазначити, що обидва захворювання є причиною великої кількості серцево-судинних подій і смертей у всьому світі [71]. За останні 30 років поширеність АГ знизилася до однієї чверті населення планети [72], але рівень цукрового діабету продовжує зростати з 4,7 до 8,5 %, і прогноз на майбутнє показує ще один різкий приріст [73].

Незважаючи на їх єдину роль як незалежних факторів серцево-судинного ризику, АГ та ЦД2 часто співіснують у одного пацієнта. Таке співіснування багаторазово збільшує ризик виникнення у пацієнта серйозних гострих серцево-судинних подій і прискорює розвиток хронічної серцевої та ниркової недостатності [74]. Автори проаналізували одночасну наявність АГ та ЦД2 у західних країнах та в Японії. З'ясувалося, що 20 % пацієнтів з АГ мали ЦД2 і 50 % пацієнтів із ЦД2 мали АГ. Наявність однієї з двох умов підвищує ризик розвитку іншої в 1,5–2,0 рази [75]. Однак, який стан розвивається першим, збільшуючи ризик розвитку іншого, залишається незрозумілим.

Проспективні дослідження задокументували потенційний взаємний зв'язок між АГ та ЦД2, в якому вони викликають один одного. Пацієнти з АГ без цукрового діабету мають високу поширеність переддіабету [76], а захворюваність на ЦД2 у загальній популяції висока, оскільки вихідні значення артеріального тиску, як правило, підвищені. Метааналіз 30 проспективних досліджень підтвердив, що кожне збільшення систолічного

артеріального тиску на 20 мм рт.ст. збільшує ризик ЦД2 новонародженого на 77 % [77]. Інші дослідження аналізували фактори ризику розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ. У цих дослідженнях глюкоза плазми натще, індекс маси тіла (ІМТ) та клас використовуваних антигіпертензивних препаратів були незалежними детермінантами ЦД2 [78]. ЦД2 також може бути фактором ризику розвитку АГ. У багатоетнічному дослідженні атеросклерозу вихідний рівень ЦД2, високий рівень глюкози натще та високий рівень інсуліну були незалежними факторами ризику АГ [79]. Хоча АГ та ЦД2 взаємно впливають один на одного, природу цього взаємозв'язку ще належить визначити.

1.2 Патофізіологічні механізми цукрового діабету 2 типу та ожиріння

Інсулін – гормон, що виділяється β -клітинами острівців Лангерганса, контролює метаболізм вуглеводів, білків і жирів, стимулюючи поглинання таких молекул, як глюкоза з крові в жирову тканину, клітини скелетних м'язів і печінку [80]. Зменшення сигналів інсуліну, насамперед у субстраті інсулінового рецептора (IRS)/фосфоінозитид-3-кінази (PI-3K)/протеїнкінази В (PKB) викликає резистентність до інсуліну, яка може вплинути на метаболічні дії інсуліну [81]. Інсулінорезистентність, зазвичай, пов'язана з ожирінням, яке є патофізіологічним фактором ЦД2 [82, 83]. З іншого боку, цукровий діабет – це складне хронічне захворювання, яке проявляється гіперглікемією, що є результатом дефіциту секреції, дії інсуліну або обох [84]. Ожиріння може спричинити хронічне низькоінтенсивне системне та місцеве запалення, що призводить до появи цукрового діабету, пов'язаного з інсулінорезистентністю, навіть якщо механізм не з'ясований [82, 85]. Крім того, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія можуть сприяти розвитку ожиріння [85].

Ожиріння посилює патогенез ЦД2 через стимуляцію резистентності до інсуліну. Кілька досліджень описували зв'язок між мітохондріальною дисфункцією, запаленням, гіперінсулінемією та ліпотоксичністю з інсулінорезистентністю [86]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму, окиснювальний стрес, генетичний фон, старіння, гіпоксія та ліподистрофія також відіграють вагомую роль у патогенезі ЦД2 через індукцію інсулінорезистентності. Тим не менш, жодна з цих концепцій не привела до відкриття ефективних засобів лікування ЦД2. Причиною може бути відсутність достатніх досліджень щодо перехресних механізмів інсулінорезистентності при ЦД2 [86].

Спільні патогенетичні механізми ЦД2 та ожиріння пов'язані з індукованим запаленням на тлі інсулінорезистентності. Ожиріння може спричинити хронічне запалення низького ступеня тяжкості, яке причетне до ЦД2. Крім того, жироспецифічні цитокіни (лептин, адипонектин і запальні цитокіни (фактор некрозу пухлини- α (TNF- α)) та інтерлейкін-6 (IL6)) секретуються вісцеральними адипоцитами. Підвищена кількість жирової тканини, хемокінів та продукція IL6 може спричинити печінкову та системну резистентність до інсуліну [86, 87].

Більше того, вісцеральне жирове депо та розмір адипоцитів у людини також пов'язані з резистентністю до інсуліну [87]. Схильність вісцеральної жирової тканини до підвищеного запалення та подальша секреція цитокінів, які змінюють передачу сигналів інсуліну, можуть суттєво сприяти інсулінорезистентності при ожирінні. Рівні макрофагального інгібітора апоптозу, який стимулює ліполіз в жировій тканині і відповідає за локальне рекрутування макрофагів жирової тканини, також підвищується при ожирінні [85, 88]. Крім того, насичені жирні кислоти (ЖК), глюкоза та зміни мікробіоти кишечника розглядаються як тригери метаболічного запалення через стимуляцію рецепторів розпізнавання, таких як; Toll-подібні рецептори (TLR), домен олігомеризації нуклеотидів і запалення [89, 90]. В результаті

вони збільшують продукцію прозапальних цитокінів і рекрутинг імунних клітин, таких як Т-лімфоцити та макрофаги в метаболічних тканинах. Ці прозапальні цитокіни активують численні кінази, які перешкоджають передачі сигналів інсуліну та дії інсуліну в адипоцитах і гепатоцитах [91]. У різних дослідженнях повідомлялося, що препарати, які пригнічують запалення, покращують чутливість до інсуліну та посилюють регуляцію глюкози у пацієнтів з інсулінорезистентним ЦД2 [92, 93].

Зниження функції мітохондрій може бути пов'язане з резистентністю до інсуліну та ЦД2, оскільки це сприяє ектопічному накопиченню жиру в м'язах і жировій тканині. Інсулінорезистентність значною мірою пов'язана зі збільшенням кількості триацилгліцеролів у м'язах та печінці у пацієнтів старшого віку. Це може призвести до зниження окиснювальної активності мітохондрій і синтезу АТФ; обидва є індикаторами зниження функції мітохондрій [19]. В інших дослідженнях було виявлено зменшення кількості мітохондрій в м'язах через низьку експресію кодованих ядер генів, які контролюють біогенез мітохондрій, таких як коактиватор 1 α рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR γ). (PGC-1 α) і PGC-1 β викликають накопичення внутрішньоміоцелюлярного жиру в інсулінорезистентних суб'єктів [94, 95]. Відповідно, PGC-1 α привернув увагу як мішень для лікування діабету через його роль в метаболізмі ліпідів і глюкози. Вважається, що фармакологічна активація PGC-1 α приносить користь здоров'ю. Тим не менш, це уявлення було спростовано зростаючим числом досліджень, які вказують на підвищення резистентності до інсуліну, коли PGC-1 α значно перевищує нормальні фізіологічні межі [96].

Адипоцити виступають депо для зберігання енергії для синтезу триацилгліцеролів, а також діють як ендокринні клітини, тим самим виділяють багато пептидних гормонів і цитокінів, таких як TNF- α , інгібітор активатора плазміногену-1, що передбачає підтримання рівня

ангіотензиногену та його протеолітичного продукту, що контролює вазоконстрикцію; і лептин, який бере участь у мобілізації енергії [97]. Крім того, активні стероїдні гормони, включаючи естроген і кортизол, можуть вироблятися жировою тканиною. Адипоцити зберігають здатність виконувати свої локальні функції та системний метаболізм у різних органах, таких як м'язи, мозок, печінка, статеві залози, β -клітини, лімфоїдні органи та кровеносні судини. Це припущення збільшує декілька можливостей для подальшого зв'язку між функцією/масою адипоцитів та резистентністю до інсуліну [97]. Порушення передачі сигналів лептину може сприяти низькій експресії адипонектину у людей з ожирінням. Тому посилення сигналізації лептину може бути важливи для лікування, спрямованого на підвищення експресії адипонектину, підвищення чутливості до інсуліну та покращення кардіометаболічного профілю ожиріння [98].

Класичний погляд на механізм розвитку ЦД2 при ожирінні полягає в тому, що першою патологічною зміною є інсулінорезистентність, а потім гіперінсулінемія. Гіперглікемія виникає через нестачу β -клітин для вироблення достатньої кількості інсуліну. Інсулінорезистентність обумовлена генетичними факторами та факторами навколишнього середовища і є ранньою ознакою для виявлення ЦД2 [99-101]. Taylor R. запропонував «гіпотезу двох циклів», щоб краще пояснити механізм ЦД2 у пацієнтів з ожирінням [100]. Інсулінорезистентність є найбільш ранньою ознакою розвитку ЦД2 [102]. Проте печінкова інсулінорезистентність, а не резистентність м'язів до інсуліну, пов'язана з розвитком гіперглікемії та клінічного діабету [103]. Існуюча раніше резистентність м'язів до інсуліну, викликана генетичними та екологічними факторами, призводить до підвищення рівня інсуліну в плазмі крові, що разом із збільшенням калорійного перевантаження призводить до накопичення жиру в печінці. Це веде до печінкової резистентності до інсуліну, тобто нездатності інсуліну пригнічувати секрецію в печінці глюкози [104]. Високий рівень глюкози в

плазмі крові, а також висока базальна секреція інсуліну зумовлює стеатоз печінки, що складає перший «порочний цикл» (цикл печінки). Зростання обміну жирних кислот внаслідок жирової інфільтрації в печінці активує надмірний вплив β -клітин на жирні кислоти, що пригнічує секрецію інсуліну під час харчування та веде до гіперглікемії. У свою чергу, гіперглікемія стимулює секрецію інсуліну, чим посилює ліпогенез печінки. Таким чином цикл печінки пов'язується з новим «порочним циклом» (циклом підшлункової залози) [105].

1.3 Патофізіологічні механізми цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія та ЦД2 мають декілька патофізіологічних механізмів, які пояснюють їхнє співіснування. Найбільш вивченими механізмами є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, підвищений окиснювальний стрес і субклінічне хронічне запалення. Гіперінсулінемія індукується інсулінорезистентністю і зумовлює розвиток АГ у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском і без цукрового діабету [106]. Гіперінсулінемія викликає ремоделювання артерій і жорсткість артерій, посилює симпатичну нервову активність, посилює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та стимулює реабсорбцію натрію в нирках [107]. Крім того, підвищене вісцеральне ожиріння вважається фактором, що сприяє розвитку АГ та ЦД2 [108]. Надмірний окиснювальний стрес і запалення є детермінантами ендотеліальної дисфункції, порушення реактивності судин, підвищення периферичного судинного опору та порушення обміну глюкози та ліпідів. Усі механізми призводять до підвищення рівня артеріального тиску та глюкози в плазмі крові шляхом зміни гемодинамічного та гліколіпідного обміну [109]. Дослідження показали, що окислювальний стрес і запалення в жировій тканині викликають більше вироблення

ангіотензиногену (AGT) і ангіотензину-II (Ang-II), що в кінцевому підсумку запускає активацію РААС. Наукові дослідження показали, що надмірна експресія ангіотензиногену в білій жировій тканині призводить до підвищення артеріального тиску [110]. AGT і Ang-II виявили місцеву та системну дію на регуляцію артеріального тиску. Ang-II проявляє свою дію через активацію рецептора Ang-II типу-1. Коли цей рецептор активується, фізіологічно у наднирниках запускаються такі процеси як вироблення активних форм кисню, дисфункція ендотелію, інсулінорезистентність та гіпертензія. Таким чином, наукові дані показують, що активація РААС має значний вплив на співіснування ЦД2 та АГ [111].

Інші дослідження вказують на збільшення вироблення гормону альдостерону та сигнального каскаду через мінералокортикоїдний рецептор (MR). Ці два сигнальні шляхи відіграють невід'ємну роль у патогенезі АГ. Дослідження показали, що кортикостероїди сприяють серцево-судинним захворюванням у хворих на ЦД2 через активацію мінералокортикоїдних рецепторів [112]. З іншого боку, жирові тканини виробляють ліпідорозчинний фактор, який додатково стимулює вироблення альдостерону з області клубочкової зони наднирникових залоз. У дослідженні повідомляється, що "білок-1, пов'язаний з комплементом-C1q TNF" (CTRП1) є адипокіном, який сприяє виробленню альдостерону в експериментальній моделі інсулінорезистентності та ожиріння в тварин. Коли альдостерон утворюється в каналцях нирок, він посилює затримку натрію, що призводить до збільшення об'єму плазми та підвищення АТ [113]. Крім того, альдостерон діє за допомогою активації мінералокортикоїдних рецепторів, що сприяє системній артеріальній гіпертензії, змінюючи клітинні окиснювально-відновні стани, змінюючи сигнальні каскади та ендотеліально-опосередковану судинну релаксацію. Однак жирові тканини сприяють системному підвищенню артеріального тиску через локальну продукцію компонентів РААС [114]. Однак ці механізми були доведені лише в

експериментальних дослідженнях, що обмежує актуальність причинно-наслідкових ефектів [115].

В дослідженні Strong Heart були встановлені вихідні фактори розвитку АГ, включаючи підвищення базового систолічного АТ, окружності талії, маси лівого шлуночка та цукрового діабету. Крім того, встановлено, АГ у батьків має незалежний від віку вплив на нащадків чоловічої та жіночої статі на підвищення АТ, рівні глюкози в крові та рівні тригліцеролів [116]. Більше того, це дослідження продемонструвало, що резистентність до інсуліну була основним патофізіологічним фактором, що сприяє АГ. Збільшення ІМТ та окружність талії пов'язані з підвищеним ризиком розвитку «артеріального тиску, гіпертрофії лівого шлуночка, зниження рівня глюкози в крові та цукрового діабету» [117].

Поєднаний перебіг ЦД2 та АГ значно підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця [118], гіпертрофії лівого шлуночка [119], застійної серцевої недостатності [120] та інсульту [121] порівняно з будь-яким станом окремо. Крім того, як АГ, так і ЦД2 присутні у всіх моделях прогнозування виникнення інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь [122–124]. Мікросудинні ускладнення також частіше зустрічаються у пацієнтів із супутньою АГ та ЦД2, а як ретинопатія, так і нефропатія більш поширені у пацієнтів із ЦД2 та АГ [125, 126]. Зниження артеріального тиску особливо корисно для хворих на ЦД [127, 128], однак, наскільки низьким має бути АТ, залишається невирішеним питанням.

1.4 Зв'язок цукрового діабету 2 типу та дисліпідемії

Підвищений вміст триацилгліцеролів (ТГ) у печінці, який характерний для пацієнтів із ЦД2, призводить до підвищення печінкової продукції ХС ЛПДНЩ і нормальних або незначно підвищених рівнів ХС ЛПНЩ, найчастіше одношарових ХС ЛПНЩ, збагачених ТГ [129, 130]. Однією з

основних аномалій інсулінорезистентності є порушення накопичення жиру в жировій тканині, що є результатом нездатності інсуліну пригнічувати гормон-чутливу ліпазу. Це призводить до конститутивного вивільнення вільних жирних кислот з внутрішньоклітинних запасів ТГ адипоцитів. Вивільнені вільні жирні кислоти поглинаються гепатоцитами, де вони можуть направлятися в мітохондрії і піддаватися окисненню; повторно асимілюватися в ТГ для збирання нових частинок ХС ЛПДНЩ; перехід на глюконеогенез, що призводить до погіршення гіперглікемії; або зберігаються у вигляді ТГ, що призводить до стеатозу печінки.

Домінуючою ознакою діабетичної дисліпідемії є підвищена швидкість продукції ЛПДНЩ-апоВ100 печінкою, переважно ХС ЛПДНЩ, що пов'язано з показниками чутливості до інсуліну [131]. Це підкреслює роль інсуліну в утворенні ХС ЛПДНЩ і секреції гепатоцитами [132]. Інсулін відіграє вагомую роль майже на всіх етапах секреції ХС ЛПДНЩ. Відомо, що інсулін пригнічує транскрипцію *Mttp*, гена, що кодує мікросомальний транспортний білок, білка, відповідального за з'єднання ТГ з апоВ100 [133]. *Mttp* сприяє узгодженому переносу ліпідів і згортанню апоВ100, коли він потрапляє в просвіт ендоплазматичного ретикулуму, і ліпідація визначає кількість активного пулу апоВ100 [134]. Ліпідація апоВ100 є ко-трансляційною подією та етапом, що обмежує швидкість стабільності мРНК апоВ100, тому низька доступність ТГ призводить до деградації апоВ100. Додавання ТГ до апоВ100 генерує частинки ХС ЛПДНЩ, які транспортуються до апарату Гольджі везикулами, що містять Sar2/СОРІІ. У межах апарату Гольджі дозрівання ХС ЛПДНЩ відбувається в процесі, якому сприяє фосфоліпаза D1 (PLD1) [132]. Таким чином, в інсулінорезистентному стані експресія та активність *Mttp* збільшуються, що сприяє підвищенню ліпідації апоВ100 і його захисту від деградації. Дослідники зазначають, що ІР призводить до втрати гострого інсуліно-опосередкованого пригнічення секреції апоВ100 [134].

Наявність ТГ у гепатоцитах важлива для синтезу ХС ЛПДНЩ [135], і печінка використовує як синтезовані *de novo* жирні кислоти, так і позапечінкові вільні жирні кислоти як субстрат для синтезу ТГ [136]. Ліпогенез *de novo* відбувається в основному в стані насичення, в якому експресія ліпогенних генів регулюється білком, що зв'язує стерин регуляторний елемент (SREBP). Ізоформа SREBP-1c активізує майже всі ензими, які беруть участь у синтезі вільних жирних кислот, а також ферменти, які постачають одиниці ацетил-КоА [137]. Інсулін регулює SREBP-1c, що пояснює ліпогенний ефект хронічної гіперінсулінемії [137]. Вільні жирні кислоти, отримані з жирової тканини, також є основним джерелом виробництва ТГ і ХС ЛПДНЩ у печінці. Як зазначалося вище, ЦД2 характеризується підвищеною продукцією вільних жирних кислот жировою тканиною [136]. Тому при ІР збільшення ліполізу ТГ у жировій тканині та зростання вільних жирних кислот є ще одним джерелом ліпідів до печінки [136]. Як зазначалося вище, в умовах ІР інсулін має знижену здатність пригнічувати секрецію ХС ЛПДНЩ, доступність аполіпопротеїну СІІ нижча, а продукція його збільшується [138]. Це призводить до накопичення залишків ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ через зниження кліренсу ТГ, багатих ліпопротеїдами, гепатоцитами [139]. Крім того, печінкова інсулінорезистентність також порушує транслокацію ліпопротеїдна рецептора протеїна 1 (LRP1) з внутрішньоклітинних везикул до плазматичної мембрани гепатоцитів, що сприяє порушенню кліренсу ТГ, багатих ліпопротеїнами [140, 141]. Під час дії ТГ із залишкових ліпопротеїнів активується білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 16-ї хромосоми CETP (Cholesteryl ester transfer protein) і сприяє обміну ТГ [142]. Частилки ЛПВЩ і ЛПНЩ, збагачені ТГ, є кращими субстратами для ліполізу печінковою ліпазою, що призводить до зниження рівня циркулюючого ХС ЛПВЩ і збільшення часток низькомолекулярних ХС ЛПНЩ, які є більш атерогенними [143].

Підвищена активність СЕТР [144], відіграє ключову роль у утворенні малих щільних частинок ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, причому перші є менш атеропротекторними, а другі – більш атерогенними [145]. Збагачення ХС ЛПВЩ ТГ підвищує кліренс ХС ЛПВЩ у загальному кровообігу [146].

Нижча концентрація ХС ЛПВЩ і модифікований склад ХС ЛПВЩ мають важливий вплив на зниження здатності частинок індукувати викид холестеролу з клітин, що є першим кроком у зворотному транспорті холестеролу (RCT) [147]. Порушення активності зворотного транспорту холестеролу було пов'язано з підвищеним ризиком ІХС [148] та з опосередкованою вазодилатацією у пацієнтів із ЦД2 [149]. Атеросклероз прискорюється завдяки підвищеній проникності низькомолекулярних ЛПНЩ в субендотеліальний простір [150, 151]. Частинки низькомолекулярних ЛПНЩ характеризуються нижчою кількістю рецепторів через конформаційні перебудови, що відбуваються в apoB100 у міру зменшення об'єму та розміру частинки [152]. Крім того, частинки низькомолекулярних ЛПНЩ більш сприйнятливі до окиснення і, таким чином, швидко очищаються активованими макрофагами в субендотеліальному просторі, викликаючи утворення пінистих клітин [153]. Крім того, частинки низькомолекулярних ЛПНЩ демонструють підвищене зв'язування протеогліканів і полегшення проникнення в артеріальну стінку, збільшення артеріальної ретенції та довший період напіввиведення [154]. Частинки низькомолекулярних ЛПНЩ також більш схильні до глікації, більш стійкі до розпаду та більш сприйнятливі до окиснення вільними радикалами [155]. У гені apoA-I є елемент інсулінової відповіді, первинної аполіпопротеїнової складової частинок ХС ЛПВЩ [156, 157]. Оскільки печінка стає більш резистентною до інсуліну, виробляється менше apoA-I і зменшується біогенез ХС ЛПВЩ. Адипоцити експресують АТФ-зв'язуючий мембранний транспортний білок А1 (ABCA1). Інсулінорезистентність знижує експресію ABCA1 на поверхні

адипоцитів і зменшує утворення ХС ЛПВЩ цими клітинами [158–160]. Крім того, в умовах інсулінорезистентності при ЦД2 концентрація ХС ЛПВЩ не тільки кількісно знижена, але й ці ліпопротеїди є дисфункціональними, не здатними виконувати свої основні функції, включаючи реверсування транспорту холестеролу та інгібування окиснювальних та запальних явищ [161].

1.5 Генетичні фактори, що сприяють розвитку цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії

Важливу роль у розвитку цукрового діабету 2 типу відіграють гени. Ряд дослідників запропонував взаємодію між безліччю генетичних факторів та чинниками навколишнього середовища, що сприяють розвитку захворювання [162]. Досягнення технологій у генотипуванні та генетичній інформації полегшили використання досліджень асоціацій, які стосуються геномів щодо виявлення генів сприйнятливості до ЦД2. Упродовж останнього десятиліття в межах досліджень асоціацій геному (GWAS) зі збільшенням розміру вибірки виявили 144 генетичні варіанти у 129 локусах, що асоційовані з T2DM [163-166]. Серед нуклеотидних поліморфізмів (SNP) деякі впливають на T2DM через зниження чутливості до інсуліну, тоді як більшість проявляє свій ефект через порушення функції β-клітин [163, 167]. Найдетальніше та всебічно вивчено фенотипові ефекти локусів, асоційованих із діабетом, а нещодавно виокремлено дев'ять локусів, пов'язаних із функцією β-клітин, та чотири локуси – з інсулінорезистентністю або нечутливістю до інсуліну [168]. Отже, за допомогою кластерного аналізу згруповано локуси ризику за п'ятьма основними категоріями на основі їх зв'язку з цими безперервними глікемічними фенотипами. Перший кластер (PPARG, KLF14, IRS1, GCKR) характеризувався первинними ефектами на чутливість до інсуліну. Другий (MTNR1B, GSK) – містив алелі ризику,

пов'язані зі зниженою секрецією інсуліну та гіперглікемією натще. ARAP1 становив третій кластер, що характеризується дефектами у перетворенні інсуліну. Четвертий (TCF7L2, SLC30A8, HHEX/ IDE, CDKAL1, CDKN2A/2B) було визначено локусами, що впливають на перетворення та секрецію інсуліну без змін рівня глюкози натще. Кінцева група містила 20 локусів ризику без чітких зв'язків із безперервними глікемічними ознаками, що впливають на сприйнятливості до T2DM.

Результати кількох досліджень GWAS виділили гени, що сприйнятливі до ЦД2 у локусах SLC30A8, KCNQ1, CDC123, HNF1B, KCNJ11, TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A/2B, PPARC, HHEX, IGF2BP2, GLIS3, JAZF1, WFS1 та MTNR1B, у європейців та азіатів. Більшість локусів ризику сприйнятливості, яку виявили, була поширена як серед східноазіатських країн, так і серед європейського населення, однак асоціації у цих спільних локусах, імовірно, є незалежними серед популяцій [169]. Ці відмінності у варіантах ризику між європейцями та східними азіатами, ймовірно, зумовлені різницею в генетичному тлі, частоті алелів ризику та характеристиках, таких, як особливості конституції тіла, харчування, культура та інші фактори [170, 171], що обґрунтовує необхідність дослідження поліморфізму генів у кожній окремій популяції. Однак під час досліджень GWAS серед багатоетнічних груп населення було виявлено численні локуси ризику ЦД2, функціональний вплив яких все ще потрібно з'ясувати в різних популяціях.

Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором у передачі сигналів інсуліну. Виділено кілька поліморфізмів IRS, проте заміна Gly на Arg 972 в IRS1, ймовірно, має патогенетичну роль у розвитку ЦД2 [172]. Поліморфізм IRS1 G>A (p.Gly972Arg) сприяє інсулінорезистентності (IP), послаблюючи здатність інсуліну активувати сигнальний шлях IRS1/PI3-кінази/Akt/глікоген-синтази-кінази-3 в тканинах інсуліночутливих пацієнтів [173]. Якщо інсулін зв'язується зі своїм

рецептором на клітинній поверхні, IRS-1, то білок-ліганд фосфорилується й активує фосфатидил інозитол 3-кіназу (PI3-кіназу). Це ініціює каскад внутрішньоклітинних сигналів, що спричиняє різні реакції клітини. Однією з таких реакцій є активація рецептора GLUT (надходження глюкози), що призводить до збільшення поглинання глюкози клітиною [174]. Пацієнти з T2DM мають знижену експресію та функцію IRS1 у жирових клітинах. Поліморфізм Gly972Arg є найчастішим досліджуваним варіантом IRS1 [175]. Генотипи GA, GA+AA та алель A у дослідженні А. А. Yousef et al. показали значно вищу частоту розподілу в групі ЦД2, порівняно з контрольною групою, з більшим ризиком розвитку ЦД2 у здорових людей [172]. Результати дослідження показали, що поліморфізм генів IRS1 підвищує ІР у пацієнтів із ЦД2 та тяжкою гіперглікемією. Тільки поліморфізм гена IRS1 Gly972Arg впливав на ІР у хворих на ЦД2. Цей результат подібний до результатів досліджень E L. Mkaomet et al. [169], G. Villuendas et al. [170] та J. Rung et al. [171], які виявили, що поліморфізм гена *ther.2963G>A* (p.Gly972Arg) IRS1 буває у пацієнтів з ІР, і ці поліморфізми також впливають на ІР. Автори встановили, що rs2943641 в IRS1 асоціюється із ЦД2, ІР та гіперінсулінемією у трьох європейських популяціях [176–179]. Літературні дані вказують на те, що SNP Pro170Arg та Met209Thr у гені IRS1 також пов'язані зі зниженням активності фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3), а згодом і з розвитком ІР [180]. Також автори відзначають, що поліморфізми Gly972Arg та Ala513Pro, що розташовані поблизу ділянок Tyr-Met-X-Met (YMXM) навколо Tyr987 та Tyr612, впливають на резистентність до інсуліну, гіперінсулінемію та жирнокислотний склад м'язів.

Поліморфізм G972R гена IRS-1 є також варіантом поліморфізму, який асоціюється з розвитком ЦД2 та ожиріння [181, 182]. Інсулінорезистентність також пов'язана з АГ. Гіперінсулінемія сприяє зворотному захопленню іонів Na з нирок, що збільшує об'єм крові і призводить до АГ. Встановлено, що це пов'язано з поліморфізмом G972R гена IRS1 [183, 184].

Поліморфізм Gly (972) Arg був пов'язаний із зміною швидкості клубочкової фільтрації через порушення передачі сигналів інсуліну, а алель Arg972 був пов'язаний зі значно зниженою швидкістю клубочкової фільтрації [185]. Крім того, нижча експресія гена IRS1 була пов'язана з резистентністю до інсуліну та діабетом [186]. Тим не менш, деякі популяційні дослідження на різних популяціях не показали ролі поліморфізму Gly972Arg гена IRS-1 у резистентності до інсуліну та захворюваності на ЦД2 [187–189]. Повідомлялося, що антигіпертензивні препарати, особливо β -блокатори та діуретики, індукують резистентність до інсуліну, тоді як блокатори кальцієвих каналів є нейтральними, а ІАПФ покращують чутливість до інсуліну [190, 191].

Результати дослідження F Keshavarzi та співавт. показали, що ймовірність позитивного впливу алеля A на досліджувані поліморфізми IRS1-rs10498210 G/A та CCR5-59029 A/G підвищує ризик розвитку ЦД2. Також клінічні дані пацієнтів з ЦД свідчать про те, що алель A досліджуваних поліморфізмів відіграє позитивну роль у підвищенні ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД2 [192]. M. Nakamura спільно з колегами продемонстрували в експерименті і в клінічних дослідженнях з інсулінорезистентністю, що, хоча стимулюючий ефект інсуліну на поглинання глюкози в адипоцитах, опосередкований через IRS1, був значно зменшений, його вплив на реабсорбцію солей в проксимальних каналцях нирки, опосередкований через IRS2, було збережено. Компенсаторна гіперінсулінемія у осіб з інсулінорезистентністю може посилити всмоктування солей в проксимальних каналцях, що призведе до стану перевантаження та АГ [193].

Гіперінсулінемія впливає на АГ через її вплив на симпатичну нервову систему та вплив натрію. Інсулін має ефект активації eNOS, завдяки чому він забезпечує судинорозширювальну дію, посилюючи продукцію NO [194]. Повідомлялося, що інсулін сприяє посиленню ниркового кровотоку, де

судинорозширювальна реакція аферентних артеріол перевищує таку еферентних артеріол, що, отже, призводить до підвищення фільтраційної фракції (ФФ) [195, 196]. Вважається, що збільшення ФФ обернено корелює з резистентністю до інсуліну і в кінцевому підсумку може призвести до клубочкової гіпертензії та клубочкової гіперфільтрації [196]. Відомо, що інсулін впливає на гемодинамічний стан нирок, і дослідження останніх років продемонстрували NOS-опосередкований вплив інсуліну на гемодинаміку нирок [197]. Однак багато чого залишається незрозумілим щодо ролі, яку відіграє IRS у нирках. Дослідження показали порушення ауторегуляторної функції нирок при зниженому перфузійному тиску на експериментальній моделі з нокаутом IRS, що свідчить про можливу участь IRS в гемодинамічних порушеннях [198]. Порушення гемодинаміки більш помітні в глибокому шарі нирки, ніж у поверхневому шарі нирки при діабетичній нефропатії [199]. Наявні дані свідчать про можливість того, що ці аномалії опосередковані IRS. Тим не менш, не можна виключати, що зміни артеріального тиску тощо можуть виявитися більш вираженими у мишей IRS1^{-/-}, які були меншої ваги у порівнянні з іншими групами мишей.

Ще одним основним стикувальним білком після IRS1, що міститься в клітинах, є IRS2 [200]. Він діє як резервний білок для внутрішньоклітинного розповсюдження сигналів інсуліну, включаючи активацію PI3-кінази. Проте для активації IRS2 потрібна більш висока концентрація інсуліну. Gly1057Asp (G1057D) – широко відомий варіант поліморфізму гена IRS2, за допомогою якого гліцин (G) замінюється аспаратом (D) у положенні 1057 [201].

Хронічна гіперглікемія індукує дисфункцію мітохондрій, продукцію кінцевих продуктів глікування та активацію шляхів протеїнкінази С, поліолу та гексозаміну, що у сукупності сприяє гіперпродукції активних форм кисню (АФО) та оксидативному стресу [202]. АФО зумовлюють ушкодження клітин у результаті пероксидного окиснення ліпідів, білків та ушкодження ДНК. Ці окиснювальні ушкодження призводять до активації

білка пухлини 53 (TP53), який, у свою чергу, регулює експресію апоптотичних, прозапальних та метаболічних генів. Тому TP53-опосередковані зміни генів експресії, індуковані гіперглікемією, відіграють центральну роль у розвитку метаболічних порушень та судинних ускладнень діабету [203]. TP53 – це фосфопротеїн, що складається з 393 амінокислот. У фізіологічному стані TP53 у клітинах зв'язаний з убіквітин-лігазою MDM2, що інгібує її транскрипційну активність та сприяє її деградації. Однак генотоксичні агенти та стреси індукують фосфорилування білка TP53 та активізують його транскрипційну активність, що призводить або до зупинки росту, переважно у фазі G1/S, або до апоптозу і допомагає запобігти розвитку раку [204]. Також було продемонстровано, що активність TP53, яка пригнічує пухлину, пов'язана зі змінами метаболізму. Також зазначено, що TP53 пригнічує гліколіз та сприяє окисному фосфорилуванню у відповідь на голодування та гіпоксію [205]. Беручи до уваги, що TP53 індукує зміни метаболізму у відповідь на різні стреси, включаючи окиснювальний, було дослідники припустили, що TP53 може відігравати значну роль при метаболічних захворюваннях, таких, як діабет та ожиріння [206].

Патогенез інсулінорезистентності та ЦД2 пов'язаний із субклінічним хронічним запаленням та активацією імунної системи; однак, що викликає це запалення, до цих пір незрозуміло [207]. Генетичний поліморфізм інтерлейкінів тісно пов'язаний із їх діяльністю, мабуть через зміну функції цитокінів або порушення регулювання їх експресії. Результати ряду досліджень показали зв'язок поліморфізмів генів TNF α , IL6 та IL10 із метаболічними захворюваннями [208–210]. У дослідженнях, що вивчають зв'язок маркерів запалення та SNP у генах цитокінів, залишається багато суперечливих питань щодо їх ролі у виникненні діабету [211–214]. Варто відмітити, що кількість генів, які підвищують сприйнятливість до ЦД2, величезна. Одним із цих генів є TNFA, який кодує білок TNF α . Ця молекула

складається з 157 амінокислот, розміщених у хромосомі 6. Даний цитокін бере участь у запаленні, апоптозі, інфекціях та ракових процесах [215, 216]. Описано два поліморфізми в промоторній ділянці гена TNFA, один наявний у положенні -308 [217]. Тому J.J. Swaroop et al. [211] продемонстрували зв'язок між адипоцитокіном TNF α та розвитком IP. G.I. Luna et al. у своєму огляді підсумували, що вплив генетичних поліморфізмів TNFA на певні захворювання може виявлятися в одній популяції, але не в іншій, це може вплинути на частоту та розподіл даного поліморфізму в окремій популяції. Різниця у впливі може бути зумовлена як расовими варіаціями, так й іншими факторами [212]. H. Sefri et al. [213] у своєму метааналізі стверджують про відсутність статистично значимої асоціації між поліморфізмом у дослідній ділянці гена TNFA та ризиком розвитку ЦД2, що узгоджується з дослідженням R.N. Feng et al. [214].

Гени IL1 (IL1 α , - β та -Ra) розміщені в хромосомі 2q12-21. IL1 β та IL1Ra відіграють важливу роль у реконструкції тканин, є потужними медіаторами хронічного запалення [218–221] а, отже, беруть участь у патогенезі ЦД2 та супутніх ускладнень [222]. IL4 також відіграє вирішальну роль у патофізіології ЦД2 [171]. Гетеродимеризація α -ланцюга трансмембранного рецептора з високою спорідненістю (IL4Ra) опосередковується IL4 у послідовному каскаді. Виявили кілька генів-кандидатів, включаючи ген IL4Ra, що міститься у хромосомі 16p. IL1Ra та IL4 є основними протизапальними цитокінами [223] і беруть участь у патофізіологічних процесах, що спричиняють ЦД2. IL6 секретується імунними клітинами, жировою тканиною та м'язами і здатний пришвидшувати або гальмувати запальні процеси. IL6 може прямо впливати на гомеостаз глюкози та метаболізм, або він може діяти опосередковано на адипоцити, β -клітини підшлункової залози тощо [224]. У людини ген IL6 відображається в хромосомі 7p15-p21. Виявлено, що експресія мРНК IL6 та резистентність до інсуліну мають значну кореляцію та підвищують концентрацію IL6 у плазмі

крові з вищим ризиком розвитку ЦД2, що робить його геном-кандидатом. SNP-промотори IL6 розглядаються як фактори ризику розвитку ЦД2 [225].

IL10 є важливим протизапальним цитокіном, який відіграє вирішальну роль як модулятор імунної відповіді. Цей ген IL10 розміщений у хромосомі 1 (1q31–1q32) [226], а IL10 продукується активованими Т- та В-клітинами, моноцитами та макрофагами, і, за оцінками, 75 % варіації його продукції генетично детермінована [227–229]. Результати дослідження показали, що рівень IL10 був нижчим у пацієнтів із порушеннями толерантності до глюкози або ЦД2, порівняно з пацієнтами з нормальною толерантністю до глюкози, а також зворотну кореляцію з ІМТ [230, 231]. І навпаки, А. Al-Shukaili et al. [226] виявили вищі рівні IL10 у пацієнтів із ЦД2 порівняно з контролем. У сукупності незрозуміло, чи підвищені рівні IL10 забезпечують захист від розвитку ЦД2 через зниження продукції прозапальних цитокінів, або підвищення рівня IL10 у ЦД2 призводить до компенсаторної реакції проти збільшення рівня протизапальних медіаторів, насамперед TNF α та IL6 [210].

Продукція IL10 пов'язана з генетичними варіаціями в його промоторній сфері, що контролює транскрипцію і містить SNP, які пов'язані з ЦД2 та його ускладненнями [232, 233]. Поліморфні ділянки в межах промоторної ділянки IL10 включають кілька SNP [rs1800896 (-1082 A/G), rs1800871 (-819 T/C) та rs1800872 (-592 A/C)], що асоціюються з розвитком ЦД2, а також два мікросателітних локуси безпосередньо перед місцем ініціювання транскрипційного IL10 [234]. Результати дослідження *in vitro* з використанням мононуклеарів периферійної крові дозволяють припустити, що алелі -1082G, -819C та -592C пов'язані з вищим рівнем продукції IL10 [235]. Взаємозв'язок між SNP -1082 A/G та -592 A/C та ЦД2 були виявлені в кількох етнічних групах [235–237]. Крім того, у цих трьох поліморфних ділянках також виявлена асоціація з нефропатією при ЦД2 [233]. У метааналізі F. Zhang встановив, що існує зв'язок між поліморфізмом гена

IL10 -1082G/A і ЦД2, але не виявлено зв'язку для -819 T/C або -592 A/C [232].

Головним чинником ризику розвитку ЦД2 є ожиріння, а IP існує і при ожирінні [238, 239]. Загальногеномні дослідження щодо ІМТ, співвідношення окружності талії та стегон тощо виявили понад 300 SNP [240–242]. Визначення причинного гена/варіанта в локусах залишається основною проблемою. Наприклад, за останні 10 років локус FTO (fat mass and obesity-associated protein – білок, що кодується однойменним геном, розміщеним у людей на короткому плечі 16-ї хромосоми) вивчали дуже детально [243], але механізми, за допомогою яких він впливає на масу тіла, до цього часу не до кінця вивчено. Результати сучасних досліджень показують велику кількість механізмів у різних тканинах, які пов'язують FTO-локус і масу тіла [244, 245]. Щораз більше ідентифікованих GWAS-локусів проходять поглиблений аналіз для з'ясування їх біології у розвитку ожиріння (TMEM18 [246, 247], CADM2 [248], LYPLAL1 [249], ADCY3 [250]), але є багато ще не повністю досліджених.

Жирова тканина є ендокринним органом, який разом регулює обмін речовин в усьому організмі та здатний виробляти різноманітні цитокіни (TNF α , IL6, IL1 β) та інші біоактивні продукти, такі, як лептин, резистин та моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1/CCL2) [223]. Жирова тканина у людей із ожирінням характеризується наявністю прозапальних імунних клітин (CD8⁺ Т-лімфоцитів, клітин IFN γ + Th1, В-клітин, опасистих клітин, нейтрофілів та макрофагів), залучених хемокінами, що виділяються із стресових адипоцитів у відповідь на перевантаження ліпідів [224]. TNF α 308 G>A впливає на експресію гена, збільшуючи експресію цього цитокіну в жировій тканині (модулятор цього гена). Алель цього гена частіше зустрічається у дітей, що страждають від ожиріння; тому це найбільш вивчений генний поліморфізм [249, 250]. Досліджуючи жінок у передменопаузальному періоді, E.Arner et al. показали позитивну залежність

між секрецією TNF α та ІМТ, загальним вмістом жиру в організмі та об'ємом адипоцитів, при цьому концентрація TNF α зростала у пацієток із жировою гіпертрофією та знижувалася в осіб з жировою гіперплазією [249]. Зазначено, що концентрація TNF α в худих жінок у передменопаузальному періоді відіграє важливу роль при визначенні загальної маси і маси жирової тканини, регулюючи адипогенез або відкладаючи ліпіди в адипоцитах. На основі цього інші дослідники намагалися встановити зв'язок між поліморфізмами TNF α та ожирінням або ступенем надмірної маси тіла, зокрема Chang довів, що 308 G>A поліморфізм TNF α пов'язаний з ожирінням [250].

Проведений аналіз літературних джерел показав перспективність досліджень у напрямку пошуку генетичних передумов коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.

Резюме

1. ЦД2 є багатофакторним генетичним захворюванням, яке спричиняє значну захворюваність та смертність у всьому світі. Наявність двох або більше хронічних захворювань, є характеристикою хворих на ЦД 2, що робить частою захворюваність у цій популяції важливим клінічним пріоритетом.

2. Як генетичні, так і екологічні фактори відіграють ключову роль у патогенезі ЦД2, серед них ожиріння є основним фактором ризику – приблизно у 50 % пацієнтів із ожирінням на певному етапі розвинеться ЦД2

3. Через подібні фактори ризику, такі як ожиріння, дисфункція ендотелію, запалення судин та дисліпідемія, пацієнти з ЦД2 мають більш високий ризик серцево-судинних ускладнень. Хоча АГ та ЦД2 взаємно впливають один на одного, природу цього взаємозв'язку ще належить визначити.

Спільні патогенетичні механізми ЦД2 та ожиріння пов'язані з індукованим запаленням на тлі інсулінорезистентності.

Інсулінорезистентність обумовлена генетичними факторами та факторами навколишнього середовища

Артеріальна гіпертензія та ЦД2 мають декілька патофізіологічних механізмів, які пояснюють їхнє співіснування, проте залишається до кінця невиясненим їх взаємозв'язок. Найбільш вивченими механізмами є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, підвищений окиснювальний стрес і субклінічне хронічне запалення.

Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором у передачі сигналів інсуліну. Поліморфізм G972R гена IRS-1 є також варіантом поліморфізму, який асоціюється з розвитком ЦД2 та ожиріння.

Проведений аналіз літературних джерел показав перспективність досліджень у напрямку пошуку генетичних передумов комор бідного перебігу цукрового діабету 2 типу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

З метою ретроспективного аналізу медичної документації було включено 579 хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2018-2019 рр., які були розподілені на 6 дослідних груп залежно від наявності надмірної маси тіла/ожиріння та АГ. Розподіл груп представлено у таблиці 2.1. Варто відмітити, що серед хворих на абдомінальне ожиріння 27 пацієнтів мали Ож 1 ступеня (8,5 %), 279 – 2 ступеня (88,0 %) та 11 – 3 ступеня (3,5 %).

Таблиця 2.1 – Групи пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

№ групи	Групи	n	%
1	ЦД2 + Норм МТ	39	6,74
2	ЦД2 + Надм МТ	33	5,70
3	ЦД2+ Ож	22	3,80
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ	59	10,19
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ	131	22,63
6	ЦД2+ Ож + АГ	295	50,95

З метою прогнозування макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД2 і визначення ролі субклінічного гіпотиреозу як фактора їх розвитку, було виділено окрему групу пацієнтів з ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом, яка складала 30 пацієнтів.

У 2 клінічний етап дослідження було включено 33 хворих на цукровий діабет 2 типу, тривалість захворювання яких коливалася в межах 5-7 років, та які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2019-2020 рр. та 10 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Розподіл груп представлено у таблиці 2.2. За віковим і статевим складом між дослідними групами хворих істотної різниці не було.

Таблиця 2.2 – Характеристика досліджуваних груп клінічного етапу (n=43)

№ групи	Характеристика групи	n	%
1	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла без артеріальної гіпертензії	9	27,3
2	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням (ІМТ менше 39,9 кг/м ²) без артеріальної гіпертензії	7	21,2
3	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням (ІМТ менше 39,9 кг/м ²) із артеріальною гіпертензією I ступеня	17	51,5
4	Практично здорові пацієнти (контроль)	10	100

Критерії включення: клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки ЦД2, АГ та ожиріння.

Критерії виключення з дослідження: ознаки клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунних, шлунково-кишкових, уrogenітальних розладів; травми кістково-м'язової системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (крім ЦД2); або неконтрольовані

гематологічні захворювання; гострий панкреатит, нестабільна або небезпечна для життя хвороба серця; пацієнти зі злоякісними новоутвореннями, у яких не було повної ремісії не менше 5 років, медикаментозна та алкогольна залежність.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 66 від 01 листопада 2021 р.).

Під час проведення наукового дослідження використовували загальні Положення про порядок проведення клінічних випробовувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробовувань відповідно до статей 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби» з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ІСН GCP, Гельсінської декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини» (1975), Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти, Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дисертаційного дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням по типу «випадок-контроль». Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів з метою встановлення відповідності критеріям включення і невключення; проведення лабораторних визначень; генетичні дослідження; статистичний аналіз отриманих даних. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на

свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені.

Верифікація ЦД2 проводилася відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2019) [251]. Критерії діагностики ЦД2 базувалися на значенні глікованого гемоглобіну (HbA1c) ($\geq 6,5\%$).

Діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ) I ступеня (I-II стадії) встановлювали згідно з рекомендаціями ESC/ESH з АГ 2018 р., які представили на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) [252] та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012). Гіпертрофію лівого шлуночка підтверджували електрокардіографічно.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Дані інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ: нормальна маса тіла в межах 20,0 – 24,9 кг/м²; надмірна маса тіла (передожиріння) – 25,0-29,9 кг / м²; ожиріння 1 ступеня – 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння 2 ступеня – 35,0-39,9 кг/м² і ожиріння 3 ступеня > 40 кг/м² [253].

Субклінічний гіпотиреоз було діагностовано згідно з рекомендаціями ETA Guidelines: Management of Subclinical Hypothyroidism, 2013 р., які включають підвищений ($>4,0$ мМО/л) рівень тиреотропного гормону (ТТГ); нормальний (3,1-6,8 пмоль/л і 12,0-22,0 пмоль/л) рівень вільного трийодтироніну (fT3) і вільного тироксину (fT4); і відсутність клінічних симптомів [254].

За віковим аспектом між дослідними групами хворих істотної різниці не було (табл. 2.3).

Ризик коморбідного перебігу ЦД2 та АГ у віці понад 50 років підтверджено дослідженнями ряду вчених [255-257]. Це може бути пов'язано зі змінами судин під час старіння. З віком посилення та потовщення артерій буде спровоковано складною зміною кожного шару кровоносних судин [258].

Потовщення інтими, викликане старінням, порушує цілісність ендотелію та зменшує доступність та ефективність судинорозширювальних засобів, таких як оксид азоту [259]. Зміцнення стінок артерій порушує нормальний кровотік, створюючи сприятливі умови для накопичення кальцію та жирових відкладень на внутрішній стороні артерій, що збільшує звуження артерій і викликає АГ [260].

Таблиця 2.3 – Вік обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу, включених у дослідження

Групи		Вік, роки
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	51,00 ± 10,31
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	53,42 ± 12,80
3	ЦД2+ Ож (n=22)	51,27 ± 10,15
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	56,36 ± 10,23
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	57,67 ± 8,94
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	56,89 ± 8,51
Примітка. p<0,05 при порівнянні груп 1-5, 1-6, 3-5.		

При аналізі статевого диморфізму серед пацієнтів, включених у дослідження, встановлено переважання чоловіків у 1, 2, 3 та 4 дослідних групах, тоді як жінки переважають у 5 і 6 дослідних групах (табл. 2.4). При цьому, серед хворих на ЦД2 з коморбідною АГ виявлено вірогідно вищий відсоток хворих чоловіків з нормальною масою тіла та жінок з ожирінням.

При аналізі антропометричних показників пацієнтів різних груп встановлено, що у пацієнтів 6 групи зріст був вірогідно меншим стосовно даних у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та ЦД2 з нормальною масою тіла у поєднанні з АГ. ІМТ був вірогідно вищий у пацієнтів з

надмірною масою тіла/ожирінням. Встановлено, що 164 пацієнти мали надмірну масу тіла та 317 – абдомінальне ожиріння (табл. 2.5).

Таблиця 2.4 – Статевий розподіл хворих на цукровий діабет 2 типу, включених у дослідження

Групи		Чоловіки		Жінки		χ^2 , p
		n	%	n	% (95 % ДІ)	
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	30	76,92	9	23,08	$\chi^2=23,16$; p<0,001*; p ₄₋₆ <0,01*
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	19	57,58	14	42,42	
3	ЦД2+ Ож (n=22)	13	59,09	9	40,91	
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	36	61,02	23	38,98	
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	60	45,80	71	54,20	
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	125	42,37	170	57,63	

Примітка. * – достовірні результати.

Таблиця 2.5 – Антропометричні показники хворих на цукровий діабет 2 типу, включених у дослідження

Групи		Маса тіла	Зріст	ІМТ
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	65,08 ± 9,92	171,82 ± 8,95	21,93 ± 2,16
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	79,91 ± 9,42	171,56 ± 9,72	27,09 ± 1,69
3	ЦД2+ Ож (n=22)	105,32 ± 18,24	173,55 ± 8,96	34,95 ± 5,99
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	67,13 ± 8,14	170,95 ± 8,96	22,96 ± 1,39
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	80,01 ± 8,73	169,32 ± 8,12	27,81 ± 1,31
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	99,32 ± 17,71	167,64 ± 8,07	35,27 ± 5,24

Примітка 1. Маса тіла – p<0,05 при порівнянні різних за нутрітивним статусом груп.
Примітка 2. Зріст – p<0,05 при порівнянні груп 1-6 та 3-6.
Примітка 3. ІМТ – p<0,05 для усіх груп за виключенням порівняння груп з Норм МТ (1-4).

Аналіз соціальних факторів показав, що частота коморбідності надмірної маси тіла/ожиріння та АГ не залежало від місця проживання, оскільки число міських і сільських жителів у структурі захворюваності пацієнтів, включених у дослідження, статистично значимо не відрізнялося (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Соціальний фактор хворих на цукровий діабет 2 типу, включених у дослідження

Групи		Проживання				χ^2 , p
		Місто		Село		
		n	%	n	%	
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	13	33,33	26	66,67	$\chi^2=6,83$; p>0,05
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	16	48,48	17	51,52	
3	ЦД2+ Ож (n=22)	14	63,64	8	36,36	
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	25	42,37	34	57,63	
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	57	43,51	74	56,94	
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	136	46,10	158	53,56	

Серед ускладнень ЦД2 у хворих всіх дослідних груп переважала полінейропатія (табл. 2.7). З іншого боку, ангіопатія сітківки вірогідно частіше діагностувалася у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла, стосовно даних 3 і 4 дослідних груп. Також частота ангіопатій сітківки була вірогідно вищою у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла, стосовно даних 3 і 5 дослідних груп. Непроліферативна ретинопатія найчастіше виявлялася у пацієнтів 4, 5 і 6 дослідних груп. Частота полінейропатій, як і енцефалопатій, були вірогідно вищі у хворих 5 групи, стосовно даних 2 групи та у пацієнтів 6 дослідної групи у порівнянні з даними 3 групи.

Таблиця 2.7 – Ускладнення цукрового діабету у хворих, включених у дослідження

Ускладнення	ЦД2 + Норм МТ (n=39)		ЦД2 + Надм МТ (n=33)		ЦД2+ Ож (n=22)		ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)		ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)		ЦД2+ Ож + АГ (n=295)		χ^2 , p
	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Група 5		Група 6		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ангіопатія сітківки	19	48,72	14	42,42	3	13,64	10	16,95	25	19,08	59	20,00	$\chi^2=83,66$; $p<0,001^*$; $p_{1-3, 2-3}<0,05^*$ $p_{1-4, 2-5}<0,05^*$
Ретинопатія	17	43,59	13	39,39	12	54,55	47	79,66	100	76,34	223	75,59	$\chi^2=40,24$; $p<0,001^*$; $p_{1-4, 2-5, 3-6}<0,05^*$
Катаракта	21	53,85	13	39,39	9	40,91	34	57,63	85	64,89	199	67,46	$\chi^2=17,12$; $p<0,05^*$; $p_{2-5, 3-6}<0,05^*$
Полінейропатія	32	82,05	21	62,64	16	72,73	50	84,75	119	90,84	275	93,22	$\chi^2=35,26$; $p<0,001^*$; $p_{2-5, 3-6}<0,001^*$

Продовження таблиці 2.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Енцефалопатія	3	7,69	6	18,18	3	13,64	12	20,34	57	43,51	151	51,19	$\chi^2=55,40$; $p<0,001^*$; $p_{2-5, 3-6}<0,05^*$
Мікроангіопатія	21	53,85	15	45,45	13	59,09	35	62,71	99	75,57	206	69,83	$\chi^2=16,58$; $p<0,05^*$; $p_{2-5}<0,001^*$
Макроангіопатія	17	43,59	13	39,39	12	54,55	36	61,02	95	72,52	195	66,10	$\chi^2=21,33$; $p<0,001^*$; $p_{2-5}<0,001^*$
Дисметаболична кардіоміопатія	35	89,74	29	87,88	16	72,73	54	91,53	117	89,31	258	87,46	$\chi^2=5,92$; $p>0,05$
Нефропатія діабетична	8	20,51	5	15,15	9	40,91	22	37,29	56	42,75	123	41,69	$\chi^2=15,29$; $p<0,001^*$; $p_{2-3, 2-5}<0,05^*$
Примітка. * – достовірні результати.													

Поширеність мікро- та макроангіопатій була вірогідно вища у хворих на ЦД» з надмірною масою тіла та АГ стосовно хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла. Діабетична нефропатія у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла діагностувалася значно рідше стосовно даних у 3 та 5 дослідних групах (див. табл. 2.7).

При аналізі статевого диморфізму встановлено переважання осіб жіночої статі з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії. При цьому, серед хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідною артеріальною гіпертензією виявлено вірогідно вищий відсоток хворих чоловіків з нормальною масою тіла.

При аналізі антропометричних показників пацієнтів різних груп встановлено, що у пацієнтів 6 групи зріст був вірогідно меншим стосовно даних у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла та при поєднанні з артеріальною гіпертензією. ІМТ був вірогідно вищий у пацієнтів з надмірною масою тіла/ожирінням.

2.2 Прогнозування макроваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу

Ризик розвитку кардіоваскулярних подій зростає щороку, що зумовлено наявністю цілою низки факторів та супутніх станів, які збільшують ризик серцево-судинних захворювань. Одними із таких коморбідностей є цукровий діабет 2 типу та порушення функції щитоподібної залози, зокрема гіпотиреоз.

Слід підкреслити той факт, що гіпотиреоз є причинною вторинної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, збільшення маси тіла, ізольованої діастолічної дисфункції, що у

свою чергу може призводити до негативних серцево-судинних наслідків [261].

Аналіз значень ліпідного профілю залежно від ураження макросудин показав, що ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом були значно вищими порівняно з пацієнтами лише з ЦД2. Ці маркери можна використовувати для прогнозування ризику макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом.

Крім того, ми знайшли наступні оптимальні граничні точки ROC кривої для значень ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом: ТГ > 1,65 ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ > 3,74 ммоль /л і РХС > 0,74 ммоль/л (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Граничні межі показників ліпідограми як предикторів макросудинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом

Показники	Граничні межі	Чутливість		Специфічність	
		%	95 % СІ	%	95 % СІ
ЗХС	>4.91	95,65	78,1-99,9	100,00	59,0-100,0
ХС ЛПВЩ	≤1.04	86,96	66,4-97,2	85,71	42,1-99,6
ТГ	>1.65	95,65	78,1-99,9	85,71	42,1-99,6
ХС ЛПНЩ	>2.79	91,30	72,0-98,9	85,71	42,1-99,6
ХС-не-ЛПВЩ	>3.74	91,30	72,0-98,9	100,00	59,0-100,0
РХС	>0.74	95,65	78,1-99,9	85,71	42,1-99,6

Моделі прогнозування макроваскулярних ускладнень були запропоновані з використанням ROC-аналізу даних ліпідної панелі. За

допомогою ROC-аналізу розраховано оптимальні граничні точки для досліджуваних параметрів, що визначають відносний ризик (імовірності) макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2: ЗХС > 4,95 ммоль/л, площа під кривою ROC (AUC = 0,973; 95 % ДІ 0,951-0,987; чутливість 90 % (95 % СІ 85,2-93,9) і специфічність 98 % (95 % СІ 94,8-99,6)), ХС ЛПВЩ ≤ 1,03 ммоль/л (AUC = 0,891 % ДІ; 95 % ДІ 94,8-99,6) – 0,921; чутливість 80 % (95 % СІ 73,6-85,1) і специфічність 96 % (95 % СІ 92,3-98,7)), ТГ > 1,62 ммоль/л (AUC = 0,881; 95 % СІ 0,8412 – 0,9412; сенс. 81 % (95 % СІ 75,2-86,4) і специфічність 88 % (95 % СІ 82,1-92,5)), ХС ЛПНЩ > 3,09 ммоль/л (AUC = 0,934; 95 % СІ 0,904 – 0,957; чутливість 5 % (чутливість 95 % СІ 79,6-89,8) і специфічність 91 % (95 % СІ 85,6-94,9)), РХС > 0,73 ммоль/л (AUC = 0,881; 95 % ДІ 0,843 – 0,912; чутливість 81 % (95 % СІ 75,2-86,4) та специфічність 88 % (95 % СІ 82,8-93,0)), $p < 0,001$. ХС-не-ЛПВЩ має значення чутливості 100 % (95 % СІ 98,2-100,0) і специфічність 1,2 % (95 % СІ 0,1-4,3) з граничним значенням > 1,49 ммоль/л; однак його не можна використовувати як предиктор макроваскулярних ускладнень, оскільки він має площу під кривою (AUC) > 0,7 (AUC = 0,503; 95 % ДІ 0,451 – 0,555; $p = 0,628$), рис. 3.1.

Отже, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу приєднання субклінічного гіпотиреозу підвищує ризик перевищення цільових рівнів ТГ у 2,9 раза та ХС ЛПВЩ у 4,1 раза.

Рівні ТГ > 1,65 ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ > 3,74 ммоль/л і РХС > 0,74 ммоль/л, визначені за допомогою ROC-аналізу, можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом у категорію підвищеного ризику розвитку макросу даних ускладнень.

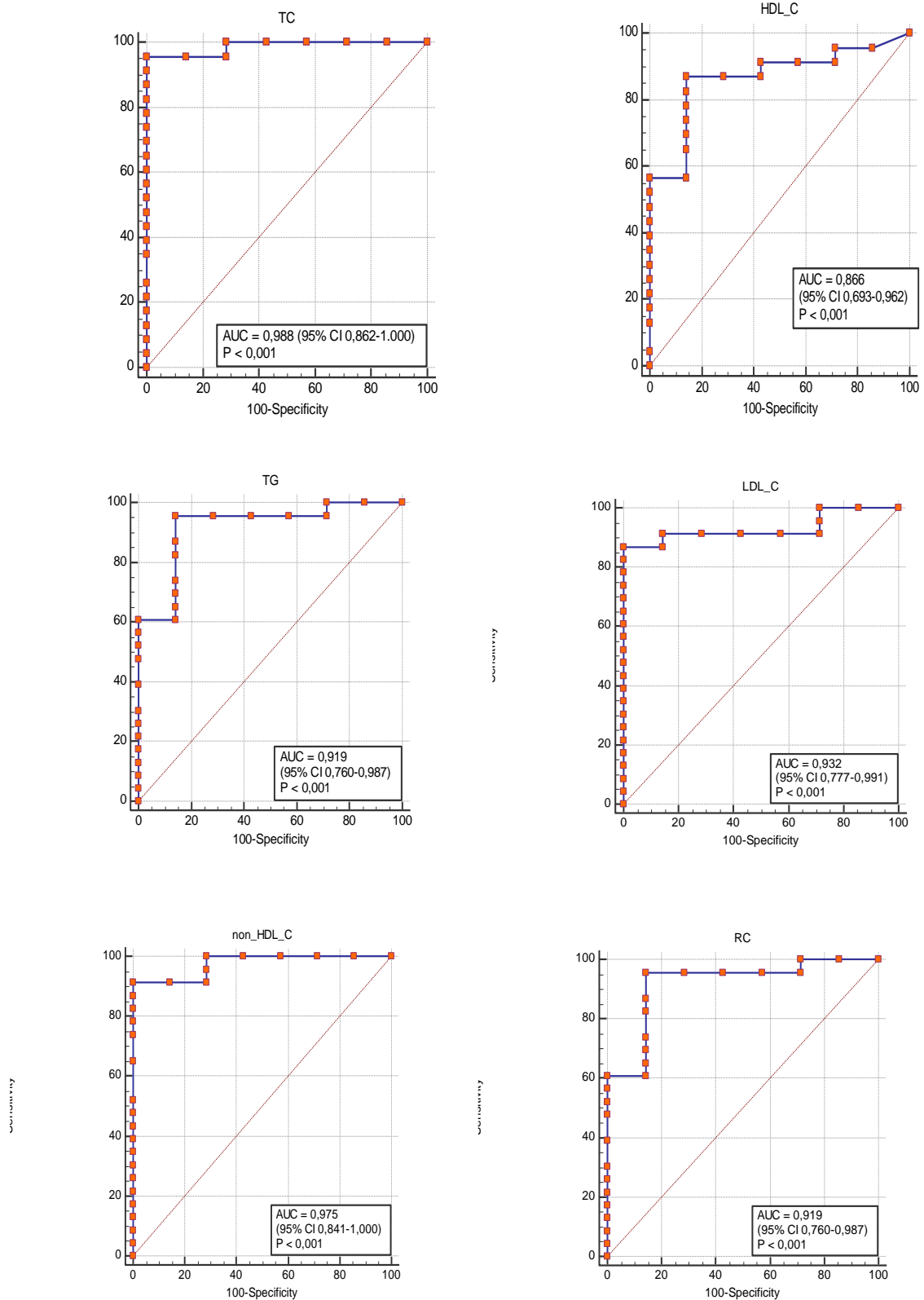


Рисунок 3.1 – ROC-криві для прогнозування макроваскулярних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом

2.3 Вибір корегуючої терапії у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії: дані ретроспективного аналізу

Ми проаналізували частоту призначення моно- та комбінованої цукрознижувальної терапії при цукровому діабеті 2 типу у поєднанні з надмірною МТ/Ож й АГ та оцінили роль коморбідності у виборі корегуючої терапії та її ефективності.

Натепер препаратом першої лінії в лікуванні ЦД2 в Україні, який застосовується найчастіше згідно з рекомендаціями Американської та Європейської асоціацій діабетологів (American Diabetes Association та European Association for the Study of Diabetes) є метформін [262-264] Згідно з аналізом медичних карт метформін пацієнти приймали в дозі, яка забезпечує ефективність та максимальну переносимість препарату, та яка становила 1500-2000 мг/добу.

Комбінована терапія, яку приймала частина хворих, включала метформін та похідні сульфонілсечовини в ефективних терапевтичних дозах. Лікарським засобом серед препаратів сульфонілсечовини, що найчастіше застосовували при лікуванні ЦД2 через його цінову політику, був гліклазид [265]. При оцінці ефективності терапії враховували цільове значення HbA_{1c} менше 7 % згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо контролю глікемії [266].

У тих пацієнтів, у яких була діагностована важка форма ЦД2 з вираженими хронічними ускладненнями захворювання, а також ті, в кого компенсації глікемії не вдавалося досягнути таблетованими цукрознижуючими препаратами, застосовували комбіноване лікування з додаванням до метформіну базального інсуліну або інтенсивну схему інсулінотерапії.

Проведення оцінки важкості перебігу ЦД2 показало, що на стаціонарному лікуванні перебували пацієнти середньої тяжкості (316 хворих) та з важким перебігом (263 хворих). Варто зазначити, що число пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД2, надмірною масою тіла та АГ було вірогідно більшим стосовно кількості пацієнтів 2 дослідної групи як середньої тяжкості, так і важкого перебігу. Така ж тенденція відмічалася серед числа хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, яких було вірогідно більше, стосовно 3 дослідної групи як середньої тяжкості, так і важкого перебігу (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Важкість перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією

Групи		Важкість						χ^2 , p
		Легкий перебіг		Середньої тяжкості		Важкий перебіг		
		п	%	п	%	п	%	
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	0	0	29	78,38	10	21,62	$\chi^2=15,16$; p<0,05*; p ₂₋₅ <0,05* p ₃₋₆ <0,05*
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	0	0	23	71,88	10	28,13	
3	ЦД2+ Ож (n=22)	0	0	13	59,09	9	40,91	
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	0	0	35	59,32	24	40,68	
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	0	0	67	51,94	64	48,06	
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	0	0	149	50,68	146	49,32	

Примітка. * – достовірні результати.

Варто зазначити, що тоді як в 1, 2 і 3 дослідних групах переважала середня тяжкість перебігу, то у пацієнтів інших дослідних груп практично в

однаковій мірі діагностували середній і важкий перебіг, що, ймовірно, пов'язане з супутньою АГ.

Аналіз ступеня компенсації показав, що серед пацієнтів, включених у дослідження, 89 осіб були субкомпенсованими, 490 – декомпенсованими. Варто відмітити, що у всіх дослідних групах переважали некомпенсовані пацієнти. При цьому, кількість як субкомпенсованих, так і некомпенсованих пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД2, ожиріння та АГ була вірогідно вища стосовно такого ж числа пацієнтів з ЦД2 та ожирінням (табл. 2.10) .

Таблиця 2.10 – Ступінь компенсації цукрового діабету 2 типу у поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією

Групи		Ступінь компенсації						χ^2 , p
		Компен- сація		Субкомпен- сація		Декомпен- сація		
		n	%	n	%	n	%	
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	0	0	3	7,69	36	92,31	$\chi^2=12,84$; p<0,05*; p ₃₋₆ <0,05*
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	0	0	5	15,15	28	84,85	
3	ЦД2+ Ож (n=22)	0	0	8	36,36	14	63,64	
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	0	0	4	6,78	55	93,22	
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	0	0	22	16,79	109	83,21	
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	0	0	47	15,93	248	84,07	

Примітка. * – достовірні результати.

При аналізі проведеної терапії встановлено, що пацієнтам, включеним у дослідження, призначали різні види коригуючої терапії. Пацієнтам 1 і 4 дослідних груп з нормальною масою тіла, ЦД2 та присутністю/відсутністю АГ, де переважали декомпенсовані хворі середньої важкості, найчастіше призначали пероральні таблетовані засоби та інсулінотерапію, пацієнтам 2 і 3 груп – в однаковій мірі моно- та комбіновану пероральну терапію, пацієнтам 5 і 6 дослідних груп – більшій частині призначали комбіновану терапію. Аналізуючи залежність призначення цукрознижувальної терапії хворим на ЦД2 залежно від ІМТ встановлено вірогідно більшу частоту призначень пероральних таблетованих засобів та інсулінотерапії хворим з нормальною масою тіла (66,67 %), стосовно хворих з надмірною масою тіла та ожирінням ($p < 0,05$), тоді як метформін призначали переважно хворим з надмірною масою тіла (45,45 %), а пацієнтам з ожирінням – в однаковій мірі моно- та комбіновану пероральну терапію (40,91 %). Аналізуючи залежність призначення цукрознижувальної терапії хворим на ЦД2 та АГ залежно від ІМТ встановлено вірогідно більшу частоту призначень пероральних таблетованих засобів та інсулінотерапії хворим з нормальною масою тіла (50,85 %), стосовно хворих з надмірною масою тіла та ожирінням ($p < 0,05$), тоді як комбіновану терапію призначали переважно хворим з надмірною масою тіла (39,69 %) та ожирінням (52,88 %) (табл. 2.11). Отримані дані свідчать про вплив коморбідності на вибір лікувальної тактики при ЦД2.

Використання різних підходів до цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, поєднанням з надмірною масою тіла/ожирінням та АГ не дозволяє досягнути цільових рівнів глюкози і HbA1c (табл. 2.12). За результатами нашого дослідження, найвища ефективність призначеної терапії спостерігається у пацієнтів з ЦД2 та ожирінням, яким призначали моно- та комбіновану пероральну терапію.

Таблиця 2.11 – Характеристика цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та коморбідністю

Групи		Терапія цукрового діабету						χ^2 , p
		Пероральні засоби+інсулінотерапія		Монотерапія (метформін)		Комбінована терапія (метформін+гліклазид)		
		n	%	n	%	n	%	
1	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	26	66,67	9	23,08	4	10,26	$\chi^2=83.66$; p<0,001*; p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₄₋₅ <0,05* p ₄₋₆ <0,001*
2	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	7	21,22	15	45,45	11	33,33	
3	ЦД2+ Ож (n=22)	4	18,18	9	40,91	9	40,91	
4	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	30	50,85	13	22,03	16	27,12	
5	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	41	31,30	38	29,01	52	39,69	
6	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	42	14,24	97	32,88	156	52,88	

Примітка. * – достовірні результати.

Таблиця 2.12 – Рівні HbA1c у пацієнтів з цукровим діабетом 2 та коморбідністю

Групи	Рівень HbA1c			
	Цільовий (<7 %)		Високий (>7 %)	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
ЦД2 + Норм МТ (n=39)	6	15,38	33	84,62
ЦД2 + Надм МТ (n=33)	5	15,15	28	84,85
ЦД2+ Ож (n=22)	7	31,82	15	68,18
ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	8	13,56	51	86,44

Продовження таблиці 2.12

1	2	3	4	5
ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	13	9,92	118	90,08
ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	53	17,97	242	82,03
χ^2 Пірсона, p	$\chi^2=8,88$; p=0,114			

Переважній кількості хворих з нормальною масою тіла призначали пероральні таблетовані засоби та інсулінотерапію, тоді як надмірна маса тіла/ожиріння були критерієм для вибору моно- чи комбінованої цукрознижуючої терапії незалежно від наявності/відсутності АГ, тобто ІМТ був одним з визначальних чинників вибору лікувальної тактики при цукровому діабеті 2 типу.

Використання різних схем цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, поєднаним з надмірною масою тіла/ожирінням та АГ не дозволило досягнути цільових рівнів глюкози і HbA1c.

2.4 Методи дослідження лабораторних показників

Дослідження проводили на базах лабораторій комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради (свідоцтво про атестацію № 004245 від 16.07.2015 р.), міжкафедральної науково-клінічної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (свідоцтво про атестацію № 132/17 від 29.12.2017 р.).

Вимірювання параметрів загального аналізу крові здійснювали на автоматичному гематологічному аналізаторі «Yumizen H500 СТ», а також проводили вимірювання рівня інсуліну в крові, концентрацію глюкози за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Thermo Scientific Multiskan FC» COBAS, біохімічні параметри визначали на автоматичному

біохімічному аналізаторі INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics). Рівні гормонів щитоподібної залози визначали за допомогою хемілюмінесцентного аналізу за допомогою Cobas E411 (Roche Hitachi, Німеччина). Співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR) розраховували шляхом ділення відносної кількості нейтрофілів на відносну кількість лімфоцитів. Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА-ІР (оцінка моделі гомеостазу інсулінорезистентності), який розраховується як:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

У лабораторії «Тернопільської університетської лікарні» визначали показники ліпідного профілю сироватки крові. При цьому вимірювали концентрацію загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ) холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Hitachi, Німеччина).

За допомогою формули Фрідвальда розраховували рівні ХС ЛПНЩ (якщо рівень ТГ у сироватці крові < 4,5 ммоль / л) [267]:

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ}).$$

ХС-не-ЛПВЩ розраховували згідно з формулою [267]:

$$\text{ХС-не-ЛПВЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - \text{ХС-ЛПВЩ}.$$

Залишковий (ремнантний) холестерол (РХС) розраховували наступним чином [267]:

$$\text{РХС (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХС-ЛПВЩ} + \text{ХС-ЛПНЩ}).$$

Отримані результати ліпідограми оцінювали згідно з діючими рекомендаціями, які визначають цільові рівні ліпідограми для пацієнтів із діабетом з коморбідністю як: рівень ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л; рівень ТГ ≤ 1,7

ммоль/л; рівень ХС ЛПВЩ становить $\geq 1,0$ ммоль/л у чоловіків та $\geq 1,2$ ммоль/л у жінок; ЗХС $< 3,8$ ммоль/л [268].

2.5 Методика генетичного дослідження поліморфних варіантів IRS1 гена

Для дослідження поліморфізму гена IRS1 був використаний комерційно доступний набір для виділення ДНК (QIAamp Blood DNA Mini Kit, QIAGEN, Німеччина) для виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові. Поліморфізм гена IRS1 (rs2943640) C > A був генотипований методом ПЛР у реальному часі TaqMan (Applied Biosystems, Фостер Сіті, Каліфорнія, США) з використанням підсилювача PERKIN ELMER «GeneAmp-2400» (США). Кожен 96-лунковий планшет використовує 8 зразків негативного та позитивного контролю для контролю якості. Крім того, близько 10 % зразків були випадковим чином відібрані для подальшого контролю якості, а рівень відповідності становив 100 %.

Ампліфікацію послідовності TP53 з 25-bp, включаючи rs1042522, проводили за допомогою ПЛР з 5'-GAAATGAGAGGAACCCTTCTAACTA-3' в якості прямого праймера та 5'-AGGAACTCTTCTAACTATTAGCCC-3' як зворотного праймера. Були ідентифіковані три генотипи IRS1 за поліморфізмом rs2943640 (C/C, C/A і A/A).

Для визначення поліморфних варіантів гена TP53 геномну ДНК екстрагували з лейкоцитів периферичної крові за допомогою комерційно доступного набору для ізоляції ДНК (Mini Kit Kit DNA DNA Blood, QIAGEN, Німеччина). Поліморфізм гена TP53 (rs1042522) C > G генотипували за допомогою методу ПЛР у режимі реального часу TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) [269]. Контроль якості проводили з 8 зразками негативного контролю та позитивного контролю в кожному планшеті на 96 лункок. Крім того, приблизно 10 % зразків були випадковим

чином відібрані для подальшого контролю якості, а рівень відповідності становив 100 %. Ампліфікацію послідовності TP53 з 540-bp, включаючи rs1042522, проводили за допомогою ПЛР з 5'-AACCCAGCCCCCTAGCAGAGACC-3 'в якості прямого праймера та 5'-GGGGATACGG CCAGGCATTGAAGT-3' як зворотного праймера. Виявлено три генотипи поліморфізму rs1042522 TP53 (C/C, C/G та G/G).

2.6 Методи статистичного аналізу, використані у дослідженні

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 7.0. Вибір методу статистичного дослідження базувався на правильності розподілу досліджуваних ознак.

Зважаючи на неправильний розподіл кількісних характеристик, їх описову статистику здійснювали у вигляді розрахунку медіани (Me) та нижнього (Lq) та верхнього (Uq) кватилей.

Порівняльний аналіз кількісних показників у трьох і більше групах проводили із застосуванням критерію Краскела-Уолліса, який вважали статистично значущим при його значеннях $p < 0,05$. Подальше попарне порівняння груп проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні із врахуванням поправки Бонферроні при оцінці рівня статистичної значущості.

З метою встановлення впливу чинника на досліджувану ознаку використовували таблиці частот із визначенням двостороннього точного критерію Фішера. При рівні достовірності $p < 0,05$ наявний вплив фактора на цю ознаку.

Для оцінки відповідності між генотипами обраної вибірки і генеральною популяційною сукупністю керувались законом Харді-Вайнберга. Порівняння одержаних (observed frequencies) та очікуваних частот (expected frequencies) (Pearson Chi-Square, χ^2) і розраховували згідно з формулою $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (Hardy-Weinberg equilibrium), проводили за

допомогою χ^2 -квадрата Пірсона. При отриманні значень коефіцієнта достовірності $p > 0,05$ приймали «нульову» гіпотезу про рівність вибірок, тобто відповідність між обраною вибірковою і генеральною сукупністю.

Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням χ^2 -квадрата Пірсона (Pearson Chi-Square, χ^2) та двостороннього точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed) (у випадках, коли значення очікуваних частот (Expected frequencies) окремих показників не перевищували 5).

Для оцінки впливу чинника (наявності певного генотипу або ж алеля гена) на виникнення захворювання використовували розрахунок відношення шансів (Odds ratio (OR)), його 95 % довірчого інтервалу (95 % Confident interval – 95 % CI) та коефіцієнта достовірності p .

Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Статистично значущими взаємозв'язки вважали при отриманні значень $p < 0,05$. Зв'язок між величинами оцінювали як прямий (при позитивних значеннях коефіцієнта кореляції r) та зворотній (при негативних значеннях коефіцієнта кореляції r).

На основі результатів, наведених у розділі 2, можна зробити такі висновки:

1. При аналізі статевого диморфізму встановлено переважання осіб жіночої статі з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії. При цьому, серед хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідною артеріальною гіпертензією виявлено вірогідно вищий відсоток хворих чоловіків з нормальною масою тіла.

2. При аналізі антропометричних показників пацієнтів різних груп встановлено, що у пацієнтів 6 групи зріст був вірогідно меншим стосовно даних у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла та при поєднанні з артеріальною гіпертензією. ІМТ був вірогідно вищий у пацієнтів з надмірною масою тіла/ожирінням.

3. За результатами ROC-аналізу, концентрації триацилгліцеролів $>1,65$ ммоль/л, холестеролу неліпопротеїнів високої щільності $>3,74$ ммоль/л і залишкового холестеролу $> 0,74$ ммоль/л можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом у категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

4. Більшості хворих з нормальною масою тіла призначали пероральні таблетовані засоби та інсулінотерапію, тоді як надмірна маса тіла/ожиріння були критерієм для вибору моно- чи комбінованої цукрознижуючої терапії незалежно від наявності/відсутності АГ, тобто ІМТ був одним з визначальних чинників вибору лікувальної тактики при цукровому діабеті 2 типу.

5. Використання різних схем цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, поєднаним з надмірною масою тіла/ожирінням та АГ не дозволило досягнути цільових рівнів глюкози і HbA1c.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [270].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА/ОЖИРІННЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

3.1 Лабораторні критерії коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії

Встановлено, що показники гемограми у крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно не різнилася при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса, що вказує на відсутність діагностичної цінності загального аналізу крові у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, надмірною масою тіла/ожирінням та АГ (табл. 3.1).

При проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса не виявлено діагностичної цінності показників загального аналізу сечі у діагностиці коморбідного перебігу ЦД2, надмірної маси тіла/ожиріння та АГ (табл. 3.2).

Серед показників біохімічного аналізу крові встановлено, що рівні загального білірубину, сечовини та сечової кислоти у крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно різнилися при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса. При цьому, концентрація загального білірубину була найнижча у хворих на ЦД 2+ Норм МТ + АГ, яка вірогідно відрізнялася на 37,3 % стосовно хворих 6 дослідної групи. Рівень сечовини був найвищий у хворих на ЦД2, ожиріння та АГ та вірогідно відрізнявся на 24,4 % від досліджуваного показника у 1 дослідній групі. Рівень сечової кислоти був вірогідно вищий у хворих на ЦД2 та ожиріння (3 дослідна група) на 175,9 % та у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ – на 93,0 % стосовно даних у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла (табл. 3.3).

Таблиця 3.1 – Показники гемограми хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією

Показники	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	ЦД2+ Ож (n=22)	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	Критерій Краскела- Уолліса
1	2	3	4	5	6	7	8
Гемоглобін, г/л	136 (122; 149)	144 (125; 150)	139 (130; 155)	137 (126; 149)	138 (127; 152)	137 (126; 146)	H=4,01; p>0,05
Еритроцити, $\times 10^{12}$ л	4,20 (3,90; 4,62)	4,43 (3,90; 4,70)	4,45 (4,18; 4,65)	4,40 (3,98; 4,70)	4,38 (4,00; 4,70)	4,32 (4,00; 4,60)	H=3,20; p>0,05
Кольоровий показник	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	H=4,52; p>0,05
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	8 (5; 18)	12 (6; 19)	17 (8; 25)	10 (7; 22)	12 (6; 23)	14 (8; 22)	H=10,04; p>0,05
Лейкоцити, $\times 10^9$ л	6,8 (4,8; 9,0)	6,5 (5,0; 7,4)	6,3 (5,7; 7,9)	5,8 (5,1; 7,0)	6,3 (4,8; 7,3)	6,4 (5,3; 7,8)	H=6,81; p>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5 (3; 8)	5 (4; 7)	6 (5; 7)	5 (3; 7)	4 (3; 6)	4 (3; 6)	H=8,87; p>0,05

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Сегментоядерні нейтрофіли, %	55 (49; 63)	57 (50; 62)	59 (55; 59)	61 (55; 67)	59 (51; 65)	57 (50; 64)	H=7,20; p>0,05
Нейтрофіли, %	62 (54; 69)	63 (57; 68)	63 (59; 68)	66 (59; 72)	64 (56; 70)	62 (55; 69)	H=6,35; p>0,05
Еозинофіли, %	2 (1; 3)	2 1; 3)	2 (1; 2)	1 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	H=2,61; p>0,05
Базофіли, %	1 (0; 1)	1 (0; 1)	2 (1; 2)	1 (0; 2)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	H=9,55; p>0,05
Лімфоцити, %	30 (25; 38)	34 (27; 37)	32 (28; 34)	30 (25; 38)	31 (25; 40)	32 (25; 39)	H=1,41; p>0,05
Моноцити, %	4 (1; 5)	4 (2; 7)	3 (3; 4)	2 (1; 4)	4 (2; 5)	3 (2; 5)	H=7,95; p>0,05
Співвідношення кількості нейтрофі- лів до кількості лімфоцитів	2,16 (1,51; 2,60)	1,94 (1,54; 2,88)	2,02 (1,77; 2,43)	2,21 (1,55; 2,85)	2,07 (1,43; 2,73)	1,94 (1,43; 2,67)	H=2,41; p>0,05

Таблиця 3.2 – Показники загального аналізу сечі хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією

Показники	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	ЦД2+ Ож (n=22)	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	Критерій Краскела- Уолліса
Питома вага	1020 (1015; 1025)	1019 (1012; 1029)	1017 (1012; 1026)	1018 (1014; 1022)	1020 (1016; 1024)	1020 (1015; 1024)	H=4,63; p>0,05
Білок у сечі, г/л	0,29 (0,17; 0,35)	0,15 (0,14; 0,22)	0,12 (0,10; 0,13)	0,17 (0,12; 0,37)	0,17 (0,13; 0,33)	0,17 (0,11; 0,29)	H=9,05; p>0,05
Цукор в сечі, %	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	H=2,93; p>0,05
Примітка. * – достовірні результати.							

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ порушується функція печінки та нирок. ЦД2 та інсулінорезистентність можуть стимулювати симпатичну нервову систему і ренінангіотензинову систему та сприяти затримці іонів натрію [271]. Також ЦД2 асоціюється з посиленою проліферацією гладком'язових клітин судин. Підвищений АГ і високий рівень глюкози в крові можуть пошкодити ендотеліальні клітини серця, і в кінцевому підсумку, викликати окиснювальне пошкодження [272] з порушенням детоксикаційної функції печінки.

Отже, у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії показники загального аналізу крові не мають діагностичної цінності, тоді як дослідження біохімічних показників показало вірогідно вищі рівні сечовини (на 24,4 %) та сечової кислоти (на 93,0 %) стосовно даних у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла.

Таблиця 3.3 – Показники біохімічного аналізу крові хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією

Показники	ЦД2 + Норм МТ (n=39)	ЦД2 + Надм МТ (n=33)	ЦД2 + Ож (n=22)	ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	Критерій Краскела- Уолліса
1	2	3	4	5	6	7	8
Білок загальний, г/л	69 (66; 74)	70 (67; 74)	73 (67; 77)	69 (65; 74)	71 (69; 76)	72 (68; 75)	H=4,16; p>0,05
Аланінаміно- трансфераза, Од/л	15,2 (12,0; 32,8)	19,6 (12,7; 29,1)	21,3 (13,3; 45,5)	19,0 (11,2; 27,2)	18,2 (13,3; 27,3)	21,1 (15,1; 31,8)	H=10,24; p>0,05
Аспартатаміно- трансфераза, Од/л	18,8 (13,1; 30,0)	16,5 (14,5; 21,0)	21,1 (14,1; 39,7)	17,8 (14,1; 27,9)	16,6 (14,0; 24,8)	18,5 (14,4; 27,1)	H=4,57; p>0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	8,3 (5,9; 11,8)	8,2 (4,5; 12,7)	9,1 (7,2; 14,2)	6,7 (5,2; 11,1)	9,4 (6,3; 13,8)	9,2 (6,4; 13,8)	H=13,21; p<0,05; p ₄₋₆ <0,05*
Гамма- глутамілтрансфе- раза, Од/л	20 (11; 20)	21 (13; 34)	63 (33; 90)	21 (16; 54)	29 (17; 54)	35 (21; 53)	H=10,75; p>0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	98 (77; 119)	75 (74; 104)	83 (73; 91)	80 (65; 83)	85 (70; 104)	72 (57; 90)	H=3,62; p>0,05
Амілаза загальна, Од/л	42 (31; 59)	60 (35; 81)	47 (38; 55)	40 (35; 66)	42 (34; 74)	43 (30; 59)	H=0,64; p>0,05
Панкреатична α-амілаза, Од/л	13,5 (9,1; 26,2)	23,2 (14,6; 87,0)	21,2 (14,0; 26,9)	4,4 (2,7; 9,4)	14,7 (12,6; 21,3)	18,6 (16,5; 33,9)	H=2,10; p>0,05

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Сечовина, ммоль/л	4,5 (3,4; 6,3)	5,2 (4,7; 6,9)	4,9 (3,6; 6,0)	5,1 (4,2; 6,2)	5,5 (4,4; 6,9)	5,6 (4,5; 7,0)	H=16,07; p<0,05*; p ₁₋₆ <0,05*
Креатинін, мкмоль/л	66 (56; 75)	68 (58; 81)	77 (55; 87)	71 (55; 85)	70 (61; 85)	72 (61; 85)	H=7,82; p>0,05
Сечова кислота, ммоль/л	158 (141; 175)	258 (206; 343)	436 (343; 515)	240 (179; 410)	273 (220; 349)	305 (247; 401)	H=11,41; p<0,05*; p ₁₋₃ <0,05* p ₁₋₆ <0,05*
К, ммоль/л	4,97 (4,50; 5,17)	4,90 (4,57; 5,39)	4,91 (4,68; 5,35)	4,47 (4,23; 4,88)	4,86 (4,43; 5,18)	4,78 (4,49; 5,10)	H=9,37; p>0,05
Na, ммоль/л	140 (140; 141)	139 (134; 141)	144 (134; 146)	140 (137; 142)	140 (137; 142)	139 (137; 142)	H=2,89; p>0,05
Cl, ммоль/л	107,1 (102,3; 107,1)	99,9 (99,0; 104,4)	108,9 (106,7; 111,1)	103,2 (100,4; 106,0)	103,8 (101,2; 105,7)	101,3 (99,0; 103,2)	H=12,34; p>0,05
Ca, ммоль/л	2,31 (2,19; 2,34)	2,37 (2,30; 2,42)	2,35 (2,25; 2,49)	2,31 (2,27; 2,37)	2,34 (2,28; 2,42)	2,34 (2,28; 2,41)	H=3,89; p>0,05
Примітка. * – достовірні результати.							

3.2 Показники вуглеводного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що рівень глюкози, інсуліну та НОМА-індекс у крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно різнилися при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса. При цьому, концентрація глюкози була найвищою у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла у поєднанні з АГ, вірогідно перевищуючи на 25,1 % дані пацієнтів з надмірною масою тіла, ЦД2 та АГ. Рівень інсуліну був вірогідно вищий у 5 дослідній групі хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла у поєднанні з АГ стосовно даних 1 групи (на 42,8 %) і 4 групи (на 19,7 %). Індекс НОМА у хворих з коморбідним перебігом ЦД2, надмірною масою тіла/ожирінням та АГ був вірогідно вищий стосовно результатів пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла, зокрема, на 22,7 % у 5 групі та на 22,1 % – у 6 дослідній групі (табл. 3.4). При співставленні показників вуглеводного обміну у 5 і 6 дослідних групах вірогідної різниці у величинах не спостерігалось.

Таблиця 3.4 – Показники вуглеводного обміну у пацієнтів різних груп

Групи	Глюкоза, ммоль/л	НbA1c, %	Інсулін, мкОд/мл	НОМА, од.
1	2	3	4	5
ЦД2 + Норм МТ (n=39)	9,94 (7,32; 12,40)	9,10 (7,70; 11,82)	10,35 (6,74; 15,47)	4,75 (3,15; 6,07)
ЦД2 + Надм МТ (n=33)	10,50 (8,20; 13,57)	8,60 (7,30; 9,40)	14,35 (9,11; 16,61)	5,79 (4,79; 7,77)

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
ЦД2+ Ож (n=22)	9,49 (6,98; 11,60)	8,35 (6,80; 9,20)	13,45 (7,79; 18,31)	4,89 (4,01; 6,16)
ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	10,45 (8,20; 13,70)	8,70 (7,55; 10,03)	12,35 (8,10; 15,87)	5,18 (4,31; 6,94)
ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	8,35 (7,10; 11,36)	8,60 (7,50; 10,10)	14,78 (11,37; 18,52)	5,83 (4,86; 6,89)
ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	9,37 (7,74; 11,80)	8,40 (7,30; 9,50)	13,94 (10,25; 17,10)	5,80 (4,62; 6,95)
Критерій Краскела- Уолліса	H=14,35; p=0,014*	H=10,47; p=0,063	H=21,17; p<0,001*	H=18,98; p=0,002*
p	p ₄₋₅ <0,05*	-	p ₁₋₅ <0,05*; p ₄₋₅ <0,05*	p ₁₋₅ <0,05*; p ₁₋₆ <0,05*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

При аналізі показників вуглеводного обміну при цукровому діабеті 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії встановлено вірогідно вищі значення інсуліну (на 17,3 %) та НОМА індексу (на 14,1 %) у хворих з АГ, стосовно пацієнтів без АГ (табл. 3.5).

При аналізі показників ліпідного спектру крові при цукровому діабеті 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла встановлено вірогідні зміни показників HbA1c, інсуліну і НОМА індексу у хворих на ЦД2 та ожиріння (табл. 3.6). Так, рівень HbA1c у хворих на ЦД2 та ожиріння був вірогідно нижчий на 6,0 % стосовно хворих з нормальною масою тіла, а показники інсуліну і НОМА індексу були вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 20,6 % та 15,5 %. Варто зазначити, що рівні

інсуліну і НОМА індексу у хворих на ЦД2 та надмірну масу тіла також були вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 26,8 % та 16,9 %.

Таблиця 3.5 – Характеристика вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії

Показники	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без АГ (n=94)	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з АГ (n=485)	Критерій Манна-Уїтні, p
Глюкоза, ммоль/л	9,93 (7,62; 12,85)	9,20 (7,50; 12,00)	0,545
НbA1c, %	8,65 (7,30; 10,70)	8,50 (7,40; 9,70)	0,466
Інсулін, мкОд/мл	12,07 (7,87; 16,56)	14,16 (10,25; 17,34)	0,014*
НОМА, од.	5,05 (4,04; 6,40)	5,76 (4,65; 6,94)	0,004*
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

Отже, у хворих на ЦД2 найвираженіші зміни вуглеводного обміну відмічаються при поєднаному перебігу з надмірною масою тіла та АГ, що характеризується вірогідно нижчою концентрацією глюкози стосовно хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та АГ, а також вірогідно вищими значеннями інсуліну та НОМА індексу проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p < 0,05$).

На вуглеводний обмін при цукровому діабеті 2 типу артеріальна гіпертензія, що підтверджується вірогідно вищими значеннями інсуліну (на 17,3 %) та НОМА індексу (на 14,1 %) у хворих з АГ, стосовно пацієнтів без АГ, а також індекс маси тіла (рівень інсуліну і НОМА індексу при ожирінні вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 20,6 % та 15,5 %).

Таблиця 3.6 – Показники вуглеводного обміну у пацієнтів різних груп залежно від ступеня надлишку маси тіла

Групи	Глюкоза, ммоль/л	НbA1c, %	Інсулін, мкОд/мл	НОМА, од.
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла (n=98), (1+4)	10,32 (7,93; 13,20)	8,90 (7,70; 10,60)	11,56 (7,75; 15,66)	4,96 (4,13; 6,48)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла (n=164), (2+5)	8,80 (7,40; 11,80)	8,60 (7,50; 9,95)	14,66 (11,29; 18,44)	5,80 (4,86; 6,95)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=317), (3+6)	9,37 (7,73; 11,70)	8,40 (7,30; 9,50)	13,94 (10,23; 13,94)	5,73 (4,58; 6,93)
Критерій Краскела-Уолліса	H=5,60; p=0,061	H=8,27; p=0,016*	H=17,78; p<0,001*	H=9,75; p=0,008*
p	-	p ₁₋₃ <0,05*	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ <0,05*	p ₁₋₂ <0,05*; p ₁₋₃ <0,05*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

3.3 Залежність показників ліпідного профілю від коморбідності надлишкової маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу

Встановлено, що показники ліпідного спектру, зокрема, концентрація загального холестеролу, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХ, у крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно різнилася при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолліса (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Характеристика ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла та наявності артеріальної гіпертензії

Групи	ЗХС, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
ЦД2 + Норм МТ (n=39)	4,48 (3,80; 5,31)	0,94 (0,74; 1,13)	2,98 (2,22; 3,37)	1,16 (0,86; 2,29)	3,65 (3,08; 4,24)	0,52 (0,39; 1,03)
ЦД2 + Надм МТ (n=33)	4,97 (4,32; 6,16)	0,92 (0,82; 1,16)	3,19 (2,65; 4,17)	1,78 (1,10; 2,90)	4,10 (3,55; 4,90)	0,80 (0,50; 1,30)
ЦД2+ Ож (n=22)	4,97 (4,36; 5,81)	0,85 (0,71; 1,10)	2,92 (2,37; 3,30)	2,66 (1,78; 5,16)	4,05 (3,33; 5,12)	1,01 (0,76; 1,59)
ЦД 2+ Норм МТ + АГ (n=59)	4,64 (4,23; 5,45)	0,95 (0,77; 1,24)	2,93 (2,51; 3,77)	1,51 (0,95; 2,54)	3,58 (3,24; 4,53)	0,61 (0,42; 0,99)
ЦД2 + Надм МТ + АГ (n=131)	5,30 (4,48; 6,15)	1,03 (0,79; 1,24)	3,40 (2,69; 4,10)	1,92 (1,19; 3,32)	4,30 (3,61; 4,95)	0,78 (0,51; 1,24)
ЦД2+ Ож + АГ (n=295)	5,14 (4,46; 5,94)	0,95 (0,81; 1,18)	3,14 (2,46; 3,92)	2,24 (1,48; 3,22)	4,17 (3,52; 4,83)	0,92 (0,61; 1,30)
Критерій Краскела- Уоліса	H=17,07; p=0,004*	H=5,57; p=0,351	H=9,50; p=0,091	H=38,62; p<0,001*	H=16,96; p=0,005*	H=26,64; p<0,001*
Примітка. * – статистично значущі результати.						

При цьому встановлено вірогідно вищі значення ЗХС у крові хворих на ЦД2, надмірну масу тіла та ожиріння (на 18,3 %) та у хворих на ЦД2, ожиріння та АГ (на 14,7 %) стосовно даних 1 групи (табл. 3.8).

При аналізі рівня ТГ встановлено вірогідно вищі його значення у крові хворих на ЦД2 та ожиріння (на 129,3 %), у хворих на ЦД2, надмірну масу тіла та АГ (на 17,8 %) та у хворих на ЦД2, ожиріння та АГ (на 93,1 %)

стосовно даних 1 групи (табл. 3.9). Варто відмітити, що рівень ТГ 3 групи був вірогідно вищий показника 4 групи на 76,2 %.

Таблиця 3.8 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними групами

Група	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1	-	0,384	1,000	1,000	0,007*	0,048*
Група 2	0,384	-	1,000	1,000	1,000	1,000
Група 3	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000
Група 4	1,000	1,000	1,000	-	0,090	0,576
Група 5	0,007*	1,000	1,000	0,090	-	1,000
Група 6	0,048*	1,000	1,000	0,576	1,000	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 3.9 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня триацилгліцеролів між досліджуваними групами

Група	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1	-	0,859	<0,001*	1,000	0,015*	<0,001*
Група 2	0,859	-	0,091	1,000	1,000	1,000
Група 3	<0,001*	0,091	-	0,003*	0,129	0,863
Група 4	1,000	1,000	0,003*	-	0,550	0,005*
Група 5	0,015*	1,000	0,129	0,550	-	1,000
Група 6	<0,001*	1,000	0,863	0,005*	1,000	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Також встановлено вірогідно вищі значення ХС-не-ЛПВЩ у крові хворих на ЦД2, надмірну масу тіла та ожиріння (на 17,8 %) стосовно даних 1 групи (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня ХС-не-ЛПВЩ між досліджуваними групами

Група	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1	-	0,342	1,000	1,000	0,016*	0,071
Група 2	0,342	-	1,000	0,982	1,000	1,000
Група 3	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000
Група 4	1,000	0,982	1,000	-	0,053	0,242
Група 5	0,016*	1,000	1,000	0,053	-	1,000
Група 6	0,071	1,000	1,000	0,242	1,000	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

При аналізі рівня залишкового холестеролу встановлено вірогідно вищі його значення у крові хворих на ЦД2 та ожиріння (на 94,2 %) та у хворих на ЦД2, ожиріння та АГ (на 76,9 %) стосовно даних 1 групи (табл. 3.11). Варто відмітити, що рівень залишкового холестеролу у крові хворих на ЦД2 та ожиріння (на 65,6 %) та у хворих на ЦД2, ожиріння та АГ (на 50,8 %) був вірогідно вищий показника 4 групи.

Таблиця 3.11 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня залишкового холестеролу між досліджуваними групами

Група	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1	-	0,674	0,009*	1,000	0,142	0,003*
Група 2	0,674	-	1,000	1,000	1,000	1,000
Група 3	0,009*	1,000	-	0,029*	0,815	1,000
Група 4	1,000	1,000	0,029*	-	0,526	0,008*
Група 5	0,142	1,000	0,815	0,526	-	1,000
Група 6	0,003*	1,000	1,000	0,008*	1,000	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Аналіз показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії показав, що у хворих на ЦД2 та АГ достовірно вищими була концентрація ЗХС та ТГ стосовно хворих на ЦД2 без АГ (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Характеристика ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії

Показники	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без АГ (n=94)	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з АГ (n=485)	Критерій Манна-Уїтні, p
ЗХС, ммоль/л	4,88 (4,15; 5,81)	5,15 (4,45; 5,98)	0,038*
ЛПВЩ, ммоль/л	0,92 (0,75; 1,14)	0,97 (0,79; 1,20)	0,076
ЛПНЩ, ммоль/л	3,03 (2,44; 3,84)	3,18 (2,52; 3,96)	0,241
ТГ, ммоль/л	1,67 (0,98; 3,00)	2,07 (1,35; 3,16)	0,039*
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,92 (3,23; 4,72)	4,17 (3,49; 4,87)	0,098
РХС, ммоль/л	0,72 (0,43; 1,28)	0,86 (0,54; 1,25)	0,180
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

Аналіз показників ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла показав, що у хворих на ЦД2 та надмірною масою тіла/ожирінням дані ліпідограми, зокрема, концентрація загального холестеролу, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-не-ЛПВЩ, залишкового холестеролу, у крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно різнилася при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса (табл. 3.13).

При множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними групами встановлено вірогідно вищі його значення у пацієнтів з ЦД2 з надмірною

масою тіла (на 15,0 %) та ожирінням (на 11,8 %) стосовно хворих з ЦД2 та нормальною масою тіла (табл. 3.14).

Таблиця 3.13 – Характеристика ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла

Групи	ЗХС, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла (n=98)	4,59 (4,10; 5,39)	0,95 (0,75; 1,22)	2,96 (2,43; 3,60)	1,34 (0,93; 2,50)	3,61 (3,19; 4,26)	0,59 (0,40; 0,99)
Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла (n=164)	5,28 (4,45; 6,16)	1,00 (0,81; 1,21)	3,34 (2,68; 4,10)	1,92 (1,15; 3,15)	4,25 (3,60; 4,95)	0,80 (0,51; 1,27)
Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=317)	5,13 (4,45; 5,93)	0,95 (0,79; 1,17)	3,13 (2,46; 3,92)	2,24 (1,52; 3,24)	4,15 (3,52; 4,83)	0,94 (0,61; 1,30)
Критерій Краскела-Уоліса	H=15,31; p<0,001*	H=1,81; p=0,405	H=7,48; p=0,024*	H=32,68; p<0,001*	H=16,31; p<0,001*	H=24,54; p<0,001*
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

При аналізі рівня ХС-ЛПНЩ встановлено вірогідно вищі його значення у крові хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла (на 94,2 %) стосовно хворих з нормальною масою тіла (табл. 3.15).

При множинному порівнянні рівня ТГ між досліджуваними групами встановлено вірогідно вищі його значення у пацієнтів з ЦД2 з надмірною масою тіла (на 43,3 %) та ожирінням (на 67,2 %) стосовно хворих з ЦД2 та нормальною масою тіла (табл. 10). Варто відмітити вірогідно вищу

концентрацію ТГ у хворих на ЦД2 з ожирінням стосовно таких з надмірною масою тіла (на 16,7 %, $p=0,032$), табл. 3.16.

Таблиця 3.14 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними групами

Група	Група 1+4	Група 2+5	Група 3+6
Група 1+4	-	<0,001*	0,0014*
Група 2+5	<0,001*	-	0,600
Група 3+6	0,004*	0,600	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 3.15 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня ХС ЛПНЦ між досліджуваними групами

Група	Група 1+4	Група 2+5	Група 3+6
Група 1+4	-	0,026*	0,622
Група 2+5	0,026*	-	0,147
Група 3+6	0,622	0,147	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 3.16 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня триацилгліцеролів між досліджуваними групами

Група	Група 1+4	Група 2+5	Група 3+6
Група 1+4	-	0,004*	<0,001*
Група 2+5	0,004*	-	0,032*
Група 3+6	<0,001*	0,032*	-

Примітка. * – статистично достовірні результати.

При множинному порівнянні рівня ХС-не-ЛПВЩ між досліджуваними групами встановлено вірогідно вищі його значення у пацієнтів з ЦД2 з

надмірною масою тіла (на 17,7 %) та ожирінням (на 15,0 %) стосовно хворих з ЦД2 та нормальною масою тіла (табл. 3.17).

Таблиця 3.17 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня ХС-не-ЛПВЩ між досліджуваними групами

Група	Група 1+4	Група 2+5	Група 3+6
Група 1+4	-	<0,001*	0,002*
Група 2+5	<0,001*	-	0,779
Група 3+6	0,002*	0,779	-
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

При аналізі рівня залишкового холестеролу встановлено вірогідно вищійого значення у крові хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла (на 35,6 %) та ЦД2 з ожирінням (на 59,3 %) стосовно хворих з нормальною масою тіла (табл. 3.18).

Таблиця 3.18 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня залишкового холестеролу між досліджуваними групами

Група	Група 1+4	Група 2+5	Група 3+6
Група 1+4	-	0,007*	<0,001*
Група 2+5	0,007*	-	0,176
Група 3+6	<0,001*	0,176	-
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

При аналізі показників ліпідного спектру при цукровому діабеті 2 типу залежно від коморбідних надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії в контексті досягнення цільових рівнів досліджуваних показників встановлено, що у вірогідної більшості пацієнтів концентрація ЗХС та ТГ не досягала цільових значень (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Групи		ЗХС, ммоль/л		ХС-ЛПВЩ, ммоль/л		ХС-ЛПНЩ, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	
		Цільовий	Високий	Цільовий	Низький	Цільовий	Високий	Цільовий	Високий	Цільовий	Високий
ЦД2 + Норм МТ	n	9	30	13	26	3	36	28	11	14	25
	%	23,08	76,92	33,33	66,67	7,69	92,31	71,79	28,21	35,90	64,10
ЦД2 + Надм МТ	n	1	32	10	23	2	31	15	18	6	27
	%	3,03	96,97	30,30	69,70	6,06	93,94	45,45	54,55	18,18	81,82
ЦД2+ Ож	n	3	19	7	15	2	20	6	16	5	17
	%	13,64	86,36	31,82	68,18	9,09	90,91	27,27	72,73	22,73	77,27
ЦД2+ Норм МТ + АГ	n	6	53	22	37	5	54	33	26	17	42
	%	10,17	89,83	37,29	62,71	8,47	91,53	55,93	44,07	28,81	71,19
ЦД2 + Надм МТ + АГ	n	9	122	50	81	5	126	58	73	22	109
	%	6,87	93,13	38,17	61,83	3,82	96,18	44,27	55,73	16,79	83,21
ЦД2 + Ож + АГ	n	25	270	96	199	25	270	97	198	55	240
	%	8,47	91,53	32,54	67,46	8,47	91,53	32,88	67,12	18,64	81,36
χ^2 Пірсо- на, р		$\chi^2=12,17$; $p=0,033^*$		$\chi^2=1,82$; $p=0,874$		$\chi^2=3,28$; $p=0,658$		$\chi^2=31,35$; $p<0,001^*$		$\chi^2=10,06$; $p=0,074$	

Примітка. * – статистично значущі результати.

Так, концентрація ЗХС була вища цільових значень у 76,9 % хворих 1 групи, у 97,0 % – 2 групи, 86,4 % – 3 групи, 89,8 % – 4 групи, 93,1 % – 5 групи, 95,1 % – 6 групи. Концентрація триацилгліцеролів у крові хворих на ЦД2 також перевищувала цільові значення у 28,2 % хворих 1 групи, у 54,6 % – 2 групи, 72,7 % – 3 групи, 44,1 % – 4 групи, 55,7 % – 5 групи, 67,1 % – 6 групи.

При аналізі показників ліпідного спектру при цукровому діабеті 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії не встановлено вірогідної різниці між показниками ліпідограми в контексті досягнення цільових рівнів досліджуваних показників (табл. 3.20).

Таблиця 3.20 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії

Показники		Групи				Точний критерій Фішера, p
		Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без АГ (n=94)		Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з АГ (n=485)		
		n	%	n	%	
ЗХС	Цільовий	13	13,83	40	8,25	p=0,115
	Високий	81	86,17	445	91,75	
ХС	Цільовий	30	31,91	168	34,64	p=0,637
	ЛПВЩ	Низький	64	68,09	317	
ХС	Цільовий	7	7,45	35	7,22	p=1,000
	ЛПНЩ	Високий	87	92,55	450	
ТГ	Цільовий	49	52,13	188	38,76	p=0,022*
	Високий	45	47,87	297	61,24	
ХС-не-ЛПВЩ	Цільовий	25	26,60	94	19,38	p=0,125
	Високий	69	73,40	391	80,62	

Примітка. * – статистично значущі результати.

При аналізі показників ліпідного спектру при цукровому діабеті 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла в контексті досягнення цільових рівнів ліпідограми встановлено, що у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та ХС-не-ЛПВЩ. При цьому у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла у більшості пацієнтів концентрація ЗХС, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-не-ЛПВЩ не досягали цільових значень (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла

Групи		ЗХС, ммоль/л		ХС- ЛПВЩ, ммоль/л		ХС- ЛПНЩ, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	
		Цільо вий	Висо кий	Цільо вий	Низь кий	Цільо вий	Висо кий	Цільо вий	Висо кий	Цільо вий	Висо кий
ЦД2 + Норм МТ	n	15	83	35	63	8	90	61	37	31	67
	%	15,31	84,69	35,71	64,29	8,16	91,84	62,24	37,76	31,63	68,37
ЦД2 + Надм МТ	n	10	154	60	104	7	157	73	91	28	136
	%	6,10	93,90	36,59	63,41	4,27	95,73	44,51	55,49	17,07	82,93
ЦД2 + Ож	n	28	289	103	214	27	290	103	214	60	257
	%	8,83	91,17	32,49	67,51	8,52	91,48	32,49	67,51	18,93	81,07
χ^2 Пір- сона, p		$\chi^2=6,34$; p=0,42		$\chi^2=0,93$; p=0,630		$\chi^2=3,05$; p=0,218		$\chi^2=28,62$; p<0,001*		$\chi^2=9,10$; p=0,011*	
Примітка. * – статистично значущі результати.											

Отже, у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії зміни у ліпідограммі характеризувалися вірогідно вищими значенням загального холестеролу (на 18,3 %),

триацилгліцеролів (на 93,1 %) та залишкового холестеролу (на 76,9 %) стосовно даних з цукровим діабетом 2 типу.

Аналіз показників ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії показав вказує на вірогідно вищу концентрацію загального холестеролу та триацилгліцеролів у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією, стосовно даних без артеріальної гіпертензії ($p=0,04$).

Аналіз показників ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла показав, що у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням дані ліпідограми вірогідно вищі стосовно хворих з нормальною масою тіла, зокрема, концентрація загального холестеролу (на 15,0 % та 11,8 %), триацилгліцеролів (на 43,3 % та 67,2 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 17,7 % та 15,0 %) та залишкового холестеролу (на 35,6 % та 52,9 %) відповідно.

Як надмірна маса тіла/ожиріння, так і артеріальна гіпертензія впливають на вираженість порушень ліпідного спектру, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та ХС-не-ЛПВЩ, у той же час як у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією за межі цільових значень виходить лише концентрація ТГ.

На основі результатів, наведених у розділі 3, можна зробити такі висновки:

1. У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії показники загального аналізу крові не мають діагностичної цінності, тоді як дослідження біохімічних показників показало вірогідно вищі рівні сечовини (на 24,4 %) та сечової кислоти (на 93,0 %) стосовно даних у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла.

2. У хворих на ЦД2 найвираженіші зміни вуглеводного обміну відмічаються при поєднаному перебігу з надмірною масою тіла та АГ, що характеризується вірогідно нижчою концентрацією глюкози стосовно хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та АГ, а також вірогідно вищими значеннями інсуліну та НОМА індексу проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p < 0,05$).

3. На вуглеводний обмін при цукровому діабеті 2 типу впливає артеріальна гіпертензія, що підтверджується вірогідно вищими значеннями інсуліну (на 17,3 %) та НОМА індексу (на 14,1 %) у хворих з АГ, стосовно пацієнтів без АГ, а також індекс маси тіла (рівень інсуліну і НОМА індексу при ожирінні вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 20,6 % та 15,5 %).

4. У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії зміни у ліпідогамі характеризувалися вірогідно вищими значенням загального холестеролу (на 18,3 %), триацилгліцеролів (на 93,1 %) та залишкового холестеролу (на 76,9 %) стосовно даних з цукровим діабетом 2 типу.

5. Аналіз показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії показав вказує на вірогідно вищу концентрацію загального холестеролу та триацилгліцеролів у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією, стосовно даних без артеріальної гіпертензії ($p = 0,04$).

6. Аналіз показників ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла показав, що у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням дані ліпідогамі вірогідно вищі стосовно хворих з нормальною масою тіла, зокрема, концентрація загального холестеролу (на 15,0 % та 11,8 %), триацилгліцеролів (на 43,3 % та 67,2 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 17,7 % та 15,0 %) та залишкового холестеролу (на 35,6 % та 52,9 %) відповідно.

7. Як надмірна маса тіла/ожиріння, так і артеріальна гіпертензія впливають на вираженість порушень ліпідного спектру, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та ХС-не-ЛПВЩ, у той же час як у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією за межі цільових значень виходить лише концентрація ТГ.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [273-277].

РОЗДІЛ 4

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА IRS1 (RS2943640) ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ

4.1 Роль гена IRS1 (rs2943640) у коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії

Розподіл частоти поліморфних гену IRS1 (rs2943640) та оцінка відповідності популяційній рівновазі Харді–Вайнберга здійснювались у дослідних та контрольній групах. Встановлено, що частоти генотипу, що відповідає за С/А поліморфізм гена IRS1 при ЦД2, ЦД2 з ожирінням та при поєднаному перебігу ЦД2 з ожирінням та АГ не відхилялися від рівноваги Харді–Вайнберга ($p > 0,05$), тоді як в контрольній групі обрана вибірка не відповідала генеральній сукупності (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Поліморфізм генів IRS1 (rs2943640) згідно закону Харді–Вайнберга у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

Генотипи		ЦД 2 типу		ЦД 2 типу + Ожиріння		ЦД 2 типу + Ожиріння + Артеріальна гіпертензія		Контроль	
		Очікувані	Наявні	Очікувані	Наявні	Очікувані	Наявні	Очікувані	Наявні
Поліморфізм гену IRS1 (rs2943640)									
Гомозиготи, які зустрічаються часто	CC	1	0	3,6	3	6,5	8	2,5	0
Гетерозиготи	CA	4	6	2,9	4	8,0	5	5	10
Гомозиготи, які зустрічаються рідко	AA	4	3	0,6	0	2,5	4	2,5	0
χ^2 , p		$\chi^2=2,25$; $p > 0,05$		$\chi^2=1,12$; $p > 0,05$		$\chi^2=2,42$; $p > 0,05$		$\chi^2=10,00$; $p < 0,01^*$	

Відповідні частоти для генотипів гена IRS1 були такими: 66,7 % для С/А та 33,3 % для А/А у дослідній 1 групі; 42,9 % для С/С, 57,1 % для С/А у 2 групі; 47,1 % для С/С, 29,4 % для С/А та 23,5 % для А/А у 3 групі та 100,0 % для С/А у контрольній групі (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.2 – Частота алелей генів IRS1 (rs2943640) у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

Частота алелей	ЦД 2 типу		ЦД 2 типу + Ожиріння		ЦД 2 типу + Ожиріння + Артеріальна гіпертензія		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Алель С	6	33,33	10	71,43	21	61,76	10	50,00
Алель А	12	66,67	4	28,57	13	38,24	10	50,00
Р _F (хворі/контроль)	p _F =0,342		p _F =0,296		p _F =0,569		-	

Аналіз частот алелей для гена IRS1 у пацієнтів з ЦД2 та коморбідністю показав, що у хворих на ЦД2 переважала алель А (у 2,0 рази), тоді як у хворих на ЦД2 + ожиріння та ЦД2 + ожиріння + АГ – алель С (табл. 4.2). Варто відмітити, що в осіб контрольної групи в однаковій мірі зустрічались алель С й алель А.

Аналіз відношення шансів для алелей гену IRS1 (rs2943640) у різних досліджуваних групах показав на відсутність статистично значимого взаємозв'язку між фактором (наявність алелей С чи А) та виникненням захворювання ($p > 0.05$), табл. 4.3.

Аналіз відношення шансів для генотипів гену IRS1 (rs2943640) у хворих на ЦД2, ЦД2 та ожиріння показав на відсутність статистично значимого взаємозв'язку між фактором (наявність алелей С чи А) та виникненням захворювання ($p > 0.05$). Водночас встановлено вірогідний вплив генотипу С/А гена IRS1 на розвиток ЦД2, поєднаного з ожирінням та АГ ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.3 – Відношення шансів для алелей гену IRS1 (rs2943640) у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

	Алель С			Алель А		
	ВШ	95 % ДІ	р	ВШ	95 % ДІ	р
ЦД 2 типу	0,50	0,13–1,86	>0,05	2,00	0,54–7,45	>0,05
ЦД 2 типу + Ожиріння	3,00	0,62–14,47	>0,05	0,33	0,07–1,61	>0,05
ЦД 2 типу + Ожиріння + Артеріальна гіпертензія	1,62	0,53–4,93	>0,05	0,62	0,20–1,89	>0,05

Таблиця 4.4 – Відношення шансів для генотипів у різних досліджуваних групах хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

Група	Поліморфізм гену IRS1 (rs2943640)					
	СС		СА		АА	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
ЦД 2 типу	1,11	0,02–61,38	0,09	0,01–2,00	11,31	0,50–256,21
ЦД 2 типу + Ожиріння	16,33	0,69–385,89	0,06	0,01–1,45	1,40	0,02–78,80
ЦД 2 типу + Ожиріння + Артеріальна гіпертензія	18,79	0,95–371,48	0,02*	0,01–0,42	7,00	0,34–145,03

Примітка. * – $p < 0,05$.

Підтвердженням цього є вірогідна відмінність у доміантній моделі успадкування IRS1 гену тільки у з групі при поєднанні ЦД2 з ожирінням та АГ порівняно з групою контролю (коефіцієнт достовірності для хі-квадрата $p < 0,001$). Таким чином, наявність алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідності ЦД2, ожиріння та артеріальної гіпертензії (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Домінантна та рецесивна моделі успадкування гену IRS1 (rs2943640) при цукровому діабеті 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією

Генотипи	ЦД 2 типу + Ожиріння + Артеріальна гіпертензія	Конт- роль	p _F	ВШ	95 % ДІ	p
	%	%				
Домінантна модель успадкування						
Генотип СС	47,06	0	<0,012*	18,79	0,95–371,48	0,054
Генотип СА+АА	52,94	100,00		0,05	0,002–0,1,05	0,054
Рецесивна модель успадкування						
Генотип СС+СА	76,47	100,00	0,264	0,14	0,01–2,96	>0,05
Генотип АА	23,53	0		7,00	0,34–145,03	>0,05
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

Отже, наявність алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

4.2 Вплив поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Аналіз показників вуглеводного обміну пацієнтів з ЦД2 у поєднанні з ожирінням та АГ, які були включені у проспективний етап дослідження, показав вірогідно вищі значення глюкози (на 159,5 %), HbA_{1c} (на 116,3 %), інсуліну (на 26,2 %) та НОМА індексу (на 242,1 %) стосовно контролю. При цьому рівень HbA_{1c} та інсуліну у хворих 3 групи був вірогідно вищий даних пацієнтів з ЦД2, відповідно, на 27,4 % та 22,8 % (табл. 4.6). Варто відмітити, що концентрація глюкози вірогідно не відрізнялася у дослідних групах, тоді

як у ретроспективному аналізі відмічені нижчі її значення у хворих при поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла та АГ стосовно хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та АГ.

Таблиця 4.6 – Характеристика вуглеводного обміну у пацієнтів різних досліджуваних груп

Групи	Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-IR, од.
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу (n=9)	8,39 (7,64; 9,12)	7,30 (6,50; 8,12)	11,12 (10,60; 12,80)	4,32 (3,49; 5,31)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=7)	9,68 (9,48; 10,22)	9,20 (8,15; 10,70)	13,28 (11,12; 14,28)	5,61 (5,11; 6,14)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією (n=17)	9,86 (9,23; 10,28)	9,30 (0,05; 9,87)	13,65 (13,47; 14,47)	6,09 (5,63; 6,66)
Контроль (n=10)	3,80 (3,80; 4,10)	4,30 (4,20; 4,80)	10,82 (10,24; 11,24)	1,78 (1,71; 2,10)
Критерій Краскела-Уоліса	H=28,97; p<0,001*	H=30,16; p<0,001*	H=37,84; p<0,001*	H=28,97; p<0,001*
p	p ₂₋₄ =0,004*; p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₃ <0,05*; p ₂₋₄ <0,001*; p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₃ <0,05*; p ₃₋₄ <0,001*	p ₂₋₄ =0,004*; p ₃₋₄ <0,001*
Примітка. * – статистично значущі результати.				

При дослідженні впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну виявлено, що у носіїв CC генотипу гена IRS1 вірогідно вища концентрація глюкози (на 7,9 %) та рівень HbA_{1c} (на 8,1 %) стосовно носіїв AA генотипу (табл. 4.7).

Аналіз поширеності генотипів гену IRS1 засвідчив, що серед хворих на ЦД2 переважали носії СА генотипу, серед хворих на ЦД2 та ожиріння – в

однаковій мірі носії СА та СС генотипів, серед хворих на ЦД2, ожиріння та АГ – переважали носії СС генотипу, тоді як в контрольній групі у 100 % осіб встановлено СА генотип гена IRS1 (табл. 4.8).

Таблиця 4.7 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Показ- ник	СС	СА	АА	Критерій Краскела- Уоліса	р
Глюкоза, ммоль/л	9,86 (9,45; 10,53)	8,32 (3,90; 9,51)	9,14 (8,99; 10,17)	H=10,01; p=0,007*	p ₁₋₃ <0,05*
HbA _{1c} , %	9,30 (9,06; 10,24)	7,20 (4,60; 8,60)	8,60 (7,80; 9,87)	H=12,93; p=0,002*	p ₁₋₃ <0,05*
Інсулін, мкОд/мл	13,60 (12,25; 14,28)	11,67 (10,85; 13,28)	13,65 (10,60; 14,78)	H=3,70; p=0,157	-
НОМА- ІR, од.	5,85 (5,22; 6,66)	4,15 (1,82; 5,87)	5,63 (4,32; 6,19)	H=3,70; p=0,157	-
Примітка. * – статистично значущі результати.					

При аналізі впливу поліморфізму гену IRS1 на показники вуглеводного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії не встановлено статистично значимої відмінності при порівнянні груп СС, СА, АА в межах однієї досліджуваної групи. У носіїв СА генотипу встановлено вірогідно вищу концентрацію глюкози, показники HbA_{1c}, інсуліна та НОМА індекса у хворих на ЦД2 з ожирінням та у хворих на ЦД2, ожиріння та АГ, стосовно контролю. У той же час, у носіїв СА генотипу рівень HbA_{1c} у хворих на ЦД2 був достовірно нижчий даних 2 (на 13,2 %) і 3 груп (на 28,8 %). Варто відмітити, що у носіїв АА генотипу гена IRS1 (rs2943640), хворих на ЦД2 рівень інсуліну і НОМА індекс були вірогідно нижчі таких у хворих на ЦД2, поєднаний з ожирінням та АГ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії

Група		Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Інсулін, мкОд/мл	НОМА- IR, од.
1		2	3	4	5
ЦД 2 типу (1)	CC (n=0)	-	-		
	CA (n=6)	8,36 (7,64; 8,60)	7,25 (6,30; 8,60) *2,3	11,86 (10,90; 12,80)	4,48 (3,45; 5,81)
	AA (n=3)	9,12 (7,41; 9,25)	7,80 (6,50; 8,12)* ³	10,60 (10,52; 13,10) * ³	4,32 (3,49; 5,31) * ³
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЦД 2 типу + Ожиріння (2)	CC (n=3)	10,22 (9,68; 11,25)	10,70 (9,20; 10,70)	11,12 (10,22; 14,28)	5,11 (5,05; 6,14)
	CA (n=4)	9,50 (9,47; 9,81)* ⁴	8,21 (8,03; 8,83) * ⁴	13,70 (13,19; 14,34) * ⁴	5,87 (5,56; 6,24) * ⁴
	AA (n=0)	-	-	-	
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЦД 2 типу + Ожиріння+ Артеріальна гіпертензія (3)	CC (n=8)	9,77 (9,34; 10,53)	9,21 (8,63; 10,02)	13,60 (13,36; 14,27)	5,86 (5,44; 6,79)
	CA (n=5)	10,17 (9,58; 10,28)* ⁴	9,34 (9,05; 9,53) * ⁴	14,44 (13,88; 15,01) * ⁴	6,18 (5,90; 6,47) * ⁴
	AA (n=4)	9,66 (9,07; 10,22)	9,48 (8,85; 9,88)	10,82 (10,24; 11,24)	6,09 (5,87; 6,34)
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 4.8

1		2	3	4	5
Контроль (4)	СС (n=0)	-	-	-	-
	СА (n=10)	3,80 (3,80; 4,10)	4,30 (4,20; 4,80)	10,82 (10,24; 11,24)	1,78 (1,71; 2,10)
	АА (n=0)	-	-	-	-
р		-	-	-	-
Примітка 1. р – рівень достовірності при порівнянні груп СС, СА, АА в межах однієї досліджуваної групи.					
Примітка 2. * – статистично значущі результати.					
Примітка 3. ^{1, 2, 3, 4} – рівень достовірності $p < 0,05$ при порівнянні груп СС, СА, АА між різними досліджуваними групами (1-4).					

При співставленні показників вуглеводного обміну залежно від наявності алелей С/А гену IRS1 (rs2943640) пацієнтів з ЦД2 у поєднанні з ожирінням та АГ, які були включені у проспективний етап дослідження, не встановлено вірогідної різниці між досліджуваними показниками та алелями С і А (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Показники вуглеводного обміну залежно від наявності алелей С/А гену IRS1 (rs2943640)

Показник	Алель С (n=47)	Алель А (n=39)	р
Глюкоза, ммоль/л	9,48 (7,64; 10,22)	9,12 (4,50; 9,58)	0,091
НbA _{1c} , %	9,05 (6,30; 9,53)	8,12 (5,20; 9,10)	0,100
Інсулін, мкОд/мл	13,10 (11,12; 14,23)	12,68 (10,78; 14,10)	0,690
НОМА-IR, од.	5,51 (3,45; 6,14)	5,31 (2,30; 6,17)	0,466
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) залежно від наявності алелей С/А на показники вуглеводного обміну показав, що досліджувані величини в межах однієї досліджуваної групи не залежали від

наявності С чи А алелі. При проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса виявлено, що показники вуглеводного обміну у крові пацієнтів, носіїв С та А алелів, різних дослідних груп вірогідно різнилася (табл. 4.10). При цьому, у носіїв С алелі, хворих на ЦД2 та ожиріння рівень глюкози, HbA_{1c} та НОМА індексу були вірогідно вищими від контролю відповідно на 160,5 %, 116,3 % та 212,4 %. При цьому, у носіїв С алелі, хворих на ЦД2 з ожирінням та АГ концентрація глюкози, рівень HbA_{1c}, інсуліну та НОМА індексу також достовірно перевищували контрольні значення на 159,4 %, 116,3 %, 25,7 % та 229,8 %, відповідно (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Група		Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-IR, од.
1		2	3	4	5
ЦД 2 типу (1)	Алель С (n=6)	8,36 (7,64; 8,60)	7,25 (6,30; 8,60)	11,86 (10,90; 12,80)	4,48 (3,45; 5,81)
	Алель А (n=12)	8,50 (7,53; 9,18)	7,55 (6,50; 8,12)	11,01 (10,56; 12,95)	4,32 (3,49; 5,31)
ЦД 2 типу + Ожиріння (2)	Алель С (n=10)	9,90 (9,51; 10,22)	9,30 (8,26; 10,70)	13,19 (11,12; 14,28)	5,56 (5,11; 6,14)
	Алель А (n=4)	9,50 (9,47; 9,81)	8,21 (8,03; 8,83)	13,70 (13,19; 14,34)	5,87 (5,56; 6,24)
ЦД 2 типу +Ожиріння+ Артеріальна гіпертензія (3)	Алель С (n=21)	9,86 (9,45; 10,53)	9,30 (9,05; 9,84)	13,60 (13,14; 14,30)	5,87 (5,52; 6,66)
	Алель А (n=13)	10,17 (9,14; 10,26)	9,34 (9,05; 9,87)	14,10 (13,65; 14,78)	6,17 (5,87; 6,34)

Продовження таблиці 4.10

1		2	3	4	5
Контроль (4)	Алель С (n=10)	3,80 (3,80; 4,10)	4,30 (4,20; 4,80)	10,82 (10,24; 11,24)	1,78 (1,71; 2,10)
	Алель А (n=10)	3,80 (3,80; 4,10)	4,30 (4,20; 4,80)	10,82 (10,24; 11,24)	1,78 (1,71; 2,10)
Н; р для алелі С		Н=27,58; р<0,001*; р ₂₋₄ <0,001* р ₃₋₄ <0,001*	Н=28,78; р<0,001* р ₂₋₄ <0,001* р ₃₋₄ <0,001*	Н=19,37; р<0,001* р ₃₋₄ <0,001*	Н=27,99; р<0,001* р ₂₋₄ <0,001* р ₃₋₄ <0,001*
Н; р для алелі А		Н=34,86; р<0,001	Н=27,18; р<0,001* р ₁₋₄ =0,031* р ₂₋₄ =0,003* р ₃₋₄ <0,001*	Н=31,19; р<0,001* р ₁₋₃ =0,013* р ₂₋₄ =0,031* р ₃₋₄ <0,001*	Н=29,20; р<0,001* р ₁₋₃ =0,043* р ₂₋₄ =0,008* р ₃₋₄ <0,001*
Примітка 1. р>0,05 при порівнянні значень показників за наявності алелей С або А в межах однієї досліджуваної групи. Примітка 2. Н; р – критерій Краскела-Уоліса та рівень його достовірності. Примітка 3. * – статистично достовірні результати.					

Схожі зміни відмічалися у носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640), зокрема, рівень HbA_{1c}, інсуліну та НОМА індексу у хворих ЦД2 та ожиріння, а також на поєднаний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ був вірогідно вищий стосовно контролю (рис. 4.1).

Варто відмітити, що у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ показники інсуліну та НОМА індексу були вірогідно вищі таких даних у хворих на ЦД2 на 28,1 % та 42,8 % відповідно (див. табл. 4.10).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну у впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія.

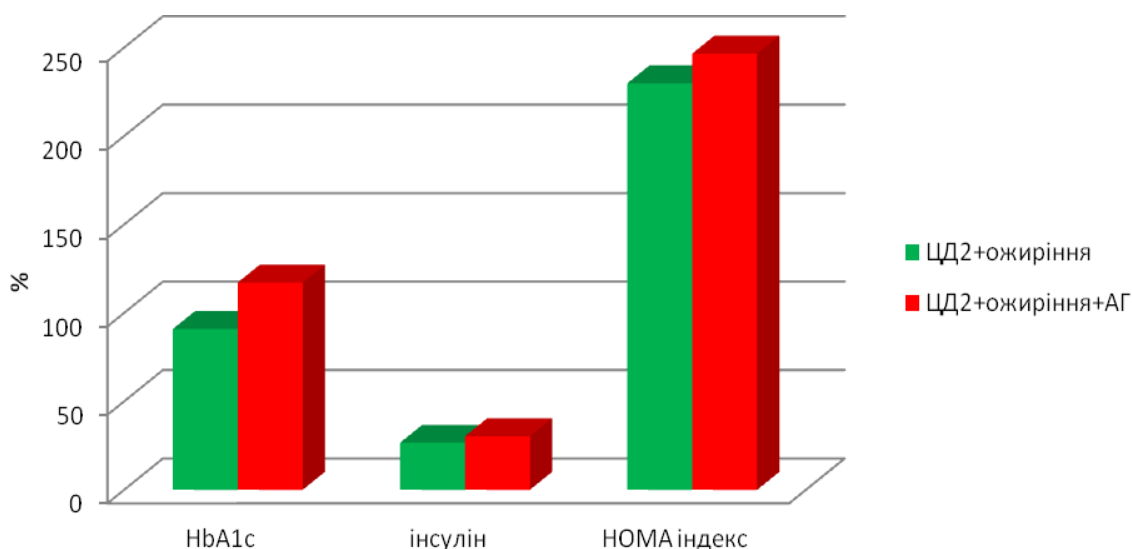


Рисунок 4.1 – Співставлення показників вуглеводного обміну у носіїв А алелі гену IRS1 (rs2943640) у хворих на ЦД2 з коморбідністю

4.3 Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу залежно від поліморфізму гена IRS1 (rs2943640)

Аналіз показників ліпідного спектру пацієнтів з ЦД2 у поєднанні з ожирінням та АГ, які були включені у проспективний етап дослідження, показав вірогідно вищі значення досліджуваних показників (окрім ХС ЛПВЩ, який був нижчий) у хворих на ЦД2 з ожирінням, а також у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, стосовно контролю (табл. 4.11). При цьому дані ліпідограми у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ вірогідно відрізнялися від таких у хворих на ЦД2, зокрема, достовірно вищими була концентрація ЗХС (на 30,9 %), ХС ЛПНЩ (на 41,5 %), ТГ (на 134,6 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 51,7 %) та РХС (на 136,2 %), а також нижчою концентрація ХС ЛПВЩ (на 31,0 %). Варто також відмітити, що у хворих з ЦД2 та ожирінням вірогідно нижчою була концентрація ХС ЛПВЩ (на 44,8 %) та вищою – ТГ (на 131,7 %), стосовно пацієнтів з ЦД2.

Таблиця 4.11 – Характеристика ліпідного спектру у пацієнтів різних досліджуваних груп

Групи		ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
Пацієнти із ЦД2 (n=9)	1	4,37 (3,96; 4,57)	1,26 (1,18; 1,32)	2,65 (2,37; 2,78)	1,04 (0,96; 1,21)	3,19 (2,88; 3,21)	0,47 (0,44; 0,55)
Пацієнти із ЦД2 з ожирінням (n=7)	2	5,65 (5,10; 5,78)	0,85 (0,77; 0,94)	3,44 (3,18; 3,80)	2,41 (2,28; 2,85)	4,84 (4,21; 4,88)	1,10 (1,04; 1,30)
Пацієнти із ЦД2 з ожирінням та АГ (n=17)	3	5,72 (5,47; 6,12)	0,87 (0,82; 0,95)	3,75 (3,43; 4,13)	2,44 (2,26; 2,84)	4,84 (4,51; 5,36)	1,11 (1,03; 1,29)
Контроль (n=10)	4	3,61 (3,38; 3,82)	2,08 (1,98; 2,14)	1,16 (1,00; 1,37)	0,77 (0,71; 0,84)	1,54 (1,38; 1,72)	0,35 (0,32; 0,38)
Критерій Краскела-Уоліса		H=33,73; p<0,001*	H=33,10; p<0,001*	H=34,51; p<0,001*	H=37,67; p<0,001*	H=38,98; p<0,001*	H=37,61; p=0,006*
p		p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₄ =0,001* p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₂ =0,041* p ₁₋₃ =0,018* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₄ =0,002* p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₂ =0,038* p ₁₋₃ =0,010* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₃ =0,005* p ₂₋₄ =0,001* p ₃₋₄ <0,001*	p ₁₋₂ =0,036* p ₁₋₃ =0,010* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*
Примітка. * – статистично значущі результати.							

Аналіз показників ліпідограми залежно від наявності алелей С/А гену IRS1 (rs2943640) у хворих, включених у дослідження, показав вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вищу ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гену IRS1 (rs2943640) (рис. 4.2).

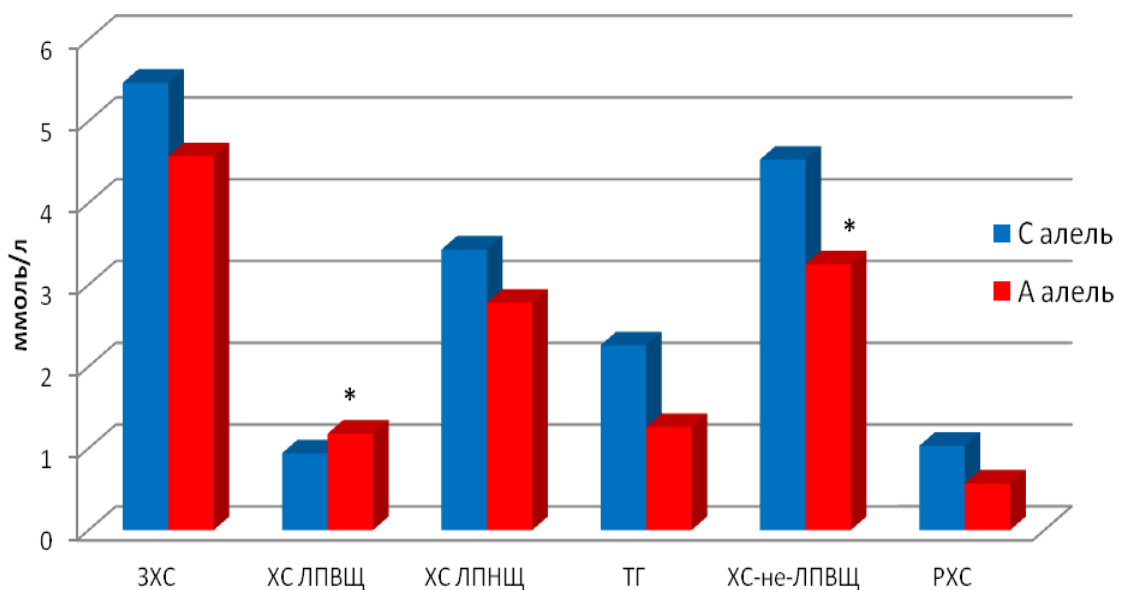


Рисунок 4.2 – Показники ліпідограми залежно від наявності алелей С/А гену IRS1 (rs2943640)

Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного спектру у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю показав вірогідно вищі значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД2 з ожирінням, а також у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв С та А алелів гену IRS1, стосовно контролю (табл. 4.12, 4.13).

Варто також відмітити, що як у носіїв С алелі, так і в носіїв А алелі гену IRS1, встановлено вірогідно вищі значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ стосовно пацієнтів з ЦД2 (рис. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.12 – Аналіз впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного спектру крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

Група		ЗХС, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л
ЦД 2 типу	Алель С (n=6)	4,17 (3,85; 4,58)	1,21 (1,01; 1,34)	2,55 (2,37; 2,80)
	Алель А (n=12)	4,43 (4,10; 4,57)	1,27 (1,21; 1,32)	2,68 (2,36; 2,78)
ЦД 2 типу + Ожиріння	Алель С (n=10)	5,67 (5,49; 5,78)	0,87 (0,84; 0,94)	3,59 (3,43; 3,80)
	Алель А (n=4)	5,38 (5,04; 5,67)	0,81 (0,77; 0,87)	3,31 (3,16; 3,59)
ЦД 2 типу +Ожиріння+ Артеріальна гіпертензія	Алель С (n=21)	5,88 (5,47; 6,12)	0,84 (0,78; 0,88) #	4,06 (3,43; 4,13)
	Алель А (n=13)	5,71 (5,47; 5,72)	0,92 (0,87; 0,96)	3,50 (3,41; 3,86)
Контроль	Алель С (n=10)	3,61 (3,38; 3,82)	2,08 (1,98; 2,14)	1,16 (1,00; 1,37)
	Алель А (n=10)	3,61 (3,38; 3,82)	2,08 (1,98; 2,14)	1,16 (1,00; 1,37)
Н; р для алелі С		Н=32,70; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,007* p ₂₋₄ =0,001* p ₃₋₄ <0,001*	Н=32,08; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,019* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	Н=39,45; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,008* p ₂₋₄ =0,001* p ₃₋₄ <0,001*
Н; р для алелі А		Н=32,92; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₄ =0,008* p ₃₋₄ <0,001*	Н=32,71; p<0,001*; p ₁₋₂ =0,033* p ₁₋₃ =0,044* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	Н=33,63; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₄ =0,007* p ₃₋₄ <0,001*
Примітка 1. # – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності алелей С або А в межах однієї досліджуваної групи. Примітка 2. Н; р – критерій Краскела-Уоліса та рівень його достовірності. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

Таблиця 4.13 – Аналіз впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного спектру у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

Група		ТГ, ммоль/л	ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
ЦД 2 типу	Алель С (n=6)	0,96 (0,86; 1,21)	3,04 (2,81; 3,20)	0,44 (0,39; 0,55)
	Алель А (n=12)	1,08 (0,96; 1,23)	3,20 (2,93; 3,23)	0,49 (0,44; 0,56)
ЦД 2 типу + Ожиріння	Алель С (n=10)	2,54 (2,28; 2,85)	4,84 (4,65; 4,88)	1,15 (1,04; 1,30)
	Алель А (n=4)	2,40 (2,32; 2,80)	4,53 (4,21; 4,86)	1,09 (1,05; 1,27)
ЦД 2 типу +Ожиріння+ Артеріальна гіпертензія	Алель С (n=21)	2,46 (2,26; 3,04)	5,06 (4,53; 5,38)	1,12 (1,03; 1,38)
	Алель А (n=13)	2,42 (2,34; 2,58)	4,79 (4,48; 4,84)	1,10 (1,06; 1,17)
Контроль	Алель С (n=10)	0,77 (0,71; 0,84)	1,54 (1,38; 1,72)	0,35 (0,32; 0,38)
	Алель А (n=10)	0,77 (0,71; 0,84)	1,54 (1,38; 1,72)	0,35 (0,32; 0,38)
Н; р для алелі С		Н=32,27; p<0,001*; p ₁₋₂ =0,048* p ₁₋₃ =0,021* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	Н=33,15; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,009* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	Н=32,22; p<0,001*; p ₁₋₂ =0,044* p ₁₋₃ =0,021* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*
Н; р для алелі А		Н=33,09; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,010* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	Н=33,24; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,006* p ₂₋₄ =0,002* p ₃₋₄ <0,001*	Н=33,00; p<0,001*; p ₁₋₃ =0,009* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*
Примітка 1. # – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності алелей С або А в межах однієї досліджуваної групи. Примітка 2. Н; р – критерій Краскела-Уоліса та рівень його достовірності. Примітка 3. * – статистично значущі результати.				

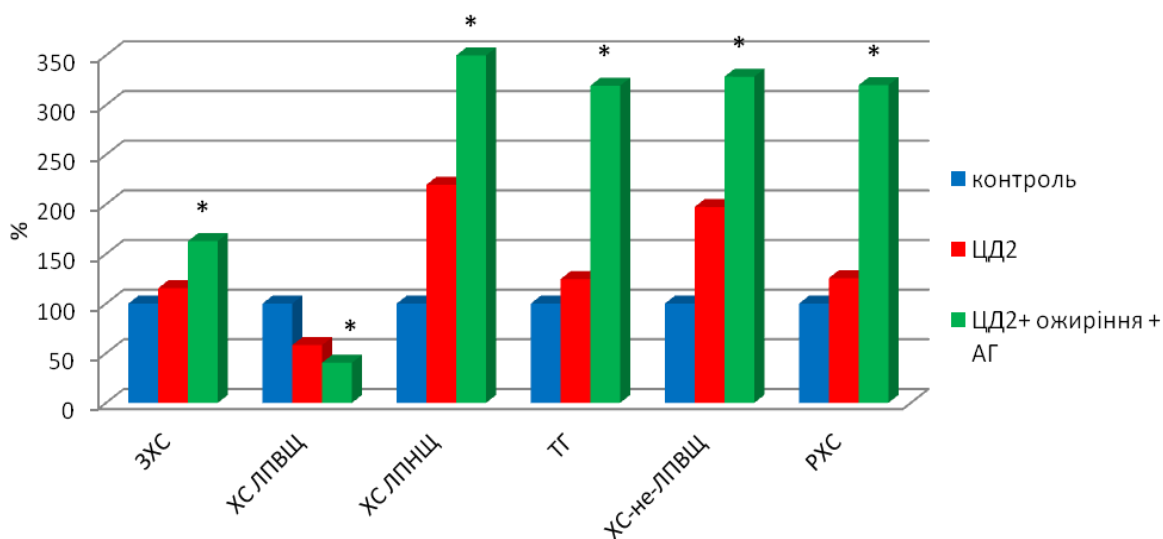


Рисунок 4.3 – Співставлення показників ліпідограми у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю, носіїв С алелі гена IRS1 (rs2943640)

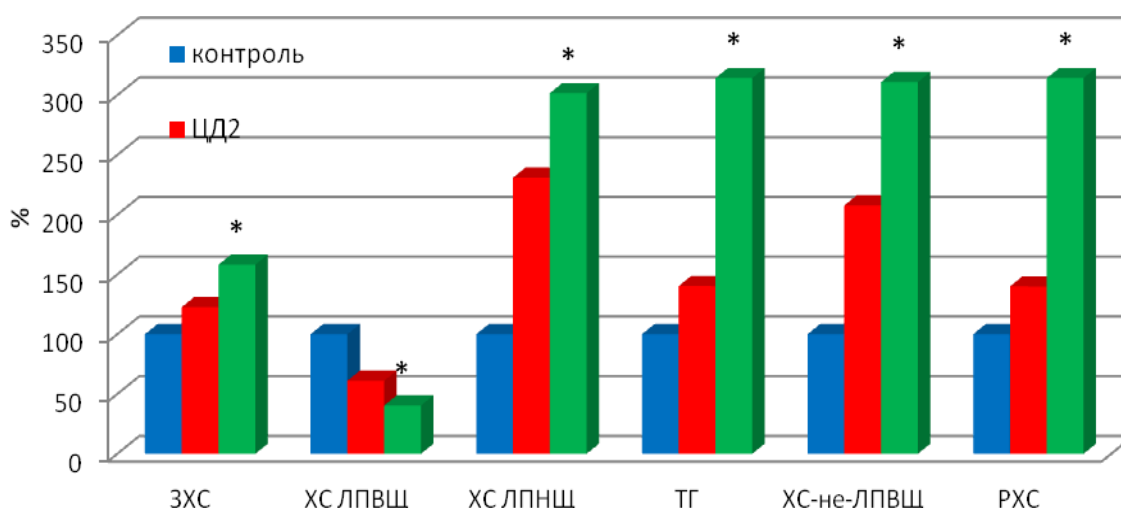


Рисунок 4.4 – Співставлення показників ліпідограми у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю, носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640)

Також варто відмітити, що у носіїв С алелі гена IRS1 встановлено вірогідно вищу концентрацію ТГ (на 164,6 %) та РХС (на 161,4 %) у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2. У той же час, у носіїв А алелі гена IRS1 концентрація ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД2 та ожиріння була достовірно менша на 36,2 % стосовно даних у хворих на ЦД2 (див. табл. 4.12, 4.13).

Дослідження впливу генотипів поліморфного гена IRS1 на показники ліпідного спектру у пацієнтів, включених у дослідження, показало вірогідну відмінність досліджуваних показників ліпідограми у носіїв CC, CA та AA генотипів згідно аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Аналіз впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного спектру у пацієнтів, включених у дослідження

Показник	CC (1)	CA (2)	AA (3)	Критерій Краскела-Уолісса	p
Загальний холестерол, ммоль/л	5,88 (5,49; 6,12)	3,96 (3,64; 5,17)	5,46 (4,48; 5,72)	H=17,70; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,01*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,84 (0,78; 0,94)	1,24 (0,95; 2,05)	1,06 (0,88; 1,27)	H=13,22; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₂ <0,05* p ₁₋₂ <0,01*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,81 (3,44; 4,13)	2,44 (1,28; 3,19)	3,23 (2,70; 3,86)	H=16,74; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₂ <0,001* p ₁₋₂ <0,01*
ТГ, ммоль/л	2,67 (2,26; 3,04)	0,96 (0,83; 2,34)	2,16 (1,12; 2,58)	H=13,96; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₂ <0,001* p ₁₋₂ <0,01*
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,06 (4,65; 5,38)	2,88 (1,59; 4,30)	4,40 (3,21; 4,84)	H=18,34; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₂ <0,001* p ₁₋₂ <0,01*
РХС, ммоль/л	1,21 (1,03; 1,38)	0,44 (0,38; 1,06)	0,98 (0,51; 1,17)	H=13,85; p<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₂ <0,01*
Примітка. * – статистично значущі результати.					

При цьому встановлено, що показники ліпідного профілю у носіїв CA генотипу вірогідно різнилися даних у носіїв AA та CC генотипів гена IRS1 (rs2943640) (рис. 4.5).

У носіїв СС генотипу найвищими були концентрація загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими рівень ХС ЛПВЩ, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640), рис. 4.5.

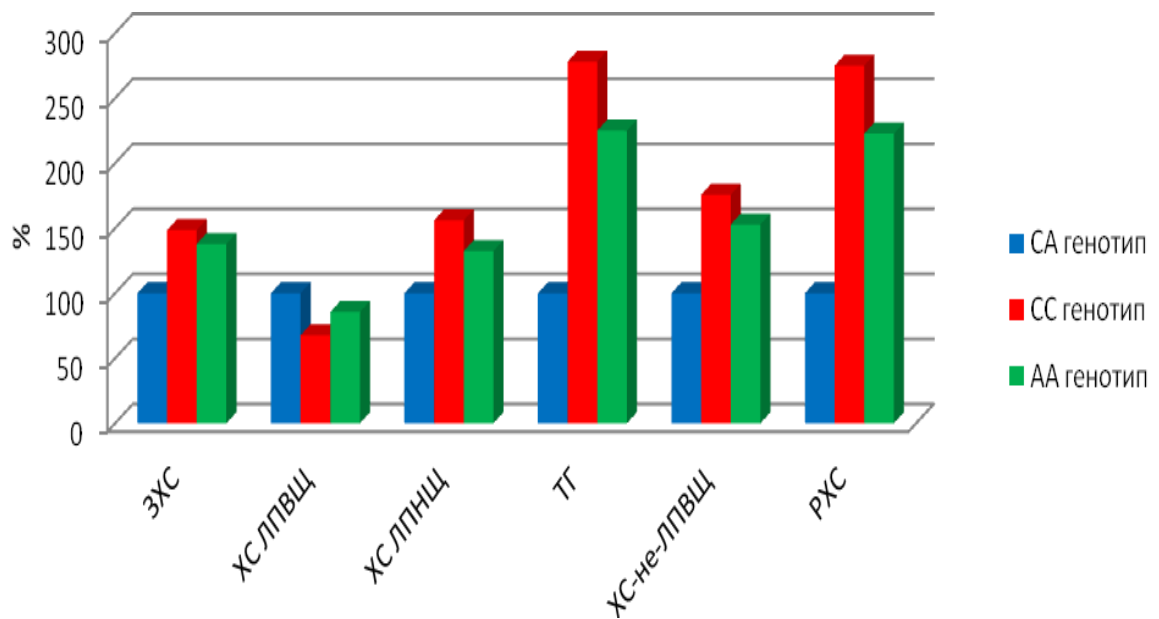


Рисунок 4.5 – Співставлення показників ліпідограми у пацієнтів, включених у дослідження, залежно від генотипу гена IRS1 (rs2943640)

У таблиці 4.15 представлені показники ліпідограми хворих на ЦД2 з коморбідними ожирінням та артеріальною гіпертензією з врахуванням генотипів гена IRS1 (rs2943640). Встановлено, що у хворих на коморбідний перебіг ЦД2 та ожиріння, носіїв СА генотипу, стосовно контролю вірогідно вищими були концентрація ЗХС (на 49,0 %), ХС ЛПНЩ (на 185,3 %), ТГ (на 211,7 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 194,2 %) та РХС (на 211,4 %), вірогідно нижчою – концентрація ХС ЛПВЩ (на 61,1 %). Така ж тенденція та вірогідно значима різниця спостерігалася у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ (рис. 4.6).

Таблиця 4.15 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного спектру у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю

Група		ЗХС, ммоль/ л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
1	2	3	4	5	6	7	8
ЦД 2 типу (1)	СС (n=0)	–	–	–	–	–	–
	СА (n=6)	4,17 (3,85; 4,58)	1,21 (1,01; 1,34)	2,55 (2,37; 2,80)	0,96 (0,86; 1,21)	3,04 (2,81; 3,20)	0,44 (0,39; 0,55)
	АА (n=3)	4,48* ³ (4,24; 4,57)	1,27* ³ (1,26; 1,32)	2,70* ³ (2,35; 2,78)	1,12* ³ (1,04; 1,38)	3,21* ³ (2,98; 3,25)	0,51* ³ (0,47; 0,63)
p		0,606	0,439	1,000	0,197	0,302	0,197
ЦД 2 типу + Ожиріння (2)	СС (n=3)	5,78 (5,49; 6,05)	0,94 (0,84; 0,94)	3,80 (3,44; 3,81)	2,67 (2,28; 2,85)	4,84 (4,65; 5,11)	1,21 (1,04; 1,30)
	СА (n=4)	5,38* ⁴ (5,04; 5,67)	0,81* ⁴ (0,77; 0,87)	3,31* ⁴ (3,16; 3,59)	2,40* ⁴ (2,32; 2,80)	4,53* ⁴ (4,21; 4,86)	1,09* ⁴ (1,05; 1,27)
	АА (n=0)	–	–	–	–	–	–
p		0,157	0,157	0,077	0,724	0,480	0,724
ЦД 2 типу + Ожиріння+ Артеріальна гіпертензія (3)	СС (n=8)	5,92 (5,63; 6,20)	0,81 (0,77; 0,87)	4,09 (3,59; 4,13)	2,68 (2,22; 3,05)	5,13 (4,80; 5,45)	1,22 (1,01; 1,39)
	СА (n=5)	5,48* ⁴ (5,47; 5,56)	0,95* ⁴ (0,87; 0,96)	3,47* ⁴ (3,41; 3,58)	2,42* ⁴ (2,34; 2,44)	4,51* ⁴ (4,48; 4,53)	1,10* ⁴ (1,06; 1,11)
	АА (n=4)	5,71 (5,59; 6,15)	0,90 (0,85; 0,99)	3,68 (3,36; 4,28)	2,46 (2,25; 2,71)	4,81 (4,60; 5,30)	1,12 (1,02; 1,23)
p		0,436	0,071	0,551	0,500	0,196	0,500

Продовження таблиці 4.15

1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль (4)	СС (n=0)	–	–	–	–	–	–
	СА (n=10)	3,61 (3,38; 3,82)	2,08 (1,98; 2,14)	1,16 (1,00; 1,37)	0,77 (0,71; 0,84)	1,54 (1,38; 1,72)	0,35 (0,32; 0,38)
	АА (n=0)	–	–	–	–	–	–
р							
Примітка 1. р – рівень достовірності при порівнянні груп СС, СА, АА в межах однієї досліджуваної групи.							
Примітка 2. * – статистично значущі результати.							
Примітка 3. ^{1, 2, 3, 4} – рівень достовірності $p < 0,05$ при порівнянні груп СС, СА, АА між різними досліджуваними групами (1-4).							

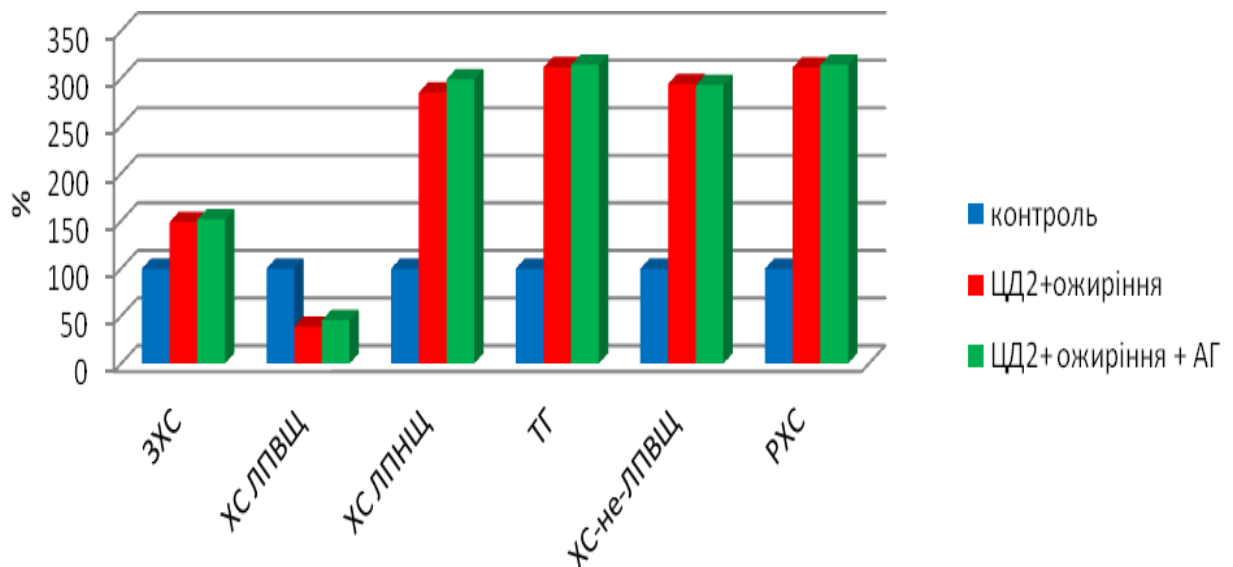


Рисунок 4.6 – Співставлення показників ліпідограми у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідністю, носіїв СА генотипу

У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв АА генотипу, стосовно пацієнтів з ЦД2 вірогідно вищими були концентрація ЗХС (на 27,5 %), ХС ЛПНЩ (на 36,3 %), ТГ (на 119,6 %), ХС-не-ЛПВЩ (на

49,8 %) та РХС (на 119,6 %), вірогідно нижчою – концентрація ХС ЛПВЩ (на 29,1 %) (див. табл. 4.15).

На основі результатів, наведених у розділі 4, можна зробити такі висновки:

1. Аналіз поширеності генотипів гену IRS1 (rs2943640) свідчить, що серед хворих: на ЦД2 переважають носії СА генотипу; на ЦД2 та ожиріння – в однаковій мірі носії СА та СС генотипів; на ЦД2, ожиріння та артеріальну гіпертензію – носії СС генотипу. Наявність алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

2. У хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія.

3. Аналіз показників ліпідограми залежно від наявності алелей С/А гена IRS1 (rs2943640) у хворих, включених у дослідження, показав вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вищу ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640)

4. Як у носіїв С алелі, так і в носіїв А алелі гена IRS1, встановлено вірогідно вищі значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ стосовно пацієнтів з ЦД2

5. У носіїв С алелі гена IRS1 встановлено вірогідно вищу концентрацію ТГ (на 164,6 %) та РХС (на 161,4 %) у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2. При цьому у носіїв СС генотипу найвищими були концентрація загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими рівень ХС ЛПВЩ, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640)

6. У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв АА генотипу, стосовно пацієнтів з ЦД2 вірогідно вищими були концентрація ЗХС (на 27,5 %), ХС ЛПНЩ (на 36,3 %), ТГ (на 119,6 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 49,8 %) та РХС (на 119,6 %), вірогідно нижчою – концентрація ХС ЛПВЩ (на 29,1 %).

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [278].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет (ЦД) є багатофакторним гетерогенним захворюванням [15, 16], що є найпоширенішим хронічним ендокринним розладом, яким страждають приблизно 5-10 % дорослих людей у всьому світі [17, 18]. Прогнози, які базуються на багатьох дослідженнях, вказують на зростання захворюваності на ЦД, особливо в країнах, що розвиваються. Прогнозується, що між 2010 і 2030 роками в розвинених країнах і країнах, що розвиваються, кількість дорослих хворих на ЦД зросте на 20 % і 69 % відповідно [19]. Поширеність ЦД серед осіб у віці 20–79 років може зрости до 7,7 %, що становитиме 439 мільйонів до 2030 року [20].

Наявність інших супутніх або хронічних захворювань різко впливає на перебіг та результати лікування ЦД2, а також пов'язані з цим витрати на охорону здоров'я [3]. Хоча характерною ознакою ЦД2 є інсулінорезистентність (ІР), вона пов'язана з іншими метаболічними порушеннями, такими як дисліпідемія та ожиріння [1]. У той же час до 75 % дорослих із ЦД2 мають супутню артеріальну гіпертензію [4], яка є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів із ЦД2 [5]. Коморбідність ЦД2 та АГ зростає в усьому світі [6]. АГ з ЦД2 збільшує ризик смертності в 7,2 рази в країнах, що розвиваються [7], а також сприяє розвитку і прогресуванню мікросудинних (ретинопатія, нефропатія та нейропатія) і макросудинних (атеросклеротичних) ускладнень ЦД2 через структурні зміни мікроциркуляції внаслідок оксидативного стресу, запалення або ендотеліальної дисфункції [8].

Існує багато досліджень щодо ролі генетичних та екологічних факторів у патогенезі ЦД2, в тому числі ожиріння, гіподинамія та висококалорійна дієта [9, 10]. Загальний генетичний фон інсулінорезистентності та гіпертонії додатково підтверджується виявленням специфічних генетичних аномалій у

людей із комбінацією інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та АГ [11]. Ряд великомасштабних геномних та клінічних досліджень довели генетичну схильність до ЦД2 [12, 13], проте більшість генетичних факторів, що зумовлюють розвиток ЦД2 та асоціюються з іншими коморбідними станами, залишаються не визначеними [14, 15]. Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим рецептором, який бере участь у передачі сигналів інсуліну. Наукові дослідження пов'язують поліморфізм гена IRS1 з інсулінорезистентністю та ЦД2 у різних популяціях [16, 17]. Проте, залишаються дискусійними і недостатньо вивченими особливості метаболізму вуглеводів і ліпідів у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, надмірної маси тіла/ожиріння та АГ залежно від поліморфізму гена IRS1.

Тому, метою нашого дослідження було встановити патогенетичні особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією шляхом дослідження взаємозв'язку між генетичними та метаболічними факторами.

Проведений аналіз літературних джерел показав перспективність досліджень у напрямку пошуку генетичних передумов коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, оскільки як генетичні, так і екологічні фактори відіграють ключову роль у патогенезі ЦД2, серед них ожиріння є основним фактором ризику – приблизно у 50 % пацієнтів із ожирінням на певному етапі розвинеться ЦД2. Через подібні фактори ризику, такі як ожиріння, дисфункція ендотелію, запалення судин та дисліпідемія, пацієнти з ЦД2 мають більш високий ризик серцево-судинних ускладнень. Хоча АГ та ЦД2 взаємно впливають один на одного, природу цього взаємозв'язку ще належить визначити. Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором у передачі сигналів інсуліну. Поліморфізм G972R гена IRS-1 є також варіантом поліморфізму, який асоціюється з розвитком ЦД2 та ожиріння.

Спільні патогенетичні механізми ЦД2 та ожиріння пов'язані з індукованим запаленням на тлі інсулінорезистентності. Інсулінорезистентність обумовлена генетичними факторами та факторами навколишнього середовища. Артеріальна гіпертензія та ЦД2 мають декілька патофізіологічних механізмів, які пояснюють їхнє співіснування, проте залишається до кінця невиясненим їх взаємозв'язок. Найбільш вивченими механізмами є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, підвищений окиснювальний стрес і субклінічне хронічне запалення, тому завданнями нашого дослідження було встановити особливості вуглеводного й ліпідного спектру у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією з метою визначення внеску коморбідної патології на вуглеводний й ліпідний спектр.

Дослідження було поділене на 2 етапи: ретроспективний аналіз медичних карт хворих (579 карт) та клінічне обстеження пацієнтів (33 хворих). Пацієнти ретроспективного етапу були розподілені на 6 дослідних груп залежно від наявності надмірної маси тіла/ожиріння та АГ. З метою прогнозування макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД2 і визначення ролі субклінічного гіпотиреозу як фактора їх розвитку, було виділено окрему групу пацієнтів з ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом, яка складала 30 пацієнтів.

За віковим аспектом між дослідними групами хворих істотної різниці не було. Ризик коморбідного перебігу ЦД2 та АГ у віці понад 50 років підтверджено дослідженнями ряду вчених [255-257]. Це може бути пов'язано зі змінами судин під час старіння. З віком посилення та потовщення артерій буде спровоковано складною зміною кожного шару кровоносних судин [258]. Потовщення інтими, викликане старінням, порушує цілісність ендотелію та зменшує доступність та ефективність судинорозширювальних засобів, таких як оксид азоту [259]. Зміцнення стінок артерій порушує нормальний кровотік, створюючи сприятливі умови для накопичення кальцію та жирів

відкладень на внутрішній стороні артерій, що збільшує звуження артерій і викликає АГ [260].

При аналізі статевого диморфізму серед пацієнтів, включених у дослідження, встановлено переважання чоловіків у 1, 2, 3 та 4 дослідних групах, тоді як жінки переважають у 5 і 6 дослідних групах. При цьому, серед хворих на ЦД2 з коморбідною АГ виявлено вірогідно вищий відсоток хворих чоловіків з нормальною масою тіла та жінок з ожирінням. При аналізі антропометричних показників пацієнтів різних груп встановлено, що у пацієнтів 6 групи зріст був вірогідно меншим стосовно даних у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та ЦД2 з нормальною масою тіла у поєднанні з АГ. ІМТ був вірогідно вищий у пацієнтів з надмірною масою тіла/ожирінням. Аналіз соціальних факторів показав, що частота коморбідності надмірної маси тіла/ожиріння та АГ не залежало від місця проживання, оскільки число міських і сільських жителів у структурі захворюваності пацієнтів, включених у дослідження, статистично значимо не відрізнялося.

Надмірна маса тіла є найсильнішим фактором ризику розвитку ЦД2 в осіб обох статей [279]. Однак “поріг”, при якому розвивається резистентність до інсуліну, відрізняється залежно від етнічної приналежності, спадковості й статі [280]. Жінки захищені від більш високого ІМТ, оскільки вони накопичують ліпіди в підшкірній жировій клітковині, це завдає меншої шкоди, ніж при накопиченні їх у вісцеральній жировій тканині, що спостерігають у чоловіків [281].

Інсулінорезистентність і ЦД2 асоціюються з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, до 50 % частіше у жінок, ніж у чоловіків [282]. Імовірно, ЦД2 нівелює захисний ефект естрогену [283]. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань зростає щонайменше в 3–6 разів у жінок із ЦД2, тоді як у чоловіків із цукровим діабетом – у 2–4 рази [284].

Серед ускладнень ЦД2 у хворих всіх дослідних груп переважала полінейропатія. З іншого боку, ангіопатія сітківки вірогідно частіше діагностувалася у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла, стосовно даних 3 і 4 дослідних груп. Також частота ангіопатій сітківки була вірогідно вищою у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла, стосовно даних 3 і 5 дослідних груп. Непроліферативна ретинопатія найчастіше виявлялася у пацієнтів 4, 5 і 6 дослідних груп. Частота полінейропатій, як і енцефалопатій, були вірогідно вищі у хворих 5 групи, стосовно даних 2 групи та у пацієнтів 6 дослідної групи у порівнянні з даними 3 групи. Поширеність мікро- та макроангіопатій була вірогідно вища у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла та АГ стосовно хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла. Діабетична нефропатія у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла діагностувалася значно рідше стосовно даних у 3 та 5 дослідних групах. Відомо, що артеріальна гіпертензія із цукровим діабетом 2 типу збільшує ризик смертності в 7,2 раза в країнах, що розвиваються [7], а також сприяє розвитку і прогресуванню мікросудинних (ретинопатія, нефропатія та нейропатія) і макросудинних (атеросклеротичних) ускладнень ЦД2 через структурні зміни мікроциркуляції внаслідок оксидативного стресу, запалення або ендотеліальної дисфункції [8]. Ушкодження органів, викликане АГ, проявляється підвищенням екскреції альбуміну (протеїнуриєю), гіпертрофією лівого шлуночка та наявністю змін на ЕКГ [285, 286].

Ризик розвитку кардіоваскулярних подій зростає щороку, що зумовлено наявністю цілою низки факторів та супутніх станів, які збільшують ризик серцево-судинних захворювань. Одними із таких коморбідностей є цукровий діабет 2 типу та порушення функції щитоподібної залози, зокрема гіпотиреоз.

Слід підкреслити той факт, що гіпотиреоз є причинною вторинної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, збільшення

маси тіла, ізольованої діастолічної дисфункції, що у свою чергу може призводити до негативних серцево-судинних наслідків [261].

Аналіз значень ліпідного профілю залежно від ураження макросудин показав, що ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом були значно вищими порівняно з пацієнтами лише з ЦД2. Ці маркери можна використовувати для прогнозування ризику макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом.

Крім того, ми знайшли наступні оптимальні граничні точки ROC кривої для значень ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом: ТГ > 1,65 ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ > 3,74 ммоль /л і РХС > 0,74 ммоль/л. Ці результати підтверджують попередні дослідження. У пацієнтів з цукровим діабетом рівень тиреоїдних гормонів є фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), незалежним від рівня ХС-ЛПВЩ, і ризик зберігається, навіть якщо вживаються заходи контролю глікемії [287, 288]. Іншим маркером загального атерогенного навантаження ліпопротеїнів та відносного ризику ССЗ є ХС-не-ЛПВЩ, оскільки цей компонент охоплює весь холестерол, присутній в атерогенних ліпопротеїнових частинках. Вважається, що за наявності дуже високих рівнів ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, краще представляють ризик ССЗ у порівнянні з ХС ЛПНЩ [289, 290]. Іншим компонентом аномалій ліпідної панелі є РХС, який визначається як вміст холестеролу в триацилгліцерилах, багатих на ліпопротеїни. У стані натще він містить ліпопротеїни дуже низької та середньої щільності, а після їди, окрім цих двох ліпопротеїдів, ще залишки хіломікронів [291]. Varbo A. та співавт. підрахували, що збільшення РХС не натще асоціюється з розвитком ішемічної хвороби серця [292]. Механізм, що лежить в основі причинно-наслідкового впливу підвищеного РХС не натще, на ризик ССЗ можна пояснити залишками (багатих на тригліцериди ліпопротеїнів), які

потрапляють в інтиму артерій стінки і блокуючи її. Подібно до випадків, коли ЛПНЩ захоплюється в інтимі, що призводить до атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [293].

Вплив субклінічного гіпотиреозу на гіперліпідемію та серцево-судинні наслідки менш зрозумілий [294]. Villar H.C. та ін. вважають, що лікування субклінічного гіпотиреозу не впливає на зниження ЗХС, але вказує на тенденцію до зниження рівнів ХС ЛПНЩ [295]. Крім того, замісна терапія левотироксином субклінічного гіпотиреозу не призвела до покращення виживаності або зниження серцево-судинної захворюваності. У ряді досліджень пацієнти з субклінічним гіпотиреозом мали значно підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ в сироватці крові [296]; це було підтверджено мета-аналізом у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом відносно еутиреоїдних осіб [297]. Аналогічно, у корейському дослідженні, в якому порівнювали пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом з проміжним і високим ризиком ССЗ з еутиреоїдними пацієнтами, було показано, що перші мають більшу частоту виникнення атеросклеротичних бляшок [298], тоді як безсимптомні каротидні бляшки у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом виявляли більш високу запальну активність порівняно з еутиреоїдними особами [299].

Ми проаналізували частоту призначення моно- та комбінованої цукрознижувальної терапії при цукровому діабеті 2 типу у поєднанні з надмірною МТ/Ож й АГ та оцінили роль коморбідності у виборі корегуючої терапії та її ефективності.

Натепер препаратом першої лінії в лікуванні ЦД2 в Україні, який застосовується найчастіше згідно з рекомендаціями Американської та Європейської асоціацій діабетологів (American Diabetes Association та European Association for the Study of Diabetes) є метформін [262-264] Згідно аналізу медичних карт метформін пацієнти приймали в дозі, яка забезпечує

ефективність та максимальну переносимість препарату, та яка становила 1500-2000 мг/добу.

Комбінована терапія, яку приймала частина хворих, включала метформін та похідні сульфонілсечовини в ефективних терапевтичних дозах. Лікарським засобом серед препаратів сульфонілсечовини, що найчастіше застосовували при лікуванні ЦД2 через його цінову політику, був гліклазид [265]. При оцінці ефективності терапії враховували цільове значення HbA_{1c} менше 7 % згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо контролю глікемії [266].

У тих пацієнтів, у яких була діагностована важка форма ЦД2 з вираженими хронічними ускладненнями захворювання, а також ті, в кого компенсації глікемії не вдавалося досягнути таблетованими цукрознижуючими препаратами, застосовували комбіноване лікування з додаванням до метформіну базального інсуліну або інтенсивну схему інсулінотерапії.

Переважаючій кількості хворих з нормальною масою тіла призначали пероральні таблетовані засоби та інсулінотерапію, тоді як надмірна маса тіла/ожиріння були критерієм для вибору моно- чи комбінованої цукрознижуючої терапії незалежно від наявності/відсутності АГ, тобто ІМТ був одним з визначальних чинників вибору лікувальної тактики при цукровому діабеті 2 типу.

Використання різних схем цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, поєднаним з надмірною масою тіла/ожирінням та АГ не дозволило досягнути цільових рівнів глюкози і HbA_{1c}.

Сучасними методами лікування ЦД2 є пероральні інсулінові препарати, похідні сульфонілсечовини, репаглінід, натеглінід, бігуаніди, тiazолідиндіони, інгібітори альфа-глюкозидази, прамлінтид та ексенатид [300]. Препаратом першого вибору для лікування ЦД2 є метформін [301], який пригнічує вироблення глюкози печінкою та покращує чутливість до

інсуліну, що ґрунтується на його чітко визначеній ефективності, профілі безпеки, низької вартості та потенціалу для зниження ризику серцево-судинних подій [302]. Зниження інсулінорезистентності досягає посилення кіназної активності та процесів фосфорилування інсулінових рецепторів. При цьому посилюється такі ефекти інсуліну як трансляція та синтез ключових ензимів, відповідних для транслокації власних транспортерів глюкози на плазматичну мембрану. Все це зумовлює збільшення поглинання глюкози гепатоцитами, міоцитами і адипоцитами [303].

Інсулін також може використовуватися як гіпоглікемічний засіб для пацієнтів із ЦД2. Якщо початковий рівень глікованого гемоглобіну перевищує 9 %, пацієнтам із ЦД2 рекомендована інсулінотерапія [304]. Шестакова М.В. та ін. припускають, що інсулінотерапія рекомендована пацієнтам з ЦД2, коли зміна образу життя та терапія пероральними цукрознижуючими препаратами не дозволяють досягти ефективного контролю глікемії, що є важливим своєчасним початком інсулінотерапії з підбором ефективних доз, а також своєчасне лікування інтенсифікації інсулотерапії [305].

Дослідження показників вуглеводного і ліпідного обмінів показало наступні результати. У хворих на ЦД2 найвираженіші зміни вуглеводного обміну відмічаються при поєднаному перебігу з надмірною масою тіла та АГ, що характеризується вірогідно нижчою концентрацією глюкози стосовно хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та АГ, а також вірогідно вищими значеннями інсуліну та НОМА індексу проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p < 0,05$).

Гіперінсулінемія впливає на АГ через її вплив на симпатичну нервову систему та вплив натрію. Інсулін має ефект активації eNOS, завдяки чому він забезпечує судинорозширювальну дію, посилюючи продукцію NO [194]. Повідомлялося, що інсулін сприяє посиленню ниркового кровотоку, де судинорозширювальна реакція аферентних артеріол перевищує таку

еферентних артеріол, що, отже, призводить до підвищення фільтраційної фракції (ФФ) [195, 196]. Вважається, що збільшення ФФ обернено корелює з резистентністю до інсуліну і в кінцевому підсумку може призвести до клубочкової гіпертензії та клубочкової гіперфільтрації [196]. Відомо, що інсулін впливає на гемодинамічний стан нирок, і дослідження останніх років продемонстрували NOS-опосередкований вплив інсуліну на гемодинаміку нирок [197].

Згідно з результатами наших досліджень, на вуглеводний обмін при цукровому діабеті 2 типу артеріальна гіпертензія, що підтверджується вірогідно вищими значеннями інсуліну (на 17,3 %) та НОМА індексу (на 14,1 %) у хворих з АГ, стосовно пацієнтів без АГ, а також індекс маси тіла (рівень інсуліну і НОМА індексу при ожирінні вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 20,6 % та 15,5 %).

Інсулінорезистентність виявляється за кілька років до початку ЦД2. Вона пов'язана з ожирінням, особливо центральним ожирінням, але може бути присутня у худорлявих людей з гіпертонією [109]. Вісцеральні адипоцити більш сприйнятливі до клітинної загибелі, оскільки вони починають збільшуватися, а їх стромальна судинна фракція стає інфільтрованою макрофагами [306]. Ці макрофаги навколо мертвих адипоцитів утворюють «короноподібні структури», які пов'язані з експресією цитокінів (включаючи фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6) та індукцибельної NOS, що збігається з початком інсулінорезистентності та забезпечує патофізіологічний зв'язок між метаболічними та судинними захворюваннями [307].

В останні кілька років було показано, що механізми запалення регулюють ініціацію, підтримку та розвиток ССЗ. Асоціації між ССЗ та ожирінням частково опосередковуються секреторною регуляцією жирової тканини. Жирова тканина виділяє біоактивні пептиди (адипокіни), які через аутокринну, паракринну та ендокринну функції впливають локально і

дистально на системи органів [308]. Підвищене вироблення адипокінів у пацієнтів з ожирінням впливає на численні функції організму, багато з яких пов'язані з ССЗ, такими як: чутливість до інсуліну, імунітет, ангіогенез, гемостаз, ліпідний спектр та кров'яний тиск. Адипоцити, як Т-лімфоцити і макрофаги, виробляють цитокіни і беруть участь у запальних сигнальних каскадах, що стимулюють активацію комплементу [309, 310]. Дисбаланс цитокінів є добре встановленим механізмом, що сприяє підвищенню ризику судинних ускладнень. Результати Vilovol показали, що у хворих на АГ з ЦД2 сигналізація жирової тканини була дисфункціональною. Крім того, зміни сигналізації вуглеводного обміну продемонстрували, що метаболічні та гормональні сигнали були порушені у пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД2 та АГ. Дані свідчать про тісний патогенетичний зв'язок між появою метаболічних порушень та експресією адипокінів [308].

У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії зміни у ліпідограмі характеризувалися вірогідно вищими значенням загального холестеролу (на 18,3 %), триацилгліцеролів (на 93,1 %) та залишкового холестеролу (на 76,9 %) стосовно даних з цукровим діабетом 2 типу.

Аналіз показників ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії показав вказує на вірогідно вищу концентрацію загального холестеролу та триацилгліцеролів у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією, стосовно даних без артеріальної гіпертензії ($p=0,04$).

Аналіз показників ліпідного спектру у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла показав, що у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням дані ліпідограми вірогідно вищі стосовно хворих з нормальною масою тіла, зокрема, концентрація загального холестеролу (на 15,0 % та 11,8 %), триацилгліцеролів (на 43,3 % та 67,2 %),

не-ХС-ЛПВЩ (на 17,7 % та 15,0 %) та залишкового холестеролу (на 35,6 % та 52,9 %) відповідно.

Порушення ліпідів частіше зустрічаються при ЦД2 і посилюються при поганому контролі глікемії. Класична дисліпідемія при ЦД2 називається, так званою, атерогенною дисліпідемією. Це сукупність аномалій ліпідів, які включають підвищення рівня у сироватці крові ТГ, ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ, також відоме як «ліпідна триада» [311].

Згідно наукових даних, гіперхолестеролемія, гіпертриацилгліцеролемія, підвищення не ХС-ЛПВЩ, як правило, вважаються сильними факторами ризику серцево-судинних захворювань і смертності [312, 313]. Передчасний атеросклероз виникає через високий рівень холестеролу, навіть за відсутності інших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Опитування населення показало, що рівень холестеролу в плазмі є передвісником ІХС [314]. У Фремінгемському дослідженні у осіб молодше 50 років рівень холестеролу був безпосередньо пов'язаний із серцево-судинною смертністю. Дослідження підкреслює глибокий вплив аномалій ліпопротеїнів на серцево-судинну захворюваність у діабетиків у порівнянні з недіабетиками [315].

Загалом наукові дані свідчать про існування загального генетичного шляху розвитку есенціальної гіпертензії та інсулінорезистентності, концепція, яка також підтверджується виявленням зміненого метаболізму глюкози у нормотензивних нащадків гіпертоніків [316]. Загальний генетичний фон інсулінорезистентності та гіпертонії додатково підтверджується виявленням специфічних генетичних аномалій у людей із комбінацією інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та гіпертонії [317].

Аналіз відношення шансів для генотипів гену IRS1 (rs2943640) у хворих на ЦД2, ЦД2 та ожиріння показав на відсутність статистично значимого взаємозв'язку між фактором (наявність алелей С чи А) та

виникненням захворювання ($p > 0.05$). У той же час встановлено вірогідний вплив генотипу C/A гена IRS1 на розвиток ЦД2, поєднаного з ожирінням та АГ ($p < 0,05$).

Підтвердженням цього є вірогідна відмінність у домінантній моделі успадкування IRS1 гену тільки у з групі при поєднанні ЦД2 з ожирінням та АГ порівняно з групою контролю (коефіцієнт достовірності для хі-квадрата $p < 0,001$). Таким чином, наявність алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідності ЦД2, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

Інсулін відіграє фундаментальну роль у контролі рівня цукру в крові, стимулюючи транспортування глюкози через адипоцити та волокна скелетних м'язів після активації IRS [193]. Дослідження механізму контролю цукру в крові за останні три десятиліття показали, що інсулін стимулює транслокацію транспортерів глюкози з компартментів внутрішньоклітинної мембрани до плазматичної мембрани, збільшуючи швидкість поглинання цукру. Хоча в адипоцитах і скелетних волокнах експресується більше одного транспортера глюкози (GLUT), опубліковані дослідження показують, що GLUT4 є основним транспортером, відповідальним за поглинання глюкози в цих тканинах [318]. Інсулін зв'язує та активує тирозинкіназу рецептора інсуліну (IR), що завершується фосфорилуванням IRS1, IRS2, IRS3 та IRS4, які через зв'язування з кількома сигнальними партнерами, включаючи фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K), активують каскад Akt/білок кіназу В і протеїнкіназу С-z, відіграють важливу роль у функції інсуліну [11]. Підтипи IRS демонструють специфічний для тканин розподіл і різні сигнальні шляхи, при цьому IRS1 опосередковує вплив інсуліну на поглинання глюкози в адипоцитах і скелетних м'язах.

Взаємодія між інсулінорезистентністю та гіпертонією можна розглядати або як вплив двох незалежних процесів, або як відображення причинно-наслідкового зв'язку (інсулінорезистентність як причина

гіпертонії). У безпричинній асоціації як інсулінорезистентність, так і гіпертонія можуть бути двома незалежними наслідками одного і того ж клітинного порушення, тобто збільшення внутрішньоклітинного вільного кальцію, що може призвести як до вазоконстрикції, так і до порушення дії інсуліну [319]. Крім того, можна вважати резистентність до інсуліну як молекулярний маркер множинних метаболічних аномалій, які часто асоціюються з гіпертонією. З іншого боку, гіперінсулінемія може розглядатися як основна у виникненні АГ через декілька механізмів: збільшення реабсорбції натрію в ниркових каналцях, активація симпатичної нервової системи та зміна судинного опору за рахунок збільшення концентрації кальцію в гладком'язових клітинах [320].

Проте гіперінсулінемія, яка присутня при цукровому діабеті 2 типу, ожирінні або метаболічному синдромі, може призвести до гіпертонії. Хоча опубліковані результати можуть свідчити про те, що сприяюча роль гіперінсулінемії у виникненні гіпертензії переважно спостерігається у зв'язку з інсулінорезистентністю, залишається незрозумілим, чи може вплив інсуліну призвести до гіпертонії за відсутності резистентності до інсуліну. Дослідження за участю худорлявих людей і осіб з ожирінням демонструють, що інсуліноіндукована вазодилатація через передачу сигналів РІЗК порушується в осіб з інсулінорезистентністю [319, 320]. У пацієнтів з ожирінням з інсулінорезистентністю екскреція натрію з сечею була знижена інсуліном, що вказує на здатність інсуліну стимулювати всмоктування солі [184]. Це підтверджує значну роль стимульованої інсуліном реабсорбції солі та порушення вазодилатації в патогенезі АГ при інсулінорезистентності..

Дослідження Nakamura та колег за допомогою активності котранспортера бікарбонату натрію (NBCe1) як маркера для поглинання солі в проксимальних каналцях показали, що інсулін стимулює активність NBCe1 у контрольних щурів через IRS2 [193]. Крім того, вони відмітили, що

стимуляція NBSe1 інсуліном (опосередкована через IRS2) зберігається, тоді як стимуляція поглинання глюкози в адипоцитах (опосередкована через IRS1) пригнічується. Отримані результати Nevko, Marushchak вказують на взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та порушенням ліпідного профілю у хворих на моно T2DM і на поєднаний перебіг T2DM з ожирінням [321].

Результати нашого дослідження показали, що у хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія. Аналіз показників ліпідограми залежно від наявності алелей С/А гена IRS1 (rs2943640) у хворих, включених у дослідження, показав вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вищу ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640). Як у носіїв С алелі, так і в носіїв А алелі гена IRS1, встановлено вірогідно вищі значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ стосовно пацієнтів з ЦД2. У носіїв С алелі гена IRS1 встановлено вірогідно вищу концентрацію ТГ (на 164,6 %) та РХС (на 161,4 %) у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2. При цьому у носіїв СС генотипу найвищими були концентрація загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими рівень ХС ЛПВЩ, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640). У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв АА генотипу, стосовно пацієнтів з ЦД2 вірогідно вищими були концентрація ЗХС (на 27,5 %), ХС ЛПНЩ (на 36,3 %), ТГ (на 119,6 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 49,8 %) та РХС (на 119,6 %), вірогідно нижчою – концентрація ХС ЛПВЩ (на 29,1 %).

Зв'язок між поліморфізмом IRS-1 Gly972Arg і ЦД2 був неоднозначним, особливо в європейських дослідженнях [332, 333]. Однак кілька досліджень

показали, що сприйнятливність до ЦД2 у осіб з поліморфізмом Arg972 IRS1 вища [324, 325]. Крім того, кілька досліджень показали, що різні поліморфні варіанти IRS1 та їх вплив на IP та ЦД2 можуть відрізнятися за етнічною приналежністю [326], ступенем ожиріння [181] та фенотипом захворювання [182]. У великому популяційному дослідженні поліморфізму IRS1 Gly972Arg було показано, що носії алеля R із вперше виявленим або пролікованим ЦД2 не мали більшої поширеності діабету 2 типу. Більше того, варіант R не був пов'язаний з АГ, високим ІМТ, окружністю талії, ХС ЛПВЩ у плазмі та ЗХС [187]. В іншому дослідженні також не встановлено позитивного зв'язку між варіантом IRS1 971/Arg та ІМТ, АГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, проте виявлено значний зв'язок між алелем R та ТГ і концентрацією ЗХС [327]. Дослідження локусу LOC646736 гена IRS1 показало зв'язок з IP, ЦД2, дисліпідемією та ризиком ССЗ. При цьому ІМТ та загальна маса жирової тканини, а також маса вісцеральної та підшкірної жирової тканини не залежали від даного поліморфізму гена IRS1 [328].

Отримані дані свідчать про необхідність великого популяційного дослідження для встановлення ролі IRS1 та його поліморфізму на вуглеводний та ліпідний обмін за умови коморбідного перебігу ЦД2, ожиріння та АГ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального завдання, яке полягало у встановленні основних патогенетичних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та артеріальною гупертензією.

1. У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу (ЦД2), надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії показники загального аналізу крові й сечі не мають діагностичної цінності, тоді як дослідження біохімічних показників вказує на вірогідно вищі рівні сечовини (на 24,4 %) та сечової кислоти (на 93,0 %) стосовно даних у пацієнтів з ЦД2 та нормальною масою тіла.

2. За результатами ROC-аналізу, концентрації триацилгліцеролів $>1,65$ ммоль/л, холестеролу неліпопротеїнів високої щільності $>3,74$ ммоль/л і залишкового холестеролу $> 0,74$ ммоль/л можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом у категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

3. У хворих на ЦД2 найвираженіші зміни вуглеводного обміну відмічаються при поєднаному перебігу з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією, що характеризується вірогідно нижчою концентрацією глюкози стосовно хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та артеріальною гіпертензією, а також вірогідно вищими значеннями інсуліну та НОМА індексу проти даних при ЦД2 та нормальній масі тіла ($p<0,05$).

4. На вуглеводний обмін при цукровому діабеті 2 типу впливає як артеріальна гіпертензія, що підтверджується вірогідно вищими значеннями інсуліну (на 17,3 %) та НОМА індексу (на 14,1 %) у хворих з артеріальною гіпертензією, стосовно пацієнтів без неї, а також індекс маси тіла (рівень

інсуліну і НОМА індексу при ожирінні вищі даних пацієнтів з нормальною масою тіла відповідно на 20,6 % та 15,5 %).

5. У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та артеріальної гіпертензії зміни у ліпідогамі характеризуються вірогідно вищими значенням загального холестеролу (ЗХС) (на 18,3 %), триацилгліцеролів (ТГ) (на 93,1 %) та залишкового холестеролу (РХС) (на 76,9 %) стосовно даних з ЦД2.

6. Як надмірна маса тіла/ожиріння, так і артеріальна гіпертензія впливають на вираженість порушень ліпідного обміну, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на ЦД2 з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень рівня ТГ та холестеролу не ліпопротеїнів високої щільності (ХС-не-ЛПВЩ), у той же час як у більшості пацієнтів із ЦД2 та артеріальною гіпертензією за межі цільових значень виходить лише концентрація ТГ.

7. Аналіз поширеності генотипів гену IRS1 (rs2943640) свідчить, що серед хворих: на ЦД2 переважають носії СА генотипу; на ЦД2 та ожиріння – в однаковій мірі носії СА та СС генотипів; на ЦД2, ожиріння та артеріальну гіпертензію – носії СС генотипу. Наявність алелі С гена IRS1 (rs2943640) як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.

8. У хворих на ЦД2 незалежно від наявності С чи А алеля гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну впливає коморбідність, зокрема, ожиріння та артеріальна гіпертензія.

9. Аналіз показників ліпідогамі залежно від наявності алелей С/А гена IRS1 (rs2943640) у хворих, включених у дослідження, показав вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ (на 20,3 %, $p=0,029$) та вищу ХС-не-ЛПВЩ (на 39,4 %, $p=0,042$) у носіїв С алелі, стосовно носіїв А алелі гена IRS1 (rs2943640)

10. У носіїв С алелі гена IRS1 вірогідно вища концентрація ТГ (на 164,6 %) та РХС (на 161,4 %) у хворих на ЦД2 та ожиріння, стосовно пацієнтів з ЦД2. При цьому у носіїв СС генотипу найвищою виявляється концентрація ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а найнижчими рівень ХС ЛПВЩ, стосовно носіїв СА і АА генотипів гена IRS1 (rs2943640). У хворих на коморбідний перебіг ЦД2, ожиріння та АГ, носіїв АА генотипу, стосовно пацієнтів з ЦД2 вірогідно вища концентрація ЗХС (на 27,5 %), ХС ЛПНЩ (на 36,3 %), ТГ (на 119,6 %), ХС-не-ЛПНЩ (на 49,8 %) та РХС (на 119,6 %), вірогідно нижча – концентрація ХС ЛПВЩ (на 29,1 %).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Diagnostic value of a complete blood count in type 2 diabetes mellitus and comorbidities / U. Hevko, K. Kozak, I. Krynytska, M. Marushchak. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, №. 4. P. 601–607.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas edition 2019. International Diabetes Federation [cited 2020 Aug 21]. URL: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
3. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort / M. Nowakowska, S. S. Zghebi, D. M. Ashcroft et al. *BMC Med*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 145.
4. Long A. N., Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2011. Vol. 13, № 4. P. 244–251.
5. Akalu Y., Belsti Y. Hypertension and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020. Vol. 13. P. 1621–1631.
6. Nouh F., Omar M., Younis M. Prevalence of hypertension among diabetic patients in Benghazi: a study of associated factors. *Asian J. Med. Heal*. 2017. Vol. 6, № 4. P. 1–11.
7. Vargas-Uricoechea H., Caceres-Acosta M. F. Control of Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Open Med. (Wars)*. 2018. Vol. 13. P. 304–323.
8. Determinants of hypertension among patients with type 2 diabetes mellitus on follow-up at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa: A case-control study / K. S. Kotiso, N. Degemu, S. et al. *PLoS One*. 2021 Vol. 23, № 16(8). P. e0256399.

9. Гевко У. П., М. І. Марущак Генетика цукрового діабету 2 типу та його поєднання з ожирінням і хронічним панкреатитом. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 4. С. 103–113.
10. Tinajero M. G., Malik V. S. Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2021. Vol. 50, № 3. P. 337–355.
11. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney International*. 2015. Vol. 87, № 2. P. 497–499.
12. Flannick J., Florez J.C. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. *Nature Reviews Genetics*. 2016. Vol. 17, № 9. P. 535.
13. The genetic architecture of type 2 diabetes / C. Fuchsberger, J. Flannick, T. M. Teslovich et al. *Nature*. 2016. Vol. 536, № 7614. P. 41.
14. Impact of KCNQ1, CDKN2A/2B, CDKAL1, HHEX, MTNR1B, SLC30A8, TCF7L2, and UBE2E2 on risk of developing type 2 diabetes in Thai population / N. Plengvidhya, C. Chanprasert, N.Chongjaroen et al. *BMC Med. Genet*. 2018. Vol. 19, № 1. P. 93.
15. Lipscombe L. L., Hux J. E. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: A population-based study. *Lancet*. 2007. Vol. 369, № 9563. P. 750–756.
16. Thelin A., Holmberg S. Type 2 Diabetes and Lifestyle – A Prospective Population-Based Cohort Study among Rural Men. *Int. J. Diabetes Clin. Res*. 2014. Vol. 1. P. 2–5.
17. Alqurashi K. A., Aljabri K. S., Bokhari S. A. Prevalence of Diabetes mellitus in a Saudi community. *Ann. Saudi Med*. 2011. Vol. 31, № 1. P. 19–23.
18. Diabetes Mellitus in Saudi Arabia / M. M. Al-Nozha, M. A. Al-Maatouq, Y. Y. Al-Mazrou et al. *Saudi Med. J*. 2004. Vol. 25, № 11. P. 1603–1610.

19. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87, № 1. P. 4–14.
20. Al Mansour M. A.. The Prevalence and Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) in a Semi-Urban Saudi Population. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17, № 1. P. 7.
21. Zimmet P., Alberti K. G. M. M., Shaw J. Global and societal-implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001. Vol. 414, № 6865. P. 782–787.
22. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation. Seattle, Washington. 2017. URL: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf
23. Аналіз системи лікування та розрахунків економічних втрат від цукрового діабету в Україні. Київ, 2020. URL: <https://kse.ua/ua/kse-research/analiz-sistemi-likuvannya-ta-rozrahunok-ekonomichnih-vtrat-vid-tsukrovogo-diabetu-v-ukrayini/>
24. Type 2 diabetes in adolescents and young adults / N. Lascar, J. Brown, H. Pattison et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, № 1. P. 69–80.
25. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study / C. Bommer, F. Heesemann, V. Sagalova et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 8587, № 17. P. 1–8.
26. Association of Comorbid and Metabolic Factors with Optimal Control of Type 2 Diabetes Mellitus / S. Roy, A. Sherman, M. J. Monari-Sparks et al. *N. Am. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 8, № 1. P. 31–39.
27. Badran M., Laher I. Type II Diabetes Mellitus in Arabic-Speaking Countries. *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. P. 90287.
28. Pi-Sunyer F. X. How effective are lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Nutr. Rev.* 2007. Vol. 65, № 3. P. 101–110

29. Alqarni S. S. M. A Review of Prevalence of Obesity in Saudi Arabia. *J. Obes. Eat. Disord.* 2016. Vol. 2. P. 2.
30. Relationship between multimorbidity, demographic factors and mortality: findings from the UK Biobank cohort / B. D. Jani, P. Hanlon, B. I. Nicholl et al. *BMC Med.* 2019. Vol. 17, № 1. P. 74.
31. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid. Based Med.* 2010. Vol. 15, № 6. P. 165–166.
32. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services / J. M. Valderas, B. Starfield, B. Sibbald et al. *Ann. Fam. Med.* 2009. Vol. 7, № 4. P. 357–363.
33. Van Weel C., Schellevis F. G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet.* 2006. Vol. 367, № 9510. P. 550–551.
34. Белоусов Ю. В. Коморбідність при захворюваннях травної системи. *Здоровье ребенка.* 2012. № 1 (36). С. 134–136.
35. Australian Bureau of Statistics. National Health Survey: First Result, 2014–15. Canberra, Australia : Australian Bureau of Statistics. 2015. URL: <https://apo.org.au/node/60440>.
36. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes / C. Teljeur, S. M. Smith, G. Paul et al. *Eur. J. Gen. Pract.* 2013. Vol. 19, № 1. P. 17–22.
37. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country / E. Lonso-Morán, J. F. Orueta, J. I. F. Esteban et al. *BMC Public Health.* 2014. Vol. 14. P. 1059.
38. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study / H. Luijckx, T. Schermer, H. Bor et al. *BMC Med.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 128.
39. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization / J. N. Struijs, C. A. Baan, F. G. Schellevis et al. *BMC Health Serv. Res.* 2006. Vol. 6. P. 84.

40. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update / G. Lastra, S. Syed, L. R. Kurukulasuriya et al. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014. Vol. 43, № 1. P. 1031–22.
41. Chatterjee S., Khunti K., Davies M. J. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017. Vol. 389, № 10085. P. 2239–2251.
42. Teng S., Huang P. The effect of type 2 diabetes mellitus and obesity on muscle progenitor cell function. *Stem Cell Res. Ther.* 2019. Vol. 10, № 1. P. 103.
43. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / Emerging Risk Factors Collaboration, N. Sarwar, P. Gao, S. R. K. Seshasai et al. *Lancet.* 2010. Vol. 375, № 9733. P. 2215–2222.
44. Максів Х. Я., Марущак М. І. Патогенез артеріальної гіпертензії: роль окиснювальних процесів. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2020. № 2. С. 81–87.
45. USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014. URL: <http://ghdx.healthdata.org/record/united-states-renal-data-system-annual-data-report-2014>
46. Waeber B., Feihl F., Ruilope L. Diabetes and hypertension. *Blood Press.* 2001. Vol. 10, № 5–6. P. 311–321.
47. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis / M. De Groot, R. Anderson, K. E. Freedland et al. *Psychosom. Med.* 2001. Vol. 63, № 4. P. 619–630.
48. Marushchak M. I., Lisnyanska N. V., Krynytska I. Y. The features of oxidative processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes. *Azerbaijan Medical Journal.* 2019. № 1. P. 102–106.

49. Vondra K., Vrbikova J., Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2005. Vol. 30, № 4. P. 217–236.
50. Мусієнко В. А., Марущак М. І. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2020. № 1. С. 74–82.
51. IRS1 gene variants, dysglycaemic metabolic changes and type-2 diabetes risk / N. Yiannakourisa, J. A. Cooper, S. Shah et al. *Stephensd. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012. Vol. 22, № 12. P. 1024–1030.
52. Marushchak M., Maksiv Kh., Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 114–119.
53. Wondmkun Y. T. Obesity, Insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy.* 2020. Vol. 13. P. 3611–3616.
54. Lin Y. K., Johnston P. C., Arce K. Chronic Pancreatitis and Diabetes Mellitus. *Current Treatment Options in Gastroenterology.* 2015. Vol. 13, № 3. P. 319–331.
55. Forno E. Asthma in adults with diabetes: treat their diabetes with metformin, improve their asthma? *Respirology.* 2016. Vol. 21, № 7. P. 1144–1145.
56. Eleven-year multimorbidity burden among 637 255 people with and without type 2 diabetes: a population-based study using primary care and linked hospitalisation data / S. S. Zghebi, D. T. Steinke, M. K. Rutter, D. M. Ashcroft. *BMJ open.* 2020. Vol. 10, № 7. P. e033866.
57. InterAct Consortium. Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study / C. Langenberg, S. J. Sharp, M. B. Schulze et al. *PLoS Med.* 2012. Vol. 9, № 6. P. e1001230.

58. Waist circumference independently associates with the risk of insulin resistance and type 2 diabetes in Mexican American families / M. Mamtani, H. Kulkarni, T. D. Dyer et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 3. P. e59153.

59. Verma S., Hussain M. E. Obesity and diabetes: an update. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. Vol. 11, № 1. P. 73–79.

60. Bovet P., Chiolerio A., Gedeon J. Health effects of overweight and obesity in 195 countries. *N. Engl. J. Med*. 2017. Vol. 377, № 15. P. 1495–1497.

61. Hurren K. M., Dunham M. W. Understanding the impact of commonly utilized, non-insulin, glucose-lowering drugs on body weight in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin. Pharmacother*. 2018. Vol. 19, № 10. P. 1087–1095.

62. Lau D. C., Teoh H. Impact of current and emerging glucose-lowering drugs on body weight in type 2 diabetes. *Can. J. Diabetes*. 2015. Vol. 39, Suppl. 5. P. S148–154.

63. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis / J. P. Domecq, G. Prutsky, A. Leppin et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015. Vol. 100, № 2. P. 363–370.

64. Relationship between obesity and cardiovascular risk factors: findings from a multi-state screening project in the United States / A. V. Joshi, D. Day, T. J. Lubowski, A. Ambegaonkar. *Curr. Med. Res. Opin*. 2005. Vol. 21, № 11. P. 1755–1761.

65. Guidelines Oriented Approach in Lipid Lowering (GOALL) Registry and Vascular Protection (VP) Registry Investigators. Relation between obesity and the attainment of optimal blood pressure and lipid targets in high vascular risk outpatients / V. Bhan, R. T. Yan, L. A. Leiter et al. *Am. J. Cardiol*. 2010. Vol. 106, № 9. P. 1270–1276.

66. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial / L. Masmiquel, L. A. Leiter, J. Vidal et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2016. Vol. 15, № 1. P. 29.

67. Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease / F. Vinciguerra, R. Baratta, M. G. Farina et al. *Acta Diabetol.* 2013. Vol. 50, № 3. P. 443–449.

68. Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics / S. H. Ley, A. V. A. Korat, Q. Sun et al. *Am. J. Public Health.* 2016. Vol. 106, № 9. P. 1624–1630.

69. Type 2 diabetes and hypertension / D. Sun, T. Zhou, Y. Heianza et al. *Circ. Res.* 2019. Vol. 124, № 6. P. 930–937.

70. Colussi G., Da Porto A., Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. *J. Hum. Hypertens.* 2020. Vol. 34, № 2. P. 91–93.

71. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013 / G. A. Roth, M. D. Huffman, A. E. Moran et al. *Circulation.* 2015. Vol. 132, № 17. P. 1667–1678.

72. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare et al. *Lancet.* 2017. Vol. 389, № 10064. P. 37–55.

73. Projection of the future diabetes burden in the United States through 2060 / J. Lin, T. J. Thompson, Y. J. Cheng et al. *Popul. Health Metr.* 2018. Vol. 16, № 1. P. 9.

74. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects / P. Verdecchia, G. Reboldi, F. Angeli et al. *Hypertension.* 2004. Vol. 43, № 5. P. 963–969.

75. Tatsumi Y., Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens. Res.* 2017. Vol. 40, № 9. P. 795–806.

76. Plasma glucose levels and left ventricular diastolic function in nondiabetic hypertensive patients / C. Catena, G. Colussi, F. Martinis et al. *Am. J. Hypertens.* 2013. Vol. 26, № 11. P. 1353–61.

77. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies / C. A. Emdin, S. G. Anderson, M. Woodward, K. Rahimi. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, № 14. P. 1552–1562.

78. Predictors of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the VALUE trial / T. A. Aksnes, S. E. Kjeldsen, M. Rostrup et al. *J. Hum. Hypertens.* 2008. Vol. 22, № 8. P. 520–527.

79. Glucose, insulin, and incident hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis / G. Levin, B. Kestenbaum, Y.-D. Ida Chen et al. *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 172, № 10. P. 1144–1154.

80. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin. Biochem. Rev.* 2005. Vol. 26, № 2. P. 19.

81. Taniguchi C. M., Emanuelli B., Kahn C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006. Vol. 7, № 2. P. 85–96.

82. Ginsberg H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106, № 4. P. 453.

83. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green et al. *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27, № 5. P. 1047–1053.

84. Christopher B., Newgard C. B. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. Vol. 9. P. 193–205.

85. Hardy O. T., Czech M. P., Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012. Vol. 19, № 2. P. 81.

86. Ota T. Obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014. Vol. 5. P. 204.
87. Coppack S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.* 2001. Vol. 60, № 3. P. 349–356.
88. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B. Vandanmagsar, Y.-H. Youm, A. Ravussin et al. *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, № 2. P. 179–188.
89. Nakamura T., Furuhashi M., Li P. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell*. 2010. Vol. 140, № 3. P. 338–348.
90. Tanti J. F., Ceppo F., Jager J. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. P. 181.
91. Toll-like receptor 4 deficiency promotes the alternative activation of adipose tissue macrophages / J. S. Orr, M. J. Puglisi, K. L. Ellacott et al. *Diabetes*. 2012. Vol. 61, № 11. P. 2718–2727.
92. Rehman K., Akash M. S. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J. Biomed. Sci.* 2016. Vol. 23, № 1. P. 87.
93. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / F. Zatterale, M. Longo, J. Naderi et al. *Front. Physiol.* 2020. Vol. 10. P. 1607.
94. Petersen K. F., Shulman G. I. Etiology of insulin resistance. *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119, № 5. P. S10–S6.
95. Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivators 1 α and 1 β . (PGC-1 α and PGC-1 β) in muscle cells / J. St-Pierre, J. Lin, S. Krauss et al. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, № 29. P. 26597–26603.
96. PGC-1 α activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? / D. Yuan, D. Xiao, Q. Gao et al. *Eat Weight Disord.* 2019. Vol. 24, № 3. P. 385–395.

97. Increased adipocyte size, macrophage infiltration, and adverse local adipokine profile in perirenal fat in cushing's syndrome / S. H. Roerink, M. A. Wagenmakers, J. F. Langenhuijsen et al. *Obesity*. 2017. Vol. 25, № 8. P. 1369–1374.

98. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity / P. Singh, P. Sharma, K. R. Sahakyan et al. *Int. J. Obes*. 2016. Vol. 40, № 2. P. 266–274.

99. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome / K. F. Petersen, S. Dufour, D. B. Savage et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2007. Vol. 104, № 31. P. 12587–12594.

100. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012. Vol. 61, № 4. P. 778–779.

101. Metabolic Mechanisms in Obesity and Type Diabetes: Insights from Bariatric/Metabolic Surgery / A. F. Cătoi, A. Pârvu, A. Mureșan, L. Busetto. *Obes. Facts*. 2015. Vol. 8, № 6. P. 350–363.

102. Шеховцова Ю. О. Клініко-лабораторні та інструментальні ознаки хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. Т. 84, № 4. С. 22–27.

103. Pezzilli R., Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J. Diabetes*. 2014. Vol. 5, № 4. P. 415–419.

104. Ивашкин В. Т. Клинические варианты метаболического синдрома. М. : Мед. информ. агентство. 2011. 220 с.

105. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012. № 2. С. 56–61.

106. Impact of hyperinsulinemia on the development of hypertension in normotensive, nondiabetic adults: a 4-year follow-up study / S. E. Park, E.-J. Rhee, C.-Y. Park et al. *Metabolism*. 2013. Vol. 62, № 4. P. 532–538.

107. Ferrannini E., Cushman W. C. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012. Vol. 380, № 9841. P. 601–610.

108. Rizvi A. A. Addressing hypertension in the patient with type 2 diabetes mellitus: pathogenesis, goals, and therapeutic approach. *European medical journal. Diabetes*. 2017. Vol. 5, № 1. P. 84.

109. Petrie J. R., Guzik T. J., Touyz R. M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018. Vol. 34, № 5. P. 575–584.

110. Fox C S. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in cardiovascular medicine*. 2010. Vol. 20, № 3. P. 90–95.

111. Marouf H., Khan U., Dehbandi B. Relationship of Type-2 Diabetes and Systemic Arterial Hypertension. *Archives of Internal Medicine Research*. 2021. Vol. 4. P. 114–124.

112. Sowers J. R. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013. Vol. 61, № 5. P. 943–947.

113. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production / J. H. Jeon, K. Y. Kim, J. H. Kim et al. *The FASEB Journal*. 2008. Vol. 22, № 5. P. 1502–1511.

114. Mehta P. K., Griendling K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007. Vol. 292, № 1. P. C82–C97.

115. RSSDI-ESI Consensus Group. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020 / R. Chawla, S. V. Madhu, B. M. Makkar, S. Ghosh et al. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 24, № 1. P. 1–122.

116. Effects of parental hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: mixed-effects model analysis /

K. Mitsumata, S. Saitoh, H. Ohnishi et al. *Hypertension*. 2012. Vol. 60, № 5. P. 1124–1130.

117. Whaley-Connell A., Sowers J. R. Indices of obesity and cardiometabolic risk. *Hypertension*. 2011. Vol. 58, № 6. P. 991–993.

118. Grossman A., Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 3

119. Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community / J. B. Somaratne, G. A. Whalley, K. K. Poppe et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2011. Vol. 10. P. 29.

120. Impaired myocardial functional reserve in hypertension and diabetes mellitus without coronary artery disease: searching for the possible link with congestive heart failure in the myocardial Doppler in diabetes (MYDID) study II / S. Govind, S. Saha, L. A. Brodin et al. *Am. J. Hypertens*. 2006. Vol. 19, № 8. P. 851–857; discussion 858.

121. Grossman E., Messerli F. H., Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch. Intern. Med*. 2000. Vol. 160, № 16. P. 2447–2452.

122. Validation of a modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: a Nationwide Cohort Study / T. F. Chao, G. Y. Lip, C. J. Liu et al. *Stroke*. 2016. Vol. 47, № 10. P. 2462–2469.

123. Chronic atrial fibrillation: incidence, prevalence, and prediction of stroke using the congestive heart failure, hypertension, age >75, diabetes mellitus, and prior stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme / S. Rietbrock, E. Heeley, J. Plumb, T. van Staa. *Am. Heart J*. 2008. Vol. 156, № 1. P. 57–64.

124. CHADS2 scores as a predictor of ischemic stroke in patients with peripheral artery disease / Y. W. Yang, Y. H. Chen, C. C. Hsu et al. *Mayo Clin. Proc*. 2016. Vol. 91, № 1. P. 45–50.

125. Lea J. P., Nicholas S. B. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J. Natl. Med. Assoc.* 2002. Vol. 94, 8 Suppl. P. 7S–15S.
126. Knowler W. C., Bennett P. H., Ballintine E. J. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. A 6-year follow-up study in Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 302, № 12. P. 645–650.
127. Grossman E., Goldbourt U. Hypertension optimal treatment (HOT) trial. *Lancet.* 1998. Vol. 352, № 9127. P. 574–575.
128. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group / L. Hansson, A. Zanchetti, S. G. Carruthers et al. *Lancet.* 1998. Vol. 351, № 9118. P. 1755–1762.
129. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: Where are we? *Diabetologia.* 2015. Vol. 58, № 5. P. 886–899.
130. Ginsberg H. N. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care.* 1991. Vol. 14, № 9. P. 839–855.
131. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia / M. Adiels, J. Boren, M. J. Caslake et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25, № 8. P. 1697–1703.
132. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, № 12. P. 353–360.
133. Lin M. C., Gordon D., Wetterau J. R. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: Insulin negatively regulates MTP gene expression. *J. Lipid. Res.* 1995. Vol. 36, № 5. P. 1073–1081.
134. Blasiolo D. A., Davis R. A., Attie A. D. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Mol. Biosyst.* 2007. Vol. 3, № 9. P. 608–619.

135. Fisher E. A., Ginsberg H. N. Complexity in the secretory pathway: The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, № 20. P. 17377–17380.

136. Choi S. H., Ginsberg H. N. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 22, № 9. P. 353–363.

137. Horton J. D., Goldstein J. L., Brown M. S. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Investig.* 2002. Vol. 109, № 9. P. 1125–1131.

138. Increased apolipoprotein C3 drives cardiovascular risk in type 1 diabetes / J. E. Kanter, B. Shao, F. Kramer et al. *J. Clin. Investig.* 2019. Vol. 129, № 10. P. 4165–4179.

139. Haas M. E., Attie A. D., Biddinger S. B. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 24, № 8. P. 391–397.

140. Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance / A. Laatsch, M. Merkel, P. J. Talmud et al. *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 204, № 1. P. 105–111.

141. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors / P. L. Gordts, R. Nock, N. H. Son et al. *J. Clin. Investig.* 2016. Vol. 126, № 8. P. 2855–2866.

142. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association / P. P. Toth, P. J. Barter, R. S. Rosenson et al. *J. Clin. Lipidol.* 2013. Vol. 7, № 5. P. 484–525.

143. Lewis G. F., Rader D. J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ. Res.* 2005. Vol. 96, № 12. P. 1221–1232.

144. Receptor-mediated uptake of remnant lipoproteins by cholesterol-loaded human monocyte-macrophages / B. J. Van Lenten, A. M. Fogelman, R. L. Jackson et al. *J. Biol. Chem.* 1985. Vol. 260, № 15. P. 8783–8788.

145. Krauss R. M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27, № 6. P. 1496–1504.

146. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men / B. Lamarche, K. D. Uffelman, A. Carpentier et al. *J. Clin. Investig.* 1999. Vol. 103, № 8. P. 1191–1199.

147. HDL and cardiovascular disease: Atherogenic and atheroprotective mechanisms / M. Navab, S. T. Reddy, B. J. Van Lenten, A. M. Fogelman. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011. Vol. 8, № 4. P. 222–232.

148. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis / A. V. Khera, M. Cuchel, M. de la Llera-Moya et al. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364, № 2. P. 127–135.

149. Impaired serum capacity to induce cholesterol efflux is associated with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / H. Zhou, S. W. Shiu, Y. Wong, K. C. Tan. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2009. Vol. 6, № 4. P. 238–243.

150. Lathief S., Inzucchi S. E. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016. Vol. 26, № 2. P. 165–179.

151. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham et al. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, № 32. P. 2459–2472.

152. Differences in LDL subspecies involve alterations in lipid composition and conformational changes in apolipoprotein B / J. R. McNamara, D. M. Small, Z. Li, E. J. Schaefer. *J. Lipid. Res.* 1996. Vol. 37, № 9. P. 1924–1935.

153. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B /

A. Chait, R. L. Brazg, D. L. Tribble, R. M. Krauss.. *Am. J. Med.* 1993. Vol. 94, № 4. P. 350–356.

154. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study / R. C. Hoogeveen, J. W. Gaubatz, W. Sun et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, № 5. P. 1069–1077.

155. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 17. P. 6275.

156. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association / H. E. Bays, P. P. Toth, P. M. Kris-Etherton et al. *J. Clin. Lipidol.* 2013. Vol. 7, № 4. P. 304–383.

157. Mooradian A. D., Haas M. J., Wong, N. C. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes.* 2004. Vol. 53, № 3. P. 513–520.

158. Adipose tissue ATP binding cassette transporter A1 contributes to high-density lipoprotein biogenesis in vivo / S. Chung, J. K. Sawyer, A. K. Gebre et al. *Circulation.* 2011. Vol. 124, № 15. P. 1663–1672.

159. McGillicuddy F. C., Reilly M. P., Rader D. J. Adipose modulation of high-density lipoprotein cholesterol: Implications for obesity, high-density lipoprotein metabolism, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011. Vol. 124, № 15. P. 1602–1605.

160. Adipocyte modulation of high-density lipoprotein cholesterol / Y. Zhang, F. C. McGillicuddy, C. C. Hinkle et al. *Circulation.* 2010. Vol. 121, № 11. P. 1347–1355.

161. Farbstein D., Levy A. P. HDL dysfunction in diabetes: Causes and possible treatments. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012. Vol. 10, № 3. P. 353–361.

162. Florez J. C. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia.* 2008. Vol. 51, № 7. P. 1100–1110.

163. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycaemic traits reveals mechanistic heterogeneity / A. S. Dimas, V. Lagou, A. Barker et al. *Diabetes*. 2014. Vol. 63, № 6. P. 2158–2171.

164. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in east Asian and European populations / H. Unoki, A. Takahashi, T. Kawaguchi et al. *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40, № 9. P. 1098–1102.

165. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus / K. Yasuda, K. Miyake, Y. Horikawa et al. *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40, № 9. P. 1092–1097.

166. Oberg E. Type 2 Diabetes Diet Plan: List of Foods to Eat and Avoid. 2018. URL: https://www.medicinenet.com/diabetic_diet_for_type_2_diabetes/article.htm

167. The combined role of allelic variants of *IRS-1* and *IRS-2* genes in susceptibility to type 2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects / A. Ijaz, S. Babar, S. Sarwar et al. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. Vol. 64. P. 11.

168. Association of *IRS1* genetic variants with glucose control and insulin resistance in type 2 diabetic patients from Bosnia and Herzegovina / L. Mahmutovic, T. Bego, M. Sterner et al. *Drug Metab. Personal. Ther.* 2019. Vol. 34, № 1. doi: 10.1515/dmpt-2018-0031.

169. Role of allelic variants Gly972Arg of *IRS-1* and Gly1057Asp of *IRS-2* in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome / S. A. El Mkaem, C. Lautier, F. Macari et al. *Diabetes*. 2001. Vol. 50, № 9. P. 2164–2168.

170. Polymorphisms in the insulin receptor substrate-1 (*IRS-1*) gene and the insulin receptor substrate-2 (*IRS-2*) gene influence glucose homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary syndrome and non-hyperandrogenic controls / G. Villuendas, J. I. Botella-Carretero, B. Roldán et al. *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20, № 11. P. 3184–3191.

171. Genetic variant near *IRS1* is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia / J. Rung, S. Cauchi, A. Albrechtsen et al. *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41, № 10. P. 1110–1115.

172. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes / X. O. Shu, J. Long, Q. Cai et al. *PLoS Genet.* 2010. Vol. 6, № 9. P. e1001127.

173. *IRS1* gene polymorphisms Gly972Arg and Ala513Pro are not associated with insulin resistance and type 2 diabetes risk in non-obese Turkish population / H. Arikoglu, M.A. Hepdogru, D. E. Kaya et al. *Meta Gene.* 2014. Vol. 2. P. 579–585.

174. Besse-Patin A., Jeromson S., Levesque-Damphousse P. *PGC1A* regulates the *IRS1*: *IRS2* ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2019. Vol. 116, № 10. P. 4285–4290.

175. Diabetes mellitus types: key genetic determinants and risk assessment / D. R. Vana, D. Adapa, V. Prasad et al. *Genet. Mol. Res.* 2019. URL: <https://www.geneticsmr.org/articles/diabetes-mellitus-types-key-genetic-determinants-and-risk-assessment.pdf>.

176. Tumour protein 53 is linked with type 2 diabetes mellitus / A. Sliwinska, J. Kasznicki, M. Kosmalski et al. *Indian J Med Res.* 2017. Vol. 146, № 2. P. 237–243.

177. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases / T. V. Fiorentino, A. Prioletta, P. Zuo, F. Folli. *Curr. Pharm. Des.* 2013. Vol. 19, № 32. P. 5695–5703.

178. Vousden K. H., Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell.* 2009. Vol. 137, № 4. P. 413–431.

179. Jones R. G., Thompson C. B. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev.* 2009. Vol. 23, № 5. P. 537–548.

180. Kung C. P., Murphy M. E. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. *J. Endocrinol.* 2016. Vol. 231, № 2. P. 61–75.

181. The G972R variant of the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene, body fat distribution and insulin-resistance / M. G. Baroni, M. Arca, F. Sentinelli et al. *Diabetologia*. 2001. Vol. 44, № 3. P. 367–372.

182. Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies / A. Jellema, M. P. Zeegers, E. J. Feskens et al. *Diabetologia*. 2003. Vol. 46, № 7. P. 990–995.

183. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients / K. Shimamoto, A. Hirata, M. Fukuoka et al. *Hypertension*. 1994. Vol. 23, 1 Suppl. P. I29–33.

184. The associations between G972R polymorphism of the IRS-1 gene, insulin resistance, salt sensitivity and non-dipper hypertension / J. Dziwura, A. Bińczak-Kuleta, T. Miazgowski et al. *Hypertens. Res.* 2011. Vol. 34, № 10. P. 1082–1086.

185. The Gly(972)Arg variant of human IRS1 gene is associated with variation in glomerular filtration rate likely through impaired insulin receptor signaling / F. Thameem, S. Puppala, J. Schneider et al. *Diabetes*. 2012. Vol. 61, № 9. P. 2385–2393.

186. Low cellular IRS 1 gene and protein expression predict insulin resistance and NIDDM / E. Carvalho, P. A. Jansson, M. Axelsen et al. *FASEB J.* 1999. Vol. 13, № 15. P. 2173–2178.

187. The insulin receptor substrate-1 Gly972Arg polymorphism is not associated with type 2 diabetes mellitus in two population-based studies / R. M. van Dam, B. Hoebee, J. C. Seidell et al. *Diabetic Medicine*. 2004. Vol. 21, № 7. P. 752–758.

188. Lakkakula B. V., Thangavelu M., Godla U. R. Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30, № 7. P. 883–895.

189. Bodhini D., Radha V., Mohan V. Association study of IRS1 gene polymorphisms with type 2 diabetes in South Indians. *Diabetes Technol. Ther.* 2011. Vol. 13, № 7. P. 767–772.

190. Berne C., Pollare T., Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care.* 1991. Vol. 14, Suppl. 4. P. 39–47.

191. Kaplan N. M. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. *Hypertension.* 1992. Vol. 19, 1 Suppl. P. I116–118

192. Keshavarzi F., Golsheh S. IRS1- rs10498210 G/A and CCR5-59029 A/G polymorphisms in patients with type 2 diabetes in Kurdistan. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019. Vol. 7, № 5. P. e631.

193. Preserved Na/HCO₃ cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome / M. Nakamura, O. Yamazaki, A. Shirai et al. *Kidney International.* 2015. Vol. 87, № 3. P. 535–542.

194. Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy / T. Nakagawa, W. Sato, O. Glushakova et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18, № 2. P. 539–550.

195. Insulin resistance and glomerular hemodynamics in essential hypertension / G. Licata, G. Seddio, G. Mulé, G. Cerasola. *Kidney Int.* 2002. Vol. 62, № 3. P. 1005–1009.

196. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury / D. R. Dengel, A. P. Goldberg, R. S. Mayuga et al. *Hypertension.* 1996. Vol. 28, № 1. P. 127–132.

197. Insulin induces the correlation between renal blood flow and glomerular filtration rate in diabetes: implications for mechanisms causing hyperfiltration / L. Pihl, P. Persson, A. Fasching et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012. Vol. 303, № 1. P. R39–47.

198. Roles of Insulin Receptor Substrates (IRS) in renal function and renal hemodynamics / S. Hashimoto, T. Maoka, T. Kawata et al. *PLoS One*. 2020. Vol. 15, № 12. P. e0242332.

199. Abnormal autoregulation and tubuloglomerular feedback in prediabetic and diabetic OLETF rats / S. Hashimoto, K. Yamada, T. Kawata et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 296, № 3. P. F598–604.

200. Metabolic regulation by p53 family members / C. R. Berkers, O. D. Maddocks, E. C. Cheung et al. *Cell Metab.* 2013. Vol. 18, № 5. P. 617–633.

201. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/ polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals / K. F. Rodrigues, N. T. Pietrani, A. A. Bosco et al. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 61, № 5. P. 438–446.

202. Large-scale association analysis of TNF/LTA gene region polymorphisms in type 2 diabetes / V. Boraska, N. W. Rayner, C. J. Groves et al. *BMC Med. Genet.* 2010. Vol. 11. P. 69.

203. Saxena M., Srivastava N., Banerjee M. Association of IL-6, TNF- α and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40, № 11. P. 6271–6279.

204. Interleukin-10 (-1082G/A) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes with and without nephropathy / M. Erdogan, S. Cetinkalp, A.G. Ozgen et al. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012. Vol. 16, № 2. P. 91–94.

205. The TNF-alpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis / Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang et al. *Mol. Biol. Rep.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 73–83.

206. Association of TNF- α 308 G/A polymorphism with type 2 diabetes: a case-control study in the Iranian Kurdish Ethnic Group / H. Golshani, K. Haghani, M. Dousti, S. Bakhtiyaru. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2015. Vol. 6, № 2. P. 94–99.

207. Association between interleukin 10 gene -1082 A/G polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 4250 subjects / Y. W. Yin, A. M. Hu, Q. Q. Sun et al. *Cytokine*. 2013. Vol. 62, № 2. P. 226–231.

208. Association between interleukin-10 gene -592 C/A polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 5320 subjects / Y.W. Yin, Q. Q. Sun, B.B. Zhang et al. *Hum. Immunol.* 2012. Vol.73, № 9. P. 960–965.

209. Tumor necrosis factor α regulates endothelial progenitor cell migration via CADM1 and NF- κ B / A. R. Prisco, B. R. Hoffmann, C. C. Kaczorowski et al. *Stem Cells*. 2016. Vol. 34, № 7. P. 1922–1933.

210. A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor- α gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients / J. Vendrell, J.-M. Fernandez-Real, C. Gutierrez et al. *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 167, № 2. P. 257–264.

211. Swaroop J. J., Rajarajeswari D., Naidu J. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Indian Journal of Medical Research*. 2012. Vol. 135, № 1. P. 127.

212. Luna G. I., Rodrigues da Silva I. C., Sanchez M. N. Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*. 2016. Vol. 2016. Article ID 6309484. 6 p.

213. TNF A -308G>A polymorphism in Moroccan patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis / H. Sefri, H. Benrahma, H. Charoute et al. *Molecular Biology Reports*. 2014. Vol. 41, № 9. P. 5805–5811.

214. Meta-analysis of TNF 308 G/A polymorphism and type 2 diabetes mellitus / R. N. Feng, C. Zhao, C. H. Sun, Y. Li. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6, № 4. P. e18480.

215. Steinkasserer A., Spurr N. K., Cox S. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci. *Genomics*. 1992. Vol. 13, № 3. P. 654–657.

216. Banerjee M., Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta.* 2012. Vol. 413, № 15–16. P. 1163–1170.

217. Hülsmeier M., Scheufler C., Dreyer M. K. Structure of interleukin 4 mutant E9A suggests polar steering in receptor-complex formation. *Acta Crystallogr D Biol. Crystallogr.* 2001. Vol. 57, Pt. 9. P. 1334–1336.

218. Dinarello C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996. Vol. 87, № 6. P. 2095–2147.

219. Banerjee M., Saxena M. Genetic polymorphisms of cytokine genes in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes.* 2014. Vol. 5, № 4. P. 493–504.

220. C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance / M. Cardellini, L. Perego, M. D'Adamo. *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, № 8. P. 2007–2012.

221. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence / J. Eskdale, D. Kube, H. Tesch, G. Gallagher. *Immunogenetics.* 1997. Vol. 46, № 2. P. 120–128.

222. An interleukin-10 gene polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human Papillomavirus and using oral contraceptives / B. S. Chagas, A. P. Gurgel, H.L. da Cruz et al. *Infect. Genet. Evol.* 2013. Vol. 19. P. 32–37.

223. Interleukin-10 promoter variants predict HPV-positive tumors and survival of squamous cell carcinoma of the oropharynx / L. Jin, E. M. Sturgis, X. Cao et al. *FASEB J.* 2013. Vol. 27, № 6. P. 2496–2503.

224. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in caucasian italian subjects / D. Scarpelli, M. Cardellini, F. Andreozzi et al. *Diabetes.* 2006. Vol. 55, № 5. P. 1529–1533.

225. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and

glucose metabolism / M. Blüher, M. Fasshauer, A. Tönjes et al. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2005. Vol. 113, № 9. P. 534–537.

226. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients / A. Al-Shukaili, S. Al-Ghafri, S. Al-Marhoobi et al. *Int. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 2013. P. 976810.

227. Study of interleukin-10 promoter region polymorphisms (-1082A/G, -819T/C and -592A/C) in type 1 diabetes mellitus in Turkish population / H. Mohebbatikaljahi, S. Menevse, I. Yetkin et al. *J. Genet.* 2009. Vol. 88, № 2. P. 245–248.

228. Association of Interleukin-10 (-592A/C) gene polymorphism with its level in type 2 diabetes mellitus with and without nephropathy / A. A. Mahmoud, A. Sheneef, A. A. Sayed et al. *J. Mol. Genet. Med.* 2016. Vol. 10. P. 199.

229. Novel Interleukin-10 Gene Polymorphism Is Linked to Gestational Diabetes in Taiwanese Population / J. Kang, C. H. Liu, C.N. Lee et al. *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. P. 89.

230. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa / C. J. Edwards-Smith, J. R. Jonsson, D. M. Purdie et al. *Hepatology*. 1999. Vol. 30, № 2. P. 526–530.

231. Association of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus among Egyptian patients / M. A. H. Helaly, E. S. Z. Hatata, M. Abu-Elmagd et al. *Eur. J. General Med.* 2013. Vol. 10, № 3. P. 158–162.

232. Association between interleukin 10 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population / H. Bai, D. Jing, A. Guo, S. Yin. *J. Int. Med. Res.* 2014. Vol. 42, № 3. P. 702–710.

233. Zhang F., Yang Y., Lei H. A meta-analysis about the association between -1082G/A and -819C/T polymorphisms of IL-10 gene and risk of type 2 diabetes. *Hum. Immunol.* 2013. Vol. 74, № 5. P. 618–626.

234. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A.E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt et al. *Nature*. 2015. Vol. 518, № 7538. P. 197–206.

235. Shungin D., Winkler T. W., Croteau-Chonka D. C. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015. Vol. 518. № 7538. P. 187–196.

236. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population / M. Akiyama, Y. Okada, M. Kanai et al. *Nat. Genet.* 2017. Vol. 49, № 10. P. 1458–1467.

237. Obesity and fto: Changing focus at a complex locus / Y. C. Tung, G. S. Yeo, S. O’Rahilly, A. P. Coll. *Cell Metab.* 2014. Vol. 20, № 5. P. 710–718.

238. Fto obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans / M. Claussnitzer, S. N. Dankel, K. H. Kim et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, № 10. P. 895–907.

239. Hypomorphism of fto and rpgrip11 causes obesity in mice / G. Stratigopoulos, L. C. Burnett, R. J. Rausch et al. *Clin. Invest.* 2016. Vol. 126, № 5. P. 1897–1910.

240. Obesity-associated gene tmem18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation / R. Larder, M. F. M. Sim, P. Gulati et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114, № 35. P. 9421–9426.

241. The drosophila ortholog of tmem18 regulates insulin and glucagon-like signaling / L. Wiemerslage, P. A. Gohel, G. J. Maestri. *Endocrinol.* 2016. Vol. 229, № 3. P. 233–243.

242. Rathjen T., Yan X., Kononenko N. L. Regulation of body weight and energy homeostasis by neuronal cell adhesion molecule 1. *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20, № 8. P. 1096–1103.

243. Lyplal1 is dispensable for normal fat deposition in mice / R. A. Watson, A. S. Gates, E. H. Wynn et al. *Disease models & mechanisms*. 2017. Vol. 10, № 12. P. 1481–1488.

244. Subcellular localization of mc4r with adcy3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity / J. E. Siljee, Y. Wang, A. A. Bernard et al. *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, № 2. P. 180–185.

245. Xu H. Obesity and metabolic inflammation. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2013. Vol. 10, № 1–2. P. 21–25.

246. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006. Vol. 444, № 7121. P. 860–867.

247. Sun K., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121, № 6. P. 2094–2101.

248. The impact of TNF- α 308G>A genepolymorphism on children's overweight risk and an assessment of biochemical variables: A cross-sectional single-center experience / C. O. Margineana, C. Marginean, M. Iancuc et al. *Pediatrics and Neonatology.* 2019. Vol. 60, № 1. P. 19–27.

249. Arner E., Ryde'n M., Arner P. N. Tumor necrosis factor alpha and regulation of adipose tissue. *Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, № 12. P. 1151e3.

250. The -308G/A of tumor necrosis factor (TNF)- α and 825C/t of guanine nucleotide binding protein 3 (GNB3) are associated with the onset of acute myocardial infarction and obesity in Taiwan / W. T. Chang, Y. C. Wang, C. C. Chen et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. P. 1846e57.

251. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes.* 2019. Vol. 37, № 1. P. 11–34.

252. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, № 33. P. 3021–3104.

253. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. URL: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf>

254. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / S. H. Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas et al. *Eur. Thyroid J.* 2013. Vol. 2, № 4. P. 215–228.

255. Mansour A. A. Prevalence and control of hypertension in iraqi diabetic patients: a prospective cohort study. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2012. Vol. 6. P. 68–71.

256. Mengesha A. Y. Hypertension and related risk factors in type 2 diabetes mellitus (DM) patients in Gaborone City Council (GCC) clinics, Gaborone, Botswana. *Afr. Health Sci.* 2007. Vol. 7, № 4. P. 244–245.

257. Self-rated health and the risk of incident type 2 diabetes mellitus: A cohort study / J. W. Noh, Y. Chang, M. Park et al. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 3697.

258. Canadian diabetes association clinical practice guidelines expert committee; Cheng A. Y. Y. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can. J. Diabetes.* 2019. Vol. 37, Suppl. 1. P. S 1–3.

259. Head T., Daunert S., Goldschmidt-Clermont P. J. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front. Genet.* 2017. Vol. 8. P. 216.

260. Kohn J. C., Lampi M. C., Reinhart-King C. A. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. P. 112.

261. Cooper D. S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet.* 2012. Vol. 379, № 9821. P. 1142–1154.

262. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D'Alessio, J. Fradkin et al. *Diabetologia.* 2018. Vol. 61. P. 2461–2498.

263. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. 2012. URL:

https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_1118/2012_1118YKPM.pdf.

264. Тронько Н. Д., Ефимов А. С., Ткач С. Н. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. К., 2002. 110 с.

265. Tseng C-H. Metformin and Risk of Hypertension in Taiwanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, № 13. P. e00886.

266. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41, № 1. P. 1–159.

267. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) / M. F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 29. P. 2315–2381.

268. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans et al. *Eur. Heart J*. 2020. Vol. 41, № 2. P. 255–323.

269. Polymorphisms in the XPG gene and risk of gastric cancer in Chinese populations / J. He, L. X. Qiu, M. Y. Wang et al. *Hum. Genet*. 2012. Vol. 131, № 7. P. 1235–1244.

270. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Marushchak, I. Vivsiana, V. Musiienko, I. Krynytska, K. Kozak. *Acta Clinica Croatica*. 2021. Vol. 60, № 3. P. 1–13.

271. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study / T. W. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar et al. *N. Engl. J. Med*. 2000. Vol. 342, № 13. P. 905–912.

272. Lago R. M., Singh P. P., Nesto R. W. Diabetes and hypertension. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 3, № 10. P. 667.

273. Вівсяна І. В., Марущак М. І. Клініко-лабораторна характеристика коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Медична та клінічна хімія.* 2021. Т. 23, № 3. С. 26–35.

274. Вівсяна І. В., Марущак М. І. Чи залежить ліпідний профіль від коморбідності надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу? *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2021. № 3 (9). С. 5–11.

275. Побигушка О., Вівсяная И. Исследование показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии. *Студент года – 2021* : материалы Междунар. студенческой науч. конф., 30 марта 2021 г. Ташкент, 2021. С. 1354.

276. Мусієнко В. А., Вівсяна І. П., Марущак М. І. Показники ліпідного профілю як потенційні маркери макроваскулярних ускладнень у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та субклінічний гіпотиреоз. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присв. Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II, 29–30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 77–78.

277. Lipid profile cutoff values for predicting macrovascular complications in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus: role of subclinical hypothyroidism / V. Musiienko, I. Vivsiana, I. Krynytska, M. Marushchak. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2021. Vol. 116, Suppl. P. 154523.

278. Vivsiana I. V., Habor H. H., Marushchak M. I. The role of the IRS1 gene (rs2943640) in the comorbid course of type 2 diabetes mellitus, obesity and

arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 388–399.

279. Arnetz L., Ekberg N. R., Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014. Vol. 7. P. 409–420.

280. Sattar N. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 27, № 4. P. 501–507.

281. Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120,183 patients from the German/Austrian DPV database / W. L. Awa, E. Fach, D. Krakow et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167, № 2. P. 245–254.

282. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations / M. J. Legato, A. Gelzer, R. Goland et al. *Gend. Med.* 2006. Vol. 3, № 2. P. 131–158.

283. Szalat A., Raz I. Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women. *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10, № 12. P. 1135–1156.

284. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives / V. Lundberg, B. Stegmayr, K. Asplund et al. *J. Intern. Med.* 1997. Vol. 241, № 6. P. 485–492.

285. Urinary protein excretion is associated with left ventricular hypertrophy in treatment-naïve hypertensive patients in an african hospital setting / A. Forlemu, A. Menanga, G. Ashuntantang, S. Kingue. *Cardiorenal Med.* 2013. Vol. 3, № 1. P. 57–62.

286. ECG strain pattern in hypertension is associated with myocardial cellular expansion and diffuse interstitial fibrosis: a multi-parametric cardiac magnetic resonance study / J. C. Rodrigues, A. M. Amadu, A. Ghosh Dastidar et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017. Vol. 18, № 4. P. 441–450.

287. Relationship between Dyslipidemia and Glycemic Status in Type-2 Diabetes Mellitus / M. N. Chhatriwala, M. P. Patel, D. S. Patel, H. N. Shah. *National Journal of Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 8, № 4. P. BO01–BO04.

288. Assesment of the lipid profile correction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / O. Chernatska, N. Demikhova, T. Rudenko, A. Demikhov. *Azerbaijan Medical Journal*. 2019. Vol. 1. P. 95–99.

289. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease / P. S. Jellinger, Y. Handelsman, P. D. Rosenblit et al. *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23, Suppl. 2. P. 1–87.

290. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality / Y. Cui, R. S. Blumenthal, J. A. Flaws et al. *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161, № 11. P. 1413–1419.

291. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management / M. J. Chapman, H. N. Ginsberg, P. Amarenco et al. *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, № 11. P. 1345–1361.

292. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease / A. Varbo, M. Benn, A. Tybjaerg-Hansen et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61, № 4. P. 427–436.

293. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials / S. M. Boekholdt, G. K. Hovingh, S. Mora et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, № 5. P. 485–494.

294. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases / S. Razvi, A. Jabbar, A. Pingitore et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71, № 16. P. 1781–1796.

295. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism / H. C. Villar, H. Saconato, O. Valente, A. N. Atallah. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 3. P. CD003419.

296. Pearce E. N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 2. P. 326–333.

297. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis / X. L. Liu, S. He, S. F. Zhang et al. *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 1432–1441.

298. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects / Y. J. Park, Y. J. Lee, S. I. Choi et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 165, № 1. P. 115–121.

299. Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism / R. Marfella, F. Ferraraccio, M. R. Rizzo et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 4. P. 1015–1020.

300. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019 abridged for primary care providers. *Clin. Diabetes.* 2019. Vol. 37, № 1. P. 11–34.

301. Akram M. Diabetes mellitus type II: treatment strategies and options: a review. *J. Diabetes Metab.* 2013. Vol. 4, № 9. URL: <https://www.longdom.org/open-access/diabetes-mellitus-type-ii-treatment-strategies-and-options-a-review-2155-6156.1000304.pdf>

302. Zhuravleva L., Shekhovtsova Y. Comorbidity of chronic pancreatitis and diabetes type 2: possible options of pharmacotherapy. *Practical Doctor.* 2016. Vol. 5, № 3. P. 21–25.

303. Demidova I., Gorohova T. Mechanism Of Action And Clinical Use Of Metformin (siofor®): Review Of Literature. *Farmateka.* 2009. № 17. P. 10–15.

304. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am. Fam. Physician.* 2011. Vol. 84, № 2. P. 183–190.

305. Shestakova M., Elizarova S., Jabbar A. A review of insulin lispro for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016. Vol. 19, № 3. P. 242–250.

306. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis / A. Giordano, I. Murano, E. Mondini et al. *J. Lipid Res*. 2013. Vol. 54, № 9. P. 2423–2436.

307. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery / S. Camastra, A. Vitali, M. Anselmino, et al. *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 8177.

308. Bilovol O. Predictors of hormonal and metabolic disorders of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus comorbidity. *Vessel Plus*. 2017. Vol. 1. P. 22–28.

309. Arterial hypertension – prevalence of risk factors and morbide associations that increase cardiovascular risk / G. Sur, M. Sur, L. Kudor-Szabadi et al. *Maedica (Buchar.)*. 2010. Vol. 5, № 1. P. 34–40.

310. Ametov A. S., Demidova T. Iu., Galieva O. R. Angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention and treatment of vascular complications of diabetes. *Kardiologija*. 2005. Vol. 45, № 11. P. 109–112.

311. Rizzo M., Berneis K. Lipid triad or atherogenic lipoprotein phenotype: A role in cardiovascular prevention. *J. Atherosclerosis Thromb*. 2005. Vol. 12, № 5. P. 237–239.

312. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments / M. Evans, A. Roberts, S. Davies, A. Rees. *Drugs*. 2004. Vol. 64, № 11. P. 1181–1196.

313. Dean B. B., Borenstein J. E., Henning J. M. Can change in high-density lipoprotein cholesterol levels reduce cardiovascular risk? *Am. Heart J*. 2004. Vol. 147, № 6. P. 939–941.

314. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes Mellitus and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction /

H. M. Steven, L. Seppo, R. Tapani et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339, № 4. P. 229–234.

315. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart study / S. R. Preis, M. J. Pencina, S. J. Hwang et al. *Circulation.* 2009. Vol. 120, № 3. P. 212–220.

316. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents / B. Grunfeld, M. Balzaret, M. Romo et al. *Hypertension.* 1994. Vol. 23. P. 12–15.

317. Wang Y. J., Pan Y. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System.* 2014. Vol. 15, № 3. P. 294–300.

318. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 220, № 2. P. T1–T23.

319. From signal transduction to signal interpretation: an alternative model for the molecular function of insulin receptor substrates / S. Boller, B. A. Joblin, L. Xu et al. *Arch. Physiol. Biochem.* 2012. Vol. 118, № 3. P. 148–155.

320. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Landsberg, L. J. Aronne, L. J. Beilin et al. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2013. Vol. 15, № 1. P. 14–33.

321. Hevko U. P., Marushchak M. I. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 as a risk factor for type 2 diabetes mellitus, obesity and chronic pancreatitis among population of Ternopil region. *International Journal of Medicine and Medical Research.* 2020. Vol. 6, № 2. P. 30–36.

322. Codon 972 polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene, obesity, and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus / R. J. Sigal, A. Doria, J. H. Warram, A. S. Krolewski. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1996. Vol. 81, № 4. P. 1657–1659.

323. Prevalence of variants in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in The Netherlands: the Rotterdam study and the Hoorn study / L. M. 't Hart, R. P. Stolk, J. M. Dekker et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, № 3. P. 1002–1006.

324. Amino acid polymorphisms of the insulin receptor substrate-1 in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus / H. I. Mori, M. I. Hashiramoto, M. I. Kishimoto, M. A. Kasuga. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995. Vol. 80, № 9. P. 2822–2826.

325. Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity, and hyperinsulinemia in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / H. H. Lei, J. Coresh, A. R. Shuldiner et al. *Diabetes*. 1999. Vol. 48, № 9. P. 1868–1872.

326. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders / G. Sesti, M. Federici, M. L. Hribal et al. *The FASEB Journal*. 2001. Vol. 15, № 12. P. 2099–2111.

327. Association of irs1 gly971arg gene polymorphism with insulin resistance in iranian newly diagnosed diabetic adults / H. Shakeri, A. Khoshi, M. Kaffash Bajestani et al. *Acta Endocrinol. (Buchar)*. 2019. Vol. 15, № 3. P. 317–322.

328. Associations of Haplotypes Upstream of IRS1 with Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, Preclinical Atherosclerosis, and Skeletal Muscle LOC646736 mRNA Levels / S. M. Soyak, T. Felder, S. Auer et al. *J. Diabetes Res*. 2015. Vol. 2015. P. 405371.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача:

1. Vivsiana I. V., Habor H. H., Marushchak M. I. The role of the IRS1 gene (rs2943640) in the comorbid course of type 2 diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 388–399.
2. Вівсяна І. В., Марущак М. І. Клініко-лабораторна характеристика коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 3. С. 26–35.
3. Вівсяна І. В., Марущак М. І. Чи залежить ліпідний профіль від коморбідності надмірної маси тіла/ожиріння та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу? *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 3 (9). С. 5–11.
4. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Marushchak, I. Vivsiana, V. Musiienko, I. Krynytska, K. Kozak. *Acta Clinica Croatica*. 2021. Vol. 60, № 3. P. 1–13.
5. Lipid profile cutoff values for predicting macrovascular complications in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus: role of subclinical hypothyroidism / V. Musiienko, I. Vivsiana, I. Krynytska, M. Marushchak. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2021. Vol. 116, Suppl. P. 154523.
6. Побигушка О., Вивсяная И. Исследование показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии. *Студент года – 2021* : материалы Междунар. студенческой науч. конф., 30 марта 2021 г. Ташкент, 2021. С. 1354.

7. Мусієнко В. А., Вівсяна І. П., Марущак М. І. Показники ліпідного профілю як потенційні маркери макроваскулярних ускладнень у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та субклінічний гіпотиреоз. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присв. Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II, 29–30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 77–78.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвячена Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Галицькі читання II (м. Тернопіль, 29–30 жовтня 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- міжнародна студентська наукова конференція «Студент года – 2021» (м. Ташкент, 30 березня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, 3-5 грудня 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
професор І.М. Кліш



24 вересня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Роль генетичних факторів у патогенезі коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Вівсяна Ірина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** Vivsiana I.V., Nabor N.H., Marushchak M.I. The role of the IRS1 gene (rs2943640) in the comorbid course of type 2 diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension. *Journal of Education Health and Sport*. 2021; 1.
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Вівсяної І.В. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо ролі гена субстрату інсулінорезистентності 1 у розвитку коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.
7. **Термін впровадження:** вересень – жовтень 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор

О.В. Денефіль

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
професор І.М. Кліщ



_____ 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

9. **Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-лабораторна характеристика коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.
10. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІІ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Вівсяна Ірина Володимирівна
11. **Джерело інформації:** Вівсяна І.В., Марущак М.І. Клініко-лабораторна характеристика коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Медична та клінічна хімія*. 2021; Т. 23, №3. С. 26-35.
12. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
13. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.
14. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Вівсяної І.В. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо клініко-лабораторних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертензії.
15. **Термін впровадження:** 2021 р.
16. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор

С.М. Андрейчин

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
проф. І.М. Кліщ



2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Лабораторні критерії макросудинних ускладнень за умови коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Вівсяна Ірина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Clin Croat 2021; 60:1-13.
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Вівсяної І.В. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо показників ліпідограми як маркерів макросудинних ускладнень при поєднаному перебігу ЦД2 та гіпотиреозу.
7. **Термін впровадження:** 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри

функціональної і лабораторної діагностики

Тернопільського національного медичного університету імені

І.Я.Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор

М.І. Марушчак

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент І.В. Геруш

„18” _____ 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Патогенетичні особливості макросудинних ускладнень за умови коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Вівсяна Ірина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Clin Croat 2021; 60:1-13.
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Вівсяної І.В. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо основних механізмів макросудинних ускладнень при поєднаному перебігу ЦД2.
7. **Термін впровадження:** 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ю.Є. Роговий

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перша проректорка
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 _____ д.б.о.т.н., проф. Ерстенюк Г.М.
 «27» _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Патогенетичні особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу: роль гена IRS1
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Вівсяна Ірина Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Vivsiana I. V., Habor N. H., Marushchak M. I. The role of the IRS1 gene (rs2943640) in the comorbid course of type 2 diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 388-399.
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Вівсяної І.В. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо ролі генетичних факторів у поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням та артеріальною гіпертензією.
7. **Термін впровадження:** 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 доктор медичних наук, професор



Л.М. Заяць