

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

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГЕВКО УЛЯНА ПЕТРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА
ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ У.П. Гевко

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

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Гевко У.П. Роль генетичних і метаболічних факторів у патогенезі цукрового діабету 2 типу, поєданого з ожирінням та хронічним панкреатитом. – 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, 2021.

У дисертації наведено нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального завдання, яке полягало у встановленні основних генетично-метаболічних закономірностей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

У 1 етап дослідження з метою ретроспективного аналізу медичної документації було включено 579 хворих на цукровий діабет 2 типу (T2DM), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2018-2019 рр. У 2 клінічний етап дослідження було включено 33 хворих на цукровий діабет 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2019-2020 рр. та 10 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 63 від 15 березня 2021 р.).

Верифікація T2DM проводилася відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2019). У всіх хворих на T2DM діабет був субкомпенсованим. Верифікація хронічного панкреатиту (CP), зовнішньосекреторної недостатності середньої важкості базувалася на Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» та рекомендацій American Pancreatic Association.

Критерії включення: клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки T2DM, CP та ожиріння, відсутність різкого підвищення (не більше 3-х кратного) альфа-амілази, ліпази, АлАт, АсАт, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази крові.

Критерії виключення з дослідження: наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових (в тому числі неалкогольна жирова хвороба печінки), імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевого розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (окрім T2DM) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, гострий панкреатит, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злоякісним новоутворенням, які не перебували у повній ремісії впродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Поєднаний перебіг T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом характеризується дисфункціональною та неконтрольованою лейкоцитарною реакцією. При цьому виявляється вірогідний негативний зв'язок між відсотком сегментоядерних нейтрофілів та активністю АлАТ й АсАТ у пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла (відповідно $r=-0,23$, $p=0,018$ та $r=-0,19$, $p=0,045$) й ожирінням (відповідно $r=-0,18$, $p=0,007$ та $r=-0,15$, $p=0,033$), тоді як найвищі показники активності амінотрансфераз діагностуються у хворих на поєднаний перебіг T2DM з хронічним панкреатитом.

Порушення ліпідного обміну у хворих на T2DM незалежно від коморбідності характеризується вірогідним підвищенням концентрації загального холестеролу, ХС-ЛПНЩ, триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та зниженням рівня ХС-ЛПВЩ у сироватці крові ($p < 0,006$), проте вираженість змін є найбільшою при поєднанні T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом. Як надмірна маса тіла/ожиріння, так і хронічний панкреатит впливають на вираженість порушень ліпідного обміну, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на T2DM з дисліпідеміями ($p < 0,001$), що характеризуються виходом за межі цільових значень всіх показників ліпідограми, тоді як у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та панкреатитом за межі цільових значень виходять лише рівні ХС-ЛПНЩ ($p < 0,05$) та триацилгліцеролів ($p < 0,001$).

У хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляється вірогідний вплив генотипів C/C та C/A гена IRS1 на розвиток досліджуваної коморбідності ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування IRS1 гена тільки при поєднанні T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Тому, наявність алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом.

У хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляється вірогідний вплив алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах на розвиток коморбідності ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування TP53 гена при T2DM та у рецесивній моделі успадкування TP53 гена при поєднанні T2DM з ожирінням порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

У хворих на T2DM, а також поєднаний перебіг T2DM з ожирінням встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та порушенням ліпідного профілю, при цьому максимальні зміни ліпідограми

зафіксовано у носіїв C/C генотипу. В межах C/C генотипу гена IRS1 (rs2943640) у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно нижча концентрація ХС-ЛПВЩ (на 17,3 %, $p=0,02$) та вірогідно вищі рівні триацилгліцеролів (на 24,8 %, $p=0,04$), ХС-не-ЛПВЩ (на 12,3 %, $p=0,03$) та РХС (на 24,5 %, $p=0,04$), стосовно хворих з коморбідним перебігом T2DM та ожиріння. У той же час в межах C/A генотипу гена IRS1 (rs2943640) встановлено вірогідні зміни показників ліпідного профілю у хворих на коморбідний перебіг T2DM та ожиріння стосовно контрольної групи, $p<0,001$.

У хворих на T2DM із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом дані ліпідної панелі у носіїв алелі С гена TP53 (rs1042522) в гетерозиготному стані (генотип C/G) вірогідно відрізняються від даних груп пацієнтів із T2DM, T2DM з ожирінням та контрольної групи, $p<0,05$. Таким чином, наявність алелі С гена TP53 SNP (rs1042522) у гетерозиготному стані може свідчити про підвищений ризик розвитку дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом.

У носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсуліну та HOMA-IR, які вірогідно більші даних у хворих на T2DM (відповідно в 4,30 рази й 4,15 рази) та від результатів хворих на T2DM+ожиріння (відповідно в 1,65 рази й 1,69 рази)), що вказує на внесок хронічного панкреатиту у носіїв С алеля у прогресування резистентності до інсуліну при T2DM. У носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640) хворих на поєднаний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно вищі рівні інсуліну в 4,08 рази й HOMA-IR в 4,81 рази, а також у хворих на T2DM+ожиріння, відповідно, в 2,44 та 3,20 рази, стосовно значень хворих на T2DM, що вказує на важливий внесок ожиріння у носіїв А алеля на прогресування резистентності до інсуліну при T2DM.

У хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом як у носіїв алелі С, так і в носіїв алелі G гена TP53 (rs1042522) встановлені вірогідно вищі значення інсуліну та HOMA-IR порівняно з поєднаним перебігом T2DM з ожирінням ожиріння, що вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у прогресування інсулінорезистентності при T2DM.

У хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом в межах генотипу C/C гена TP53 (rs1042522) значно вищий рівень інсуліну в плазмі (у 4,18 рази) та HOMA-IR (у 3,99 рази), порівняно з пацієнтами з T2DM, вказує на важливий внесок як хронічного панкреатиту, так і ожиріння у прогресування інсулінорезистентності при T2DM. В межах генотипу C/G гена TP53 (rs1042522) значно вищі рівні параметрів глікемічного профілю та HOMA-IR у пацієнтів із T2DM+ожирінням + CP проти контролю можуть свідчити про ризик високої резистентності до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім перебігом.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що поєднання цукрового діабету 2 типу, ожиріння і хронічного панкреатиту має взаємообтяжливий перебіг, який обумовлений спільними патогенетичними ланками, зокрема, запаленням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією, з урахуванням поліморфізму генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522).

Уперше за умови коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом показано дисфункціональну та неконтрольовану лейкоцитарну реакцію. При цьому у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла / ожирінням без хронічного панкреатиту виявляється вірогідний негативний зв'язок між та відсотком сегментоядерних нейтрофілів та активністю амінотрансфераз.

Уперше виявлено однонаправлені зміни ліпидограми у хворих на T2DM незалежно від коморбідності з максимальними порушеннями при поєднанні T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним

панкреатитом. На вираженість порушень ліпідного обміну впливає як надмірна маса тіла/ожиріння, так і хронічний панкреатит.

Уперше встановлено, що поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту асоціюється з алелю С (генотипами С/С та С/А) гена IRS1(rs2943640),($p<0,05$), а також з алелю С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах гена TP53 (rs1042522), ($p<0,05$). У хворих на цукровий діабет 2 типу, а також на поєднаний його перебіг з ожирінням встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та порушенням ліпідного профілю, при цьому максимальні зміни ліпидограми зафіксовано у носіїв С/С генотипу. Дані ліпідної панелі у носіїв алелю С гена TP53 (rs1042522) в гетерозиготному стані (генотип С/Г) у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно відрізнялися від даних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а також при його поєднанні з ожирінням, $p<0,05$.

У носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсулінорезистентності, які вірогідно більші даних у хворих на цукровий діабет 2 типу та у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу й ожиріння, що обґрунтовує роль хронічного панкреатиту у носіїв С алеля на прогресування резистентності до інсуліну при цукровому діабеті 2 типу. У носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640) вірогідно вищі рівні інсуліну й HOMA-IR у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту, а також у хворих на цукровий діабет 2 типу й ожиріння, стосовно значень хворих на цукровий діабет 2 типу, що вказує на значний внесок ожиріння у прогресування резистентності до інсуліну при цукровому діабеті 2 типу у цих хворих.

Уперше показано, що при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту як у носіїв алелі С генотипу С/С

гена TP53 (rs1042522) значно вищий рівень інсуліну в плазмі та HOMA-IR порівняно з пацієнтами з діабетом без комор бідності, що вказує на важливий внесок як хронічного панкреатиту, так і ожиріння у прогресування інсулінорезистентності при діабеті 2 типу. У носіїв алелі G генотипу C/G гена TP53 (rs1042522) із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту встановлено значно вищі рівні параметрів глікемічного профілю та HOMA-IR проти контролю, що свідчить про ризик високої резистентності до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім перебігом.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації поліморфізму генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522) із показниками вуглеводного та ліпідного обмінів розширюють наукові знання щодо механізмів коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння і хронічного панкреатиту.

Отримані дані науково обґрунтовують значний внесок у прогресування інсулінорезистентності ожиріння і хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету; патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету; патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії; 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; хронічний панкреатит; коморбідність; поліморфізм генів; вуглеводний обмін; ліпідний обмін; патогенез.

ANNOTATION

Hevko U.P. The role of genetic and metabolic factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus combined with obesity and chronic pancreatitis. – 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, 2021.

The dissertation provides a new, scientifically based theoretical generalization and the solution of the current problem, which was to establish the basic genetic and metabolic patterns of comorbid course of T2DM in combination with obesity and chronic pancreatitis.

The first phase of the study for retrospective analysis of medical records included 579 patients with T2DM, who were hospitalized in the endocrinology department of Ternopil University Hospital in 2018-2019. 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. The Bioethics Commission of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine didn't reveal violations of moral and ethical norms during the researches (minutes of the meeting № 63 of March 15, 2021).

Verification of T2DM was performed according to the recommendations of the American Diabetes Association (2019). All patients with T2DM, had subcompensated diabetes. Verification of chronic pancreatitis (CP), exocrine insufficiency of moderate severity was based on the Unified Clinical Protocol of Primary, Secondary (Specialized) Medical Care and medical rehabilitation

"Chronic Pancreatitis" and the recommendations of the American Pancreatic Association.

Inclusion criteria: clinical, laboratory and instrumental signs of T2DM, CP and obesity, no sharp increase (not more than 3 times from the upper limit of normal) of alpha-amylase, lipase, ALT, AST, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase of the blood.

Exclusion criteria from the study: signs of clinically significant neurological, mental, renal, hepatic (including nonalcoholic fatty liver disease), immunological, gastrointestinal, urogenital disorders, lesions of the musculoskeletal system, skin, sense organs, endocrine system (except T2DM) or hematological diseases that are uncontrolled, acute pancreatitis, unstable or life-threatening heart disease, patients with malignant neoplasms who have not been in complete remission for at least 5 years, medication (drug) dependence, alcohol dependence.

The combined course of T2DM with overweight/obesity and chronic pancreatitis is characterized by a dysfunctional and uncontrolled leukocyte response. There is a significant negative relationship between the percentage of segmented neutrophils and the activity of ALT and AST in patients with T2DM with overweight (respectively, $r = -0.23$, $p = 0.018$ and $r = -0.19$, $p = 0.045$) and obesity (respectively, $r = -0.18$, $p = 0.007$ and $r = -0.15$, $p = 0.033$), while the highest aminotransferase activity indices are diagnosed in patients with a combined course of T2DM with chronic pancreatitis.

Impaired lipid metabolism in patients with T2DM, regardless of comorbidity, is characterized by a significant increase of the concentration of total cholesterol, LDL cholesterol, triacylglycerols, non-HDL cholesterol and a decrease of HDL cholesterol in blood serum ($p < 0.006$), but the most pronounced change is in combination with T2DM with overweight/obesity and chronic pancreatitis. Both overweight/obesity and chronic pancreatitis affect the severity of lipid metabolism disorders, but as the body mass index increases, the number of patients with T2DM with dyslipidemia increases too ($p < 0.001$), characterized by exceeding the target

values of all indices of the lipid profile, while in most patients with T2DM and pancreatitis, only the levels of LDL cholesterol ($p < 0.05$) and triacylglycerols ($p < 0.001$) exceed the target values.

In patients with a combined course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis, there is a significant influence of genotypes C/C and C/A of the IRS1 gene on the development of the studied comorbidity ($p < 0.05$), which is confirmed by a significant difference in the dominant model of inheritance of the IRS1 gene only in combination with T2DM with obesity and chronic pancreatitis compared with the control group ($p < 0.001$). Therefore, the presence of the C allele in both homozygous and heterozygous states may increase the risk of development of comorbid course of T2DM with obesity and chronic pancreatitis.

In patients with a combined course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis there is a significant effect of the C allele in both homozygous and heterozygous states on the development of comorbidity ($p < 0.05$), which is confirmed by a significant difference in the dominant model of inheritance of the TP53 gene at T2DM and in the recessive model of inheritance of the TP53 gene in combination with T2DM with obesity compared with the control group ($p < 0.05$).

In patients with T2DM, as well as the combined course of T2DM with obesity, an association was found between the IRS1 gene polymorphism (rs2943640) and lipid profile abnormalities, with maximum changes of the lipid profile recorded in C/C genotype carriers. Within the C/C genotype of the IRS1 gene (rs2943640) in patients with comorbid course of T2DM with obesity and chronic pancreatitis, significantly lower concentrations of HDL cholesterol (by 17.3 %, $p = 0.02$) and significantly higher levels of triacylglycerols (by 24, 8 %, $p = 0.04$), non-HDL cholesterol (by 12.3 %, $p = 0.03$) and remnant cholesterol (by 24.5 %, $p = 0.04$) were found, in relation to patients with comorbid course of T2DM and obesity. At the same time, within the C/A genotype of the IRS1 gene (rs2943640), significant changes of lipid profile indices were found in patients with comorbid course of T2DM and obesity relative to the control group, $p < 0.001$.

In patients with T2DM with concomitant obesity and chronic pancreatitis, the data of the lipid panel of carriers of the C allele of the TP53 gene (rs1042522) in the heterozygous state (genotype C/G) significantly differ from the results of these groups of patients with T2DM, T2DM with obesity and control group, $p < 0.05$. Thus, the presence of the C allele of the TP53 SNP gene (rs1042522) in a heterozygous state may indicate an increased risk of dyslipidemia development in patients with T2DM with concomitant obesity and chronic pancreatitis.

Carriers of the C allele of the IRS1 gene (rs2943640), patients with a combined course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis have the highest levels of insulin and HOMA-IR, which are significantly higher from the results of patients with T2DM (4.30 times and 4.15 times, respectively) and from the results of patients with T2DM + obesity (1.65 times and 1.69 times, respectively), which indicates the contribution of chronic pancreatitis in carriers of the C allele in the progression of insulin resistance at T2DM. Carriers of the A allele of the IRS1 gene (rs2943640), patients with a combined course of T2DM with obesity and chronic pancreatitis have significantly higher levels of insulin in 4.08 times and HOMA-IR in 4.81 times, as well as in patients with T2DM + obesity, in 2.44 and 3.20 times, respectively, in relation to the results of patients with T2DM, which indicates an important contribution of obesity in carriers of the A allele in the progression of insulin resistance at T2DM.

Patients with T2DM with obesity and chronic pancreatitis in both carriers of the C allele and carriers of the G allele of the TP53 gene (rs1042522) have significantly higher levels of insulin and HOMA-IR compared with the combined course of T2DM with obesity, which indicates an important contribution of chronic pancreatitis in the progression of insulin resistance at T2DM.

Patients with T2DM with obesity and chronic pancreatitis within the C/C genotype of the TP53 gene (rs1042522) have significantly higher insulin level in plasma (in 4.18 times) and HOMA-IR (in 3.99 times) compared to patients with T2DM, which indicates an important contribution of both chronic pancreatitis and

obesity in the progression of insulin resistance at T2DM. Within the C/G genotype of the TP53 gene (rs1042522), significantly higher levels of glycemic profile and HOMA-IR values in patients with T2DM + obesity + CP against control may indicate a risk of high insulin resistance in patients with T2DM with concomitant course.

Scientific novelty of the obtained results. It was first established that the combination of T2DM, obesity and chronic pancreatitis has a mutually aggravating course, which is due to common pathogenetic links, in particular, inflammation, insulin resistance and dyslipidemia, taking into account the polymorphism of IRS1 (rs2943640) and TP53 (rs1042522) genes.

For the first time, a dysfunctional and uncontrolled leukocyte response was shown in the comorbid course of T2DM with overweight/obesity and chronic pancreatitis. At the same time, in patients with T2DM with overweight/obesity without chronic pancreatitis there is a significant negative relationship between the percentage of segmented neutrophils and aminotransferase activity.

For the first time, unidirectional changes of the lipid profile in patients with T2DM regardless of comorbidity with maximum disturbances in the combination of T2DM with overweight/obesity and chronic pancreatitis were detected. The severity of lipid metabolism disorders is affected by both overweight/obesity and chronic pancreatitis.

It was first established that the combined course of type 2 diabetes, obesity and chronic pancreatitis is associated with the C allele (genotypes C/C and C/A) of the IRS1 gene (rs2943640), ($p < 0.05$), as well as with the C allele in both homozygous and heterozygous states of the TP53 gene (rs1042522), ($p < 0.05$). In patients with T2DM, as well as its combined course with obesity, an association was established between the IRS1 gene polymorphism (rs2943640) and lipid profile abnormalities, with maximum changes of the lipid profile recorded in carriers of the C/C genotype. Data of the lipid panel of carriers of the C allele of the TP53 gene (rs1042522) in the heterozygous state (genotype C/G) in patients

with T2DM with concomitant obesity and chronic pancreatitis were significantly different from those in patients with T2DM and also in its combination with obesity, $p < 0.05$.

Carriers of the C allele of the IRS1 gene (rs2943640), patients with combined course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis have the highest indices of insulin resistance, which are significantly higher from the results of patients with T2DM and patients with combined course of T2DM and obesity, which justifies the role of chronic pancreatitis in carriers of the C allele in the progression of insulin resistance at T2DM. Carriers of the A allele of the IRS1 gene (rs2943640) have significantly higher levels of insulin and HOMA-IR in patients with combined course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis, as well as in patients with T2DM and obesity, relative to the results of patients with T2DM, indicating a significant contribution of obesity in the progression of insulin resistance at T2DM in these patients.

For the first time, it was shown that at the comorbid course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis in carriers of the C allele of the C/C genotype of the TP53 gene (rs1042522) have significantly higher insulin level in plasma and HOMA-IR compared to patients with T2DM without comorbidities, which indicates an important contribution of both chronic pancreatitis and obesity in the progression of insulin resistance at T2DM. Carriers of the G allele of the C/G genotype of the TP53 gene (rs1042522) with comorbid course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis had significantly higher levels of glycemic profile and HOMA-IR values against control, indicating a risk of high resistance to insulin in patients with T2DM with concomitant course.

The practical significance of the obtained results. The obtained data on the association of polymorphism of IRS1 (rs2943640) and TP53 (rs1042522) genes with carbohydrate and lipid metabolism indices expand the scientific knowledge on the mechanisms of comorbid course of T2DM, obesity and chronic pancreatitis.

The obtained data scientifically substantiate a significant contribution in the progression of insulin resistance, obesity and chronic pancreatitis in patients with T2DM.

Theoretical provisions of the dissertation are introduced into the educational process at the department of Pathophysiology of Ivano-Frankivsk National Medical University; department of Pathologic Physiology of Bukovinian State Medical University; department of Pathophysiology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy; departments of 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; chronic pancreatitis; comorbidity; gene polymorphism; carbohydrate metabolism; lipid metabolism; pathogenesis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Does comorbid obesity or chronic pancreatitis influence the choice and effectiveness of glucose-lowering therapy in type 2 diabetic patients? / M. Marushchak, U. Nevko, I. Krynytska, Y. Danylevych, S. Danchak, L. Mazur. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021. Vol. 56, №. 1. P. 24–32.
2. Исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронического панкреатита / У. П. Гевко, О. М. Копаница, Г. В. Лукьянцева, И. Я. Криницкая, М. И. Марущак. *Azerbaijan Medical Journal*. 2020. № 4. P. 21–29.

3. 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.
4. Гевко У. П., Марущак М. І. Генетика цукрового діабету 2 типу та його поєднання з ожирінням і хронічним панкреатитом. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 4. С. 103–113.
5. Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність / У. П. Гевко, І. Г. Дікова, Х. Я. Максів, С. В. Дзига, О. В. Бакалець, Н. Б. Бегош. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 4. С. 132–136.
6. Особливості вуглеводного обміну в пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу: зв'язок із поліморфізмом гена IRS1 / У. П. Гевко, М. І. Марущак, Р. О. Бобик, А. М. Шумеляк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1 (7). С. 37–45.
7. 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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. The Use of Routine Laboratory Tests Indices as Reliable Markers for Comorbidities Associated with Type 2 Diabetes Mellitus / U. Hevko, I. Krynytska, H. Habor, M. Marushchak. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2021. Vol. 116S. ID. 154522.
9. Гевко У. П., Габор Г. Г., Марущак М. І. Показники загального аналізу крові у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конференції, 29–30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 24–25.*

10. Гевко У. П., Ліснянська Н. В., Копаниця О. М. Асоціація між поліморфізмом гена TP53 і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, поєднаного з ожирінням та хронічним панкреатитом. *Priority directions of science and technology development* : abstracts of the 7th International scientific and practical conference, March 20-21, 2021. Kyiv, 2021. P. 138–144.

11. Гевко У. П., Максів Х. Я., Марущак М. І. Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту. *YOUNG SCIENCE 2.0* : зб. матеріалів наук.-практ. конф., 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 24–25.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	21
Вступ	22
Розділ 1 Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту: сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу (огляд літератури)	29
1.1 Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність: епідеміологічні дані	29
1.2 Патогенез цукрового діабету 2 типу та його коморбідного перебігу	34
1.3 Генетика та епігенетика цукрового діабету 2 типу та його поєданого перебігу з ожирінням та хронічним панкреатитом	39
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	49
2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та коморбідною патологією	49
2.2 Особливості цукрознижувальної терапії при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу	54
2.3 Методи дослідження лабораторних показників	59
2.4 Молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів генів IRS1 та TP53	61
2.5 Методи статистичного аналізу, використані у дослідженні	62
Розділ 3 Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла / ожирінням та хронічним панкреатитом: дослідження взаємозв'язків між вуглеводним та	

ліпідним обміном, показниками лейкограми та активністю амінотрансфераз	64
3.1 Діагностична цінність загального аналізу крові й показників вуглеводного обміну при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу	64
3.2 Дослідження взаємозв'язків між активністю амінотрансфераз й показниками лейкоцитарної формули у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту	70
3.3 Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням і хронічним панкреатитом	75
Розділ 4 Встановлення взаємозв'язків між поліморфізмами генів IRS1 та TP53 й вуглеводним і ліпідним обмінами у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом	88
4.1 Асоціація між поліморфізмом субстрату інсулінових рецепторів 1 типу і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, поєднаного з ожирінням та хронічним панкреатитом	88
4.2 Зв'язок поліморфізму гена TP53 та ризику ризик коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу	92
4.3 Особливості показників ліпідного профілю з врахуванням С/А поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом	97

4.4	Особливості показників ліпідного профілю з врахуванням генотипів гена TP53 (rs1042522) у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом	104
4.5	Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу: зв'язок з поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640)	113
4.6	Зв'язок між поліморфізмом гена TP53 (rs1042522) та порушеннями вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу	120
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження		129
Висновки		150
Список використаних джерел		154
Додатки		192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

DM	– цукровий діабет
T2DM	– цукровий діабет 2 типу
IRS	– субстрат рецепторів інсуліну
TP53	– пухлинний протеїн p53
IP	– інсулінорезистентність
PI3-кіназа	– фосфатидил інозитол 3-кіназа
АФО	– активні форми кисню
CP	– хронічний панкреатит
HbA1c	– глікований гемоглобін
ІМТ	– індекс маси тіла
NLR	– співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів
ЗХС	– загальний холестерол
ТГ	– триацигліцероли
ХС- ЛПВЩ	– холестерол ліпопротеїди високої щільності
ХС- ЛПНЩ	– холестерол ліпопротеїди низької щільності
Me	– медіана
РХС	– залишковий (ремнантний) холестерол

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет є найпоширенішим ендокринним захворюванням у всьому світі [1, 2]. Міжнародна федерація діабету зазначає, що у 2019 році цукровий діабет (DM) діагностовано у 463 млн людей, з них у 91 % – цукровий діабет 2 типу (T2DM), а витрати на лікування DM склали понад 727 млрд доларів. До 2045 р. прогнозується зростання захворюваності на DM до 700 млн осіб, що становитиме понад 10 % всієї популяції [3]. Варто вказати, що DM є не лише складною медичною, але й соціальною проблемою, оскільки характеризується високим ризиком розвитку інвалідизуючих ускладнень. Очевидно, T2DM є погано контрольованою епідемією, яка поглиблюється коморбідністю, що вимагає активних досліджень механізмів розвитку, особливостей перебігу, методів профілактики, лікування та попередження ускладнень [4].

В умовах коморбідності багато захворювань, в тому числі і T2DM, набуває атиповий перебіг, підвищується ризик ускладнень, посилюється проблема поліпрагмазії, знижується прихильність пацієнтів до лікування [5]. Найчастіше T2DM пов'язаний з такими розладами, як дисліпідемія, ожиріння та резистентність до інсуліну [6]. Встановлено, що 86,0 % дорослих осіб з T2DM мають надмірну масу тіла, з них 52,0 % – ожиріння та 8,1 % – морбідне ожиріння [7]. У свою чергу, надмірна кількість абдомінальної жирової тканини, порушення її регуляції та запалення характеризуються посиленою секрецією діабетогенних адипоцитокінів, які пов'язують ожиріння та дисліпідемію з T2DM через порушення дії інсуліну в органах організму, включаючи скелетні м'язи, мозок та печінку [4]. Хоча більшість наукової літератури присвячена розвитку DM у хворих на хронічний панкреатит [8], існує й зворотна залежність: екзокринна недостатність підшлункової залози виявляється у 35 % хворих на T2DM [9]. Так, у дослідженні Zhuravleva L. V. та співавт. 53,3 % хворих на T2DM мали

екзокринну недостатність підшлункової залози, підтверджену рівнем еластази-1 у калі [10].

Незважаючи на значні успіхи у дослідженнях генетичної схильності до T2DM, які були підтверджені великомасштабними геномними та клінічними дослідженнями [11, 12], більшість генетичних факторів, що спричинюють розвиток T2DM, залишаються не визначеними [13, 14]. Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором у передачі сигналів інсуліну. Наукові дослідження пов'язують поліморфізм гена IRS-1 з інсулінорезистентністю та T2DM у різних популяціях [15, 16]. Особливий інтерес приділяється також пухлинному протеїну p53 (TP53), який є фундаментальним для запобігання розвитку пухлин шляхом регулювання важливих клітинних процесів, таких як відновлення реплікації ДНК, зупинка клітинного циклу, старіння й апоптоз [17]. На даний момент стало очевидним, що TP53 може регулювати вироблення енергії, а також різні аспекти метаболізму [18, 19]. Було висловлено припущення, що TP53 також може відігравати роль у метаболічних захворюваннях, таких як DM та ожиріння [20]. Дослідження поліморфізмів генів IRS1 та TP53 в українській популяції у хворих коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом у доступній науковій літературі відсутні. Недостатньо вивченими залишаються зміни метаболізму ліпідів у хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту з урахуванням впливу генетичних чинників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних наукових робіт 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) та «Системні та органні порушення за

дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ державної реєстрації 016U003390), співвиконавцем яких був здобувач.

Мета дослідження: встановити основні генетично-метаболичні закономірності коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати показники загального аналізу крові й активність амінотрансфераз та встановити ймовірні зв'язки між ними у хворих на коморбідний перебіг ЦД2 з ожирінням та хронічним панкреатитом.

2. Дослідити зміни метаболізму ліпідів у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом з метою визначення внеску коморбідної патології на ліпідний обмін.

3. Встановити поширення поліморфізму генів IRS1 та TP53 у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

4. Оцінити показники ліпідного профілю з врахуванням поліморфізму генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522) у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

5. З'ясувати асоціацію поліморфізму генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522) із вуглеводним обміном у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

Об'єкт дослідження: генетичні й метаболичні фактори у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту.

Предмет дослідження: показники загального аналізу крові, вуглеводного й ліпідного обмінів, активність амінотрансфераз, поліморфізм

генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522) у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту.

Методи дослідження: лабораторні: клінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (оцінка ліпідного і вуглеводного обмінів, активність амінотрансфераз), імуноферментні (рівень інсуліну), полімеразної ланцюгової реакції (поліморфізм генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522)); математико-статистичні (обробка отриманих цифрових результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що поєднання цукрового діабету 2 типу, ожиріння і хронічного панкреатиту має взаємообтяжливий перебіг, який обумовлений спільними патогенетичними ланками, зокрема, запаленням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією, з урахуванням поліморфізму генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522).

Уперше за умови коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом показано дисфункціональну та неконтрольовану лейкоцитарну реакцію. При цьому у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла / ожирінням без хронічного панкреатиту виявляється вірогідний негативний зв'язок між та відсотком сегментоядерних нейтрофілів та активністю амінотрансфераз.

Уперше виявлено однонаправлені зміни ліпідограми у хворих на T2DM незалежно від коморбідності з максимальними порушеннями при поєднанні T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом. На вираженість порушень ліпідного обміну впливає як надмірна маса тіла/ожиріння, так і хронічний панкреатит.

Уперше встановлено, що поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту асоціюється з алелю С (генотипами С/С та С/А) гена IRS1(rs2943640),(p<0,05), а також з алелю С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах гена TP53 (rs1042522), (p<0,05). У хворих на цукровий діабет 2 типу, а також на поєднаний його перебіг з ожирінням встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та

порушенням ліпідного профілю, при цьому максимальні зміни ліпідограми зафіксовано у носіїв C/C генотипу. Дані ліпідної панелі у носіїв алелю C гена TP53 (rs1042522) в гетерозиготному стані (генотип C/G) у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно відрізнялися від даних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а також при його поєднанні з ожирінням, $p < 0,05$.

У носіїв C алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсулінорезистентності, які вірогідно більші даних у хворих на цукровий діабет 2 типу та у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу й ожиріння, що обґрунтовує роль хронічного панкреатиту у носіїв C алеля на прогресування резистентності до інсуліну при цукровому діабеті 2 типу. У носіїв A алеля гена IRS1 (rs2943640) вірогідно вищі рівні інсуліну й HOMA-IR у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту, а також у хворих на цукровий діабет 2 типу й ожиріння, стосовно значень хворих на цукровий діабет 2 типу, що вказує на значний внесок ожиріння у прогресування резистентності до інсуліну при цукровому діабеті 2 типу у цих хворих.

Уперше показано, що при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту як у носіїв алелі C генотипу C/C гена TP53 (rs1042522) значно вищий рівень інсуліну в плазмі та HOMA-IR порівняно з пацієнтами з діабетом без комор бідності, що вказує на важливий внесок як хронічного панкреатиту, так і ожиріння у прогресування інсулінорезистентності при діабеті 2 типу. У носіїв алелі G генотипу C/G гена TP53 (rs1042522) із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту встановлено значно вищі рівні параметрів глікемічного профілю та HOMA-IR проти контролю, що свідчить

про ризик високої резистентності до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім перебігом.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації поліморфізму генів IRS1 (rs2943640) та TP53 (rs1042522) із показниками вуглеводного та ліпідного обмінів розширюють наукові знання щодо механізмів коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння і хронічного панкреатиту.

Отримані дані науково обґрунтовують значний внесок у прогресування інсулінорезистентності ожиріння і хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії; 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 здобувача, яка провела патентно-інформаційний пошук, проаналізувала літературні джерела з досліджуваної проблеми, самостійно провела ретроспективний аналіз, клінічні дослідження, збирала матеріал, провела статистичну обробку отриманих даних, науковий аналіз та узагальнення ретроспективного й клінічного етапів дослідження, сформулювала основні наукові положення і висновки дисертації, написала й оформила дисертаційну роботу. Спільно з науковим керівником розроблено 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» (Тернопіль, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, 2020), VII міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Priority directions of science and technology development» (Київ, 2021), 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (USA, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із яких 3 статті в іноземних періодичних виданнях, що індексуються у наукометричній базі SCOPUS, 4 – у фахових виданнях, що включені у Перелік наукових фахових видань України, 4 – в матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 200 сторінках друкованого тексту і складається із 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 347 найменувань, та додатків. Роботу проілюстровано 57 таблицями та 5 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 36 сторінках.

РОЗДІЛ 1

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ: СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ (огляд літератури)

1.1 Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність: епідеміологічні дані

Цукровий діабет є складною проблемою охорони здоров'я, яка за останні кілька десятиліть викликає занепокоєння міжнародного рівня. За останні кілька десятиків років поширеність цукрового діабету у всьому світі зросла більш ніж удвічі серед чоловіків та в 1,6 раза серед жінок, охопивши понад 420 мільйонів людей у 2014 році [21]. У 2015 році середня поширеність діабету в Європі становила 9,1 %, де у 87-91 % випадків діагностувався цукровий діабет 2 типу (T2DM). [22] Протягом 2000-2017 років поширеність діабету (як % від населення) зросла в США з 3,9 % до 5,8, в Великобританії з 4,4 % до 6,1 %, в Польщі з 5,5 % до 6,3 % [23]. Поширеність цукрового діабету в Україні становить 3,5 млн. осіб, при цьому кількість осіб з встановленим діагнозом – 1,23 млн. осіб (35 % від усіх осіб з діабетом) [24]. Епідеміологічні дослідження вказують на постійне збільшення числа хворих на цукровий діабет серед населення України в середньому на 5-7 % щорічно. Потрібно також врахувати, що T2DM діагностується у все більш молодого населення – в світі кількість нових випадків діабету серед населення молодше 40 років зростає зі значною швидкістю – на 9 % щорічно [25]. За прогнозами, до 2040 року поширеність цукрового діабету зросте до 642 мільйонів, і найбільше збільшення відбудеться в регіонах, що переживають економічний перехід [22]. Потрібно також розуміти, що точність та надійність таких екстраполяцій може бути сумнівною через відсутність статистичних даних ряду країн. Так, кількість хворих на цукровий діабет у всьому світі у 2015 році вже набагато

перевищила прогнозовану в 2000 році на 2030 рік як за даними International Diabetes Federation (324 мільйони), так і ВООЗ (366 мільйонів). Щорічно діабет та його ускладнення призводять до понад 2 мільйонів смертей у всьому світі [21]. Окрім медико-соціального значення, дослідженні також економічні витрати на цукровий діабет, які у 2015 р., за даними Vommer C та співавт становили 13,1 трлн дол. США [26]. Загальні втрати економіки діабету та його ускладнень в Україні складають 36-104 млрд. грн. на рік (1-2,5 % ВВП) [24].

T2DM є багатофакторним генетичним захворюванням, яке спричиняє значну захворюваність та смертність у всьому світі [27]. Мультиморбідність, наявність двох або більше хронічних захворювань [28], є характерним для пацієнтів з T2DM, що робить мультиморбідність у цій популяції важливим клінічним пріоритетом. На думку вчених, мультиморбідність розвивається внаслідок анатомічної близькості уражених органів, спільного патогенезу, причинно-наслідкового зв'язку або випадкового поєднання захворювань [29, 30] або ж ятрогенно внаслідок тривалого застосування лікарських засобів, побічна дія яких може зумовити самостійне захворювання [31]. На формування поліморбідності в разі поєднання захворювань органів травлення та загальносоматичних захворювань можуть впливати одні й ті ж чинники. Так, порушення обміну холестеролу призводить до розвитку холестерозу жовчного міхура, жовчнокам'яної хвороби, жирового гепатозу (стеатогепатиту) та є чинником ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин [32]. За статистичними даними Австралії, діабетичні ускладнення були у понад 80 % хворих, при цьому майже у 50 % пацієнтів було два або більше ускладнень, найчастішим одиничним ускладненням була ретинопатія, за якою слідувала ІХС. [33]. Виявлено, що майже 75 % пацієнтів мали принаймні одну додаткову супутню патологію на момент діагностики T2DM, а 44 % – щонайменше дві супутні патології [34]. Інші дослідження вказують на діабетичні ускладнення у 90 % [35], 91,4 % [36], 84,6 % [37],

44 % [38] хворих на T2DM, що ймовірно залежить від вікової і гендерної охопленості респондентів у дослідження.

Через схожі фактори ризику, такі як ожиріння, ендотеліальна дисфункція, запалення судин та дисліпідемія [39], хворі на T2DM мають більш високий ризик серцево-судинних ускладнень [40, 41], хвороби нирок [42] та гіпертензії [43]. Також у пацієнтів з T2DM встановлено більш високий ризик депресії [44], захворювань шлунково-кишкового тракту [45], щитоподібної залози [46, 14] та хронічного обструктивного захворювання легень [48, 49]. T2DM тісно пов'язаний із надмірною масою тіла та низькою фізичною активністю. Показано, що 86 % дорослих осіб з T2DM мають зайву вагу або страждають ожирінням, з них 52 % мають ожиріння та 8,1 % – морбідне ожиріння [50]. З іншого боку, T2DM виявляється у 90-95 % пацієнтів з ожирінням, при цьому протягом багатьох років захворювання не діагностується через поступовий розвиток гіперглікемії [51]. Хоча більшість наукової літератури присвячена розвитку T2DM у хворих на панкреатит [52], існує й зворотна залежність: екзокринна недостатність підшлункової залози виявляється у 35 % хворих на T2DM [53]. Крім того, високий рівень дефіциту вітаміну D є ще одним фактором, пов'язаним як із ожирінням, так і з T2DM [54]. Крім того, вищий ризик захворювання нирок у хворих на T2DM також пов'язаний із вмістом вітаміну 25 (ОН) D у сироватці крові у 66 % пацієнтів [55]. За даними К. Екогу та співав., найпоширенішими супутніми захворюваннями при T2DM були гіпертензія (приблизно трьох з чотирьох осіб), проблеми із зором (у кожної другої особи), гіперліпідемія та ожиріння (кожен третій пацієнт) [56]. Дослідження турецьких вчених показало, що найпоширенішими супутніми захворюваннями у хворих на T2DM були гіпертензія (84,9 %) та гіперліпідемія (65,6 %), поширеність ожиріння становила 54,4 %, нефропатії – 36,6 %, ішемічної хвороби серця – 22,8 %, ретинопатії – 18,5 %, інсульту – 4,8 % [57]. При цьому вік, тривалість діабету та вживання інсуліну суттєво пов'язані з усіма супутніми захворюваннями.

Встановлено, що жінки з T2DM мають меншу ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань та хронічної хвороби нирок та більшу поширеність депресії [36]. Зниження поширеності бронхіальної астми у хворих на T2DM може бути пов'язане з кореляцією між вживанням метформіну та зменшенням загострень астми [58]. Оскільки T2DM сильно корелює з ожирінням, як і астма [59] та депресія [60], пацієнти після діагностики T2DM працюють у напрямку зниження свого ІМТ, що одночасно впливає й на інші захворювання. Ще одним ускладненням T2DM є еректильна дисфункція (близько 35 % чоловіків) [61] як наслідком дисфункції ендотелію та мікроангіопатій, гіпертензії або антигіпертензивного лікування [62]. Загалом поширеність мікросудинних ускладнень майже вдвічі більша порівняно з макросудинними ускладненнями (20,41 % проти 10,20 %) [63].

Оскільки підшлункова залоза продукує гормони з діаметрально протилежною дією, які забезпечують динамічну рівновагу ендокринної системи, тому будь-які патологічні зміни в ній завжди ведуть до різного ступеня вираженості метаболічних порушень [64]. Так, за даними Романуха В.В., в Україні за останні 7 років поширеність захворювань підшлункової залози зросла на 118 %, а захворюваність – на 91,5 %, що становить найвищий приріст серед усіх захворювань органів травлення [66]. Показники захворюваності на ХП коливаються в межах від 4,0 на 100 тис населення у Великобританії [65] та США [68], відповідно, 5,0 у Польщі [67], 6,4 у Німеччині [69], 7,7 у Франції [71], 7,8 у Чехії [70], 10,0 у Данії [73] до 13,4 у Фінляндії [72].

В етіології тільки 20–30 % випадків ХП є наслідком перенесеного раніше гострого панкреатиту, тоді як частими причинами розвитку є зловживання алкоголем, захворювання жовчовідвідних шляхів, гіперліпідемія, хронічний абдомінальний ішемічний синдром та ін. [74, 75]. Деякі дослідження припускають, що роль алкоголю як етіологічного фактора

ХП може бути менш помітною, наприклад, у японських чи американських популяціях, стосовно європейських [76-78]. Як самостійний етіологічний фактор розвитку ХП останнім часом стали розглядати ожиріння, яке неухильно зростає у всьому світі [79, 80]. За даними ВООЗ, у 2016 році 1,9 мільярда людей у віці старше 18 років мали надлишкову вагу, з них понад 650 мільйонів страждали ожирінням, при цьому кількість осіб з ожирінням у всьому світі зросла втричі з 1975 по 2016 рік [81]. Стандартизовані за віком середні зміни індекса маси тіла протягом останніх 40 років варіювали від майже відсутнього збільшення ІМТ в регіоні Східної Європи (Білорусь, Латвія, Литва, Російська Федерація та Україна) до значного збільшення (1 кг/м² кожні 10 років) в центральній Латинській Америці (включаючи Колумбію, Сальвадор, Гватемалу, Мексику, Панаму та Венесуелу) [82]. Ожиріння негативно впливає майже на всі фізіологічні функції організму і становить значну загрозу для здоров'я населення. Воно підвищує ризик розвитку багатьох захворювань, таких як цукровий діабет [83], серцево-судинні захворювання [83], рак [84], порушення опорно-рухового апарату [85], панкреатит [86] та погане психічне здоров'я [87], які негативно впливають на якість життя, продуктивність праці та витрати на охорону здоров'я. Збільшення ожиріння, ймовірно, є наслідком складної взаємодії між зміною харчового середовища, фізичною активністю, соціально-економічними, екологічними та генетичними факторами [88, 89]. Останнім часом звертають увагу на ймовірність генетичних факторів у розвитку ожиріння, проте на даний час генетичні варіанти, пов'язані з ожирінням, пояснюють лише незначну частину дисперсії індекса маси тіла [90]. Науковцями висловлено припущення, що генетичні варіанти ожиріння безпосередньо не спричиняють ожиріння, але можуть модулювати підвищений ризик ожиріння в умовах несприятливого для ожиріння середовища [91].

Перебіг T2DM, ожиріння та ХП в більшості випадків не є ізольованим, тому потребує поглиблення знань стосовно патогенетичних ланок при їх поєднаному перебігу [92-94]. З іншого боку, незважаючи на велику кількість досліджень, T2DM продовжує залишатись вагомим причиною смертності [95], а також великої кількості ускладнень. Очевидно, що T2DM є погано контрольованою епідемією, яка вимагає активних досліджень механізмів розвитку, особливостей перебігу, методів профілактики, лікування та попередження ускладнень. Оскільки патогенез T2DM багатогранний та стосується безлічі патофізіологічних аберацій, необхідно детальніше і глибше вивчити особливості патогенезу [90, 96].

1.2 Патогенез цукрового діабету 2 типу та його коморбідного перебігу

Дисфункція β -клітин традиційно асоціюється із їх загибеллю [97]. Однак останні дані свідчать про те, що дисфункція β -клітин при T2DM може обумовлюватися більш складною мережею взаємодій між навколишнім середовищем клітини та різними молекулярними шляхами, пов'язаними з клітинною біологією [98]. У надмірному поживному стані, подібному до стану ожиріння, часто спостерігаються гіперглікемія та гіперліпідемія, що сприяє IP та хронічному запаленню. За цих обставин, β -клітини, через різницю в їх генетичній сприйнятливості, піддаються токсичному впливу, включаючи запалення, метаболічний та інші види стресу (ендоплазматичного ретикулуму, амілоїдний стрес), що в кінцевому підсумку може призвести до втрати цілісності острівців Лангенгарса [97, 100].

Надлишок вільних жирних кислот і гіперглікемія призводять до дисфункції β -клітин, індукуючи стрес ендоплазматичного ретикулуму шляхом активації шляхів апоптотичної розгорнутої протеїнової реакції [99]. Насправді ліпотоксичність, глюкотоксичність та глюколіпотоксичність, що

виникають при ожирінні, викликають метаболічний та окиснювальний стрес, що призводить до пошкодження β -клітин [98, 101]. Стрес, спричинений високим рівнем насичених вільних жирних кислот, може активувати шлях розгорнутої протеїнової реакції за допомогою декількох механізмів, включаючи інгібування сарко/ендоплазматичного ретикулума Ca^{2+} АТФази; активацію IP3 рецепторів або прямого порушення гомеостазу ендоплазматичного ретикулума. Крім того, стійкі високі рівні глюкози збільшують біосинтез проінсуліну та амілоїдних поліпептидних острівців у β -клітинах, що призводить до їх накопичення та збільшує продукцію окиснювального протеїна, що опосередковується активними формами кисню [99]. Ці ефекти змінюють фізіологічну мобілізацію Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму і сприяють проапоптотичним сигналам, деградації мРНК проінсуліну та індукують вивільнення інтерлейкіну 1β , який посилює місцеве запалення острівців [98, 100, 101].

Для задоволення метаболічних потреб секреція інсуліну повинна бути тонко регульована. З цієї причини повинна бути збережена належна цілісність острівців, щоб дозволити β -клітинам реагувати на метаболічні потреби. Інсулін – це пептидний гормон, що синтезується у β -клітинах панкреатичних острівців Лангерганса як і його попередник, проінсулін. Проінсулін синтезується в рибосомах грубого ендоплазматичного ретикулума. Секреторні везикули переносять проінсулін з ендоплазматичного ретикулума в апарат Гольджі, де він виділяється в кровообіг у вигляді інсуліну. Частина проінсуліна залишається непертвореною і присутня в секреторних гранулах та виділяється в кровообіг з інсуліном [102]. У здорової людини близько 80 – 90 % загальної концентрації інсуліну походить від біологічно активного інсуліну, у той же час вивільнення проінсуліну суттєво збільшується як у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, так і за умови переддіабету [103]. Srihardyastutie A. та

співавт. також підтримують концепцію первинного дефекту перетворення проінсуліну в патогенезі діабету 2 типу [104].

Основною причиною гіперглікемії при ЦД 2 типу є порушення секреції інсуліну та підвищення інсулінорезистентності [105]. Інсулінорезистентність визначається як стан зменшення здатності інсуліну стимулювати поглинання та метаболізм глюкози в клітинах-мішенях при фізіологічній концентрації. Інсулінорезистентність зазвичай передує розвитку ЦД 2 типу. Недавні дослідження повідомили про збільшення рівня інтактного проінсуліну в осіб, резистентних до інсуліну [106]. Дві основні гіпотези були викладені для пояснення гіперпроінсулінемії при цукровому діабеті 2 типу: підвищене вивільнення проінсуліну може бути результатом внутрішнього дефекту в процесі перетворення проінсуліну, що призводить до збільшення вивільнення незрілих попередників інсуліну і, таким чином, сприяє порушенню функції β -клітин при ЦД 2 типу. Альтернативно, гіперпроінсулінемія може бути спричинена підвищеною секреторною потребою β -клітин, що призводить до виснаження гранул інсуліну з «резервного пулу», який, як вважають, містить більшу кількість незрілого попередника інсуліну [107]. Однак молекулярна патофізіологія резистентності до інсуліну, порушення секреції інсуліну та HbA1c як одного з критеріїв розвитку ЦД 2 типу до цього часу незрозуміла.

Збільшення рівня глюкози в сироватці крові спонукає β -клітини підшлункової залози збільшувати секрецію інсуліну для підтримки гомеостазу нормальної глюкози в крові, так звана компенсаторна гіперінсулінемія [102, 108]. За цих умов β -клітини панкреатичних острівців Лангерганса посилено працюють для секреції інсуліну, проте секреторні гранули β -клітин продукують інтактний проінсулін у високій концентрації, що вказує на виснаження β -клітин при ЦД 2 типу [102, 108]. Зниження рівня інсуліну може стимулювати гідроліз триацилгліцеролів, що збільшить рівень вільних жирних кислот. Збільшення концентрації вільних жирних кислот зменшує інгібуючий ефект інсуліну на глюконеогенез та глікогеноліз, тим

самим підвищуючи рівень глюкози в крові. Підвищення концентрації вільних жирних кислот у крові та клітинних триацилгліцеролів, головним чином, у печінці, м'язах та підшлунковій залозі визначає ліпотоксичність діабетогенного ефекту. Хронічний вплив аномально високого рівня глюкози протягом багатьох років (хронічна гіперглікемія), глюкотоксичність та ліпотоксичність можуть призвести до токсичного впливу на β -клітини. Отже, хронічна гіперглікемія може спричинити дефект секреції інсуліну та погіршити резистентність до інсуліну [109].

Патогенезу T2DM приписують кілька факторів, генетичні фактори та фактори навколишнього середовища є основними факторами, а T2DM також тісно пов'язаний із ожирінням та надмірною вагою [110-112]. що призводить до взаємодії адаптивних клітин з макрофагами жирової тканини для модифікації стану їх активації [113]. Запальний та імунно-опосередкований розвиток T2DM в результаті цитокінів, включаючи IL-6, TNF- α , IL-1, IL-10 та TGF- β також було зазначено як один із факторів розвитку СД [114]. Крім того, вплив генетичних поліморфізмів на про- та протизапальні цитокіноспецифічні гени, такі як TNF- α та IL 10, є часто спостережаним фактором ризику розвитку діабету [115].

Класичний погляд на механізми розвитку T2DM при ожирінні полягає в тому, що першим ураженням є інсулінорезистентність, а потім гіперінсулінемія, і що гіперглікемія виникає як наслідок недостатності β -клітин для продукції достатньої кількості інсуліну. Інсулінорезистентність у м'язах обумовлена спадковими факторами та факторами навколишнього середовища і є найбільш раннім виявленим порушенням T2DM [116-118]. Taylor R. запропонував "гіпотезу подвійного циклу", щоб краще пояснити механізми T2DM у пацієнтів із ожирінням [117]. Резистентність до інсуліну є найбільш раннім маркером розвитку T2DM [119]. Однак у виникненні гіперглікемії та клінічного діабету бере участь печінкова, а не м'язова резистентність до інсуліну [120]. Вже існуюча м'язова резистентність до

інсуліну, спричинена спадковими факторами та факторами навколишнього середовища, призводить до підвищеного рівня інсуліну в плазмі крові, що разом із підвищеним калорійним перевантаженням зумовлює накопичення жиру в печінці. У свою чергу, це спричиняє печінкову резистентність до інсуліну, отже, неспроможність інсуліну пригнічувати вироблення глюкози в печінці [121]. Тому, зростання рівня глюкози в плазмі, а також наступна підвищена базальна секреція інсуліну посилює стеатоз печінки. Це утворює перший «порочний цикл» (цикл печінки). Інфільтрація жиру в печінці та пов'язаний з цим великий обмін жирних кислот викликає надмірний вплив β -клітин на жирні кислоти, що погіршує секрецію інсуліну у відповідь на прийом їжі та призводить до гіперглікемії. Гіперглікемія ще більше стимулюватиме секрецію інсуліну, що, як наслідок, посилить ліпогенез печінки, тим самим пов'язуючи цикл печінки з новим «порочним циклом» (цикл підшлункової залози) [122].

Основні ланки патогенезу ЦД 2 типу мають тісні зв'язки з функціональним станом підшлункової залози. До них належать оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, зміни ліпідного та цитокінового спектра крові, дисбаланс між ендотеліальним фактором релаксації NO і вазоконстрикторними чинниками, коагуляцією та фібрinolізом [123].

Відомо, що значущим чинником формування ХП при ЦД 2 типу є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, які розвиваються внаслідок надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперглікемії і гіперліпідемії [124]. При виникненні та прогресуванні ожиріння збільшується надходження в ПЗ вільних жирних кислот, що призводить до накопичення ліпідів усередині панкреатоцитів та розвитку стеатозу підшлункової залози [125].

Хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу мають спільні патогенетичні фактори, які викликають їх розвиток і прогресування, а отже, можуть ініціювати і підсилювати один одного [126]. Відзначається, що в осіб

з цукровим діабетом приблизно в 2 рази вищий ризик розвитку панкреатиту, і, навпаки, вважається, що предіабет і / або цукровий діабет розвивається приблизно у $\frac{1}{3}$ пацієнтів, які перенесли гострий панкреатит [127]. За результатами досліджень Л.В. Журавлева і Ю.А. Шеховцова (2016), зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, яка визначалася за рівнем фекальної панкреатичної еластази-1, зустрічається в середньому у 53,3 % всіх обстежуваних хворих з T2DM [124].

Отже, аналіз літературних джерел свідчить про обтяження механізмів перебігу цукрового діабету 2 типу, ожиріння і хронічного панкреатиту одне одним, що потребує детального вивчення.

1.3 Генетика та епігенетика цукрового діабету 2 типу та його поєданого перебігу з ожирінням та хронічним панкреатитом

Гени відіграють важливу роль у розвитку цукрового діабету 2 типу. Дослідниками запропоновано взаємодію між безліччю генетичних факторів та факторів навколишнього середовища, що сприяють розвитку захворювання [129]. Досягнення технологій генотипування та генетичної інформації полегшили застосування досліджень асоціацій, що стосуються геномів для виявлення генів сприйнятливості до T2DM. Протягом останнього десятиліття в рамках досліджень асоціацій геному (GWAS) із збільшенням розміру вибірки було виявлено 144 генетичні варіанти у 129 локусах, асоційованих з T2DM [130, 131, 132, 133]. Серед виявлених нуклеотидних поліморфізмів (SNP), деякі з них здійснюють свій вплив на T2DM за рахунок зниження чутливості до інсуліну, тоді як більшість проявляють свій ефект через порушення функції бета-клітин [130, 134]. Найбільш всебічне та детальне вивчення фенотипових ефектів асоційованих з діабетом локусів нещодавно окреслило дев'ять локусів, пов'язаних з функцією бета-клітин, та чотири локуси з інсулінорезистентністю або нечутливістю до інсуліну [135].

Так, кластерний аналіз згрупував 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 кластер (MTNR1B, GSK) містив алелі ризику, пов'язані зі зниженою секрецією інсуліну та гіперглікемією натще. ARAP1 становив третій кластер, що характеризується дефектами в перетворенні інсуліну. Четвертий кластер (TCF7L2, SLC30A8, HHEX / IDE, CDKAL1, CDKN2A / 2B) був визначений локусами, що впливають на перетворення та секрецію інсуліну без помітних змін рівня глюкози натще. Кінцева група містила 20 локусів ризику без чітких зв'язків із безперервними глікемічними ознаками, які впливають на схильність до T2DM.

Кілька відтворюваних досліджень GWAS підтвердили встановлені гени сприйнятливості до T2DM в локусах SLC30A8, KCNQ1, CDC123, HNF1B, KCNJ11, TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A / 2B, PPARG, HHEX, IGF2BP2, GLIS3, JAZF1, WFS1 та MTNR1B у європейців та азіатів. Більшість виявлених локусів ризику сприйнятливості були поширені як серед східноазіатських країн, так і серед європейського населення, проте асоціації в цих спільних локусах, ймовірно, є незалежними серед популяцій [136]. 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 [137, 138], що обґрунтовує необхідність дослідження поліморфізму генів у кожній окремій популяції. Хоча під час досліджень GWAS серед багатоетнічних груп населення було виявлено численні локуси ризику T2DM, функціональний вплив цих локусів ризику все ще потрібно з'ясувати в різних популяціях.

Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором в передачі сигналів інсуліну. Виділено кілька поліморфізмів IRS,

проте заміна Gly на Arg 972 в IRS1, ймовірно, має патогенетичну роль у розвитку T2DM [139]. 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 інсулін-чутливих пацієнтів [140]. Коли інсулін зв'язується зі своїм рецептором на клітинній поверхні, IRS-1, білок-ліганд стикування фосфорилується і активує фосфатидил інозитол 3-кіназу (PI3-кіназу). Це ініціює каскад внутрішньоклітинних сигналів, що призводить до різноманітних реакцій клітини. Однією з таких реакцій є активація рецептора GLUT (транспорту глюкози), що призводить до збільшення поглинання глюкози клітиною [141]. Пацієнти з T2DM мають знижену експресію та функцію IRS1 у жирових клітинах. Поліморфізм Gly972Arg є найбільш часто досліджуваним варіантом IRS1 [142]. Генотипи GA, GA + AA та алель A у дослідженні Yousef AA. та співав. показали значно вищу частоту розподілу у групі T2DM порівняно з контрольною групою, з більшим ризиком розвитку T2DM у здорових людей [139]. Дослідження показало, що поліморфізм генів IRS1 підвищує IP у пацієнтів з T2DM з важкою гіперглікемією. Тільки поліморфізм гена IRS1 Gly972Arg впливав на IP у пацієнтів з T2DM. Цей результат подібний до результатів досліджень El Mkaem та співавт. [136], Villuendas та співавт. [137] та Rung та співавт. [138], які виявили, що поліморфізм гена *thr.2963G> A* (p.Gly972Arg) IRS1 зустрічається у пацієнтів з IP, і ці поліморфізми також впливають на IP. Було встановлено, що rs2943641 в IRS1 асоціюється з T2DM, IP та гіперінсулінемією у трьох європейських популяціях [143 - 146]. Літературні дані свідчать, що SNP Pro170Arg та Met209Thr в гені IRS1 також пов'язані зі зниженням активності фосфатидилінозитол 3-кінази (PI3), а згодом і з розвитком IP [147]. Крім того, автори відзначають, що поліморфізми Gly972Arg та Ala513Pro, які розташовані поблизу ділянок Tyr-Met-X-Met (YMXM) навколо Tyr987 та

Tyr612, впливають на резистентність до інсуліну, гіперінсулінемію та жирнокислотний склад м'язів.

Наступним після IRS1 основним стикувальним білком, що знаходиться в клітинах, є IRS2 [148]. 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 поліморфізма гена IRS2, за допомогою якого гліцин (G) замінюється аспаратом (D) у положенні 1057 [149].

Відомо, що хронічна гіперглікемія індукує дисфункцію мітохондрій, продукцію кінцевих продуктів глікування та активацію шляхів протеїнкінази C, поліолу та гексозаміну, що у сукупності сприяє гіперпродукції активних форм кисню (АФО) та оксидативному стресу [150]. АФО зумовлюють пошкодження клітин в результаті пероксидного окиснення ліпідів, білків та пошкодження ДНК. Ці окиснювальні пошкодження призводять до активації білка пухлини 53 (TP53), який, у свою чергу, регулює експресію апоптотичних, прозапальних та метаболічних генів. Тому індуковані гіперглікемією TP53-опосередковані зміни експресії генів відіграють центральну роль у розвитку метаболічних порушень та судинних ускладнень діабету [151]. TP53 – це фосфопротеїн, що складається з 393 амінокислот. У фізіологічному стані TP53 у клітинах зв'язаний з убіквітин-лігазою MDM2, яка інгібує її транскрипційну активність та сприяє її деградації. Однак генотоксичні агенти та стреси індукують фосфорилування білка TP53 та активізують його транскрипційну активність, що веде або до зупинки росту, переважно у фазі G1/S, або до апоптозу і допомагає запобігти розвитку раку [152]. Також було продемонстровано, що пригнічуюча пухлину активність TP53 пов'язана зі змінами метаболізму. Встановлено, що TP53 пригнічує гліколіз та сприяє окисному фосфорилуванню у відповідь на голодування та гіпоксію [153]. Беручи до уваги, що TP53 індукує зміни метаболізму у

відповідь на різні стреси, включаючи окиснювальний стрес, було висунуто припущення, що TP53 може відігравати значну роль при метаболічних захворюваннях таких як діабет та ожиріння [154].

Патогенез інсулінорезистентності та T2DM пов'язаний із субклінічним хронічним запаленням та активацією імунної системи; однак, що викликає це запалення, до цих пір незрозуміло [155]. Генетичні поліморфізми інтерлейкінів тісно пов'язані з їх діяльністю, мабуть, через зміну функції цитокінів або порушення регулювання їх експресії. Ряд досліджень вивчали зв'язок поліморфізмів генів TNF- α , IL-6 та IL-10 з метаболічними захворюваннями [156, 157, 158]. Незважаючи на дослідження, що вивчають зв'язок маркерів запалення та SNP у генах цитокінів, залишається багато суперечливих питань щодо їх ролі у виникненні діабету [159, 160, 161, 162]. Варто відмітити, що кількість генів, які підвищують сприйнятливність до T2DM, величезна. Одним з цих генів є TNFA, який кодує білок TNF α . Ця молекула складається з 157 амінокислот, розташованих у хромосомі 6. Цей цитокін бере участь у запаленні, апоптозі, інфекціях та ракових процесах [163, 165]. Описано два поліморфізми в промоторній області гена TNFA, один присутній у положенні -308 [164]. У зв'язку з цим Swaroop та співавт. [159] продемонстрували зв'язок між адипоцитокіном TNF α та розвитком IP. Luna GI. та співавт. 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 обумовлена як расовими варіаціями, так і іншими факторами [160]. Sefri та співавт. [161] у своєму мета-аналізі стверджують про відсутність статистично значимої асоціації між поліморфізмом у досліджуваній області гена TNFA та ризиком розвитку T2DM, що узгоджується з дослідженням Feng та співавт. [162].

Гени IL1 (IL1 α , - β та -Ra) розташовані в хромосомі 2q12-21. IL1 β та IL1Ra відіграють важливу роль у реконструкції тканин, є потужними

медіаторами хронічного запалення [166 - 169] і, отже, беруть участь у патогенезі T2DM та супутніх ускладнень [170]. IL4 також відіграє вирішальну роль у патофізіології T2DM [171]. Гетеродимеризація α -ланцюга трансмембранного рецептора з високим спорідненістю (IL4R α) опосередковується IL4 у послідовному каскаді. Було виявлено кілька генів-кандидатів, включаючи ген IL4Ra, який знаходиться в хромосомі 16p. IL1Ra та IL4 є основними протизапальними цитокінами [172] і беруть участь у патофізіологічних процесах, які спричиняють T2DM. IL6 секретується імунними клітинами, жировою тканиною та м'язами і здатний прискорювати або гальмувати запальні процеси. IL6 може прямо впливати на гомеостаз глюкози та метаболізм, або він може діяти опосередковано, діючи на адипоцити, β -клітини підшлункової залози тощо [173]. 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 T2DM, що робить його геном-кандидатом. SNP-промотори IL6 розглядаються як фактори ризику розвитку T2DM [174].

IL10 є важливим протизапальним цитокіном, який відіграє вирішальну роль як модулятор імунної відповіді. Кодуючий ген IL10 розташований у хромосомі 1 (1q31-1q32) [175], а IL10 продукується активованими Т-клітинами, В-клітинами, моноцитами та макрофагами, і, за оцінками, 75 % варіації його продукції генетично детермінована [176, 177, 178]. Результати дослідження показали, що рівень IL10 був нижчим у пацієнтів із порушеннями толерантності до глюкози або T2DM у порівнянні з пацієнтами з нормальною толерантністю до глюкози та показав зворотну кореляцію з ІМТ [179, 180]. І навпаки, Al-Shukaili A. та колеги [174] виявили вищі рівні IL10 у пацієнтів із T2DM порівняно з контролем. У сукупності незрозуміло, чи підвищені рівні IL10 забезпечують захист від розвитку T2DM за рахунок зниження продукції прозапальних цитокінів, або підвищення рівня IL10 у

T2DM призводить до компенсаторної реакції проти підвищення рівня протизапальних медіаторів, насамперед TNF α та IL6 [155].

Продукція IL10 пов'язана з генетичними варіаціями в його промоторній області, яка контролює транскрипцію і містить SNP, які пов'язані з T2DM та його ускладненнями [181, 182]. Поліморфні ділянки в межах промоторної області IL10 включають кілька SNP [rs1800896 (-1082 A / G), rs1800871 (-819 T / C) та rs1800872 (-592 A / C)], які асоціюються з розвитком T2DM, а також два мікросателітних локуси безпосередньо перед місцем ініціювання транскрипційного IL10 [183]. Дослідження *in vitro* з використанням мононуклеарів периферичної крові дозволяють припустити, що алелі -1082G, -819C та -592C пов'язані з вищим рівнем продукції IL10 [184]. Взаємозв'язок між SNP -1082 A / G та -592 A / C та T2DM були виявлені в кількох етнічних групах [185, 186, 187,]. Крім того, у цих трьох поліморфних ділянках також виявлена асоціація з нефропатією при T2DM [182]. В мета-аналізі Zhang F. було встановлено, що існує зв'язок між поліморфізмом гена IL10 -1082G / A і T2DM, але не виявлено зв'язку для -819 T / C або -592 A / C [181].

Основним фактором ризику розвитку T2DM є ожиріння, а IP існує і при ожирінні [188, 189]. Загальногеномні дослідження щодо ІМТ, співвідношення окружності талії та стегон та інших ознак ожиріння виявили понад 300 SNP [190, 191, 192]. Визначення причинного гена / варіанту в локусах залишається основною проблемою. Наприклад, за останні 10 років локус FTO (fat mass and obesity-associated protein – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 16-ї хромосоми) вивчався дуже детально [193], але механізми, за допомогою яких він впливає на масу тіла, до цього часу не до кінця вивчені. Сучасні дослідження показують велику кількість механізмів у різних тканинах, які пов'язують FTO-локус і масу тіла [194, 195]. Щораз більше ідентифікованих GWAS локусів проходять поглиблений аналіз для з'ясування їх біології у

розвитку ожиріння (TMEM18 [196, 197], CADM2 [198], LYPLAL1 [199], ADCY3 [200]), але багато ще не досліджених.

Жирова тканина є ендокринним органом, який спільно регулює обмін речовин у всьому 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) [201]. Жирова тканина у людей із ожирінням характеризується наявністю прозапальних імунних клітин (CD8 + Т-лімфоцитів, клітин IFN- γ + Th1, В-клітин, тучних клітин, нейтрофілів та макрофагів), залучених хемокінами, що виділяються із стресових адипоцитів у відповідь на перевантаження ліпідів [202]. 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 ожирінням; отже, це найбільш вивчений генний поліморфізм [203,204]. Arner та співавт. у дослідженні жінок у пременопаузі 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 пацієнтів із жировою гіпертрофією та знижувалася в осіб з жировою гіперплазією [197]. Встановлено, що концентрація TNF α у худих жінок у передменопаузі відіграє важливу роль у визначенні загальної маси і маси жирової тканини, регулюючи адипогенез або відкладаючи ліпіди в адипоцитах. На цій підставі інші дослідники намагалися встановити зв'язок між поліморфізмами TNF α та ожирінням або ступенем надмірної ваги, зокрема, Chang довів, що 308 G>A поліморфізм TNF α пов'язаний із ожирінням [198].

При пошуку літературних джерел щодо спільного генетичного підґрунтя T2DM і хронічного панкреатиту (CP) встановлено, що поєднання T2DM+CP може обумовлюватися генетичними варіантами T2DM [205, 206]. Вчені виявили, що особи з T2DM+CP частіше страждають від надмірної ваги або ожиріння та мають сімейний анамнез цукрового діабету порівняно з

тими, хто страждає на СР та не має діабету [207]. Також було встановлено, що специфічні для підшлункової залози фактори, включаючи екзокринну недостатність, атрофію, кальцифікацію, частіше зустрічаються у хворих з поєднаним перебігом T2DM+СР, ніж при СР без діабету. Як T2DM+СР можна концептуалізувати в рамках патофізіології T2DM? В основі T2DM лежать дві ключові особливості: резистентність до інсуліну та недостатня компенсаторна гіперінсулінемія. Більшість людей з ІР реагують компенсаторним збільшенням продукції бета-клітин, підвищуючи рівень циркулюючого інсуліну для подолання тканинної резистентності до інсуліну та підтримки нормоглікемії. У тих людей, які не можуть витримати цю гіперінсулінемічну компенсацію, розвивається порушення толерантності до глюкози і, зрештою, T2DM [208]. Механізми, що лежать в основі бета-клітинної недостатності при типовому T2DM, є багатофакторними [209]. При T2DM+СР поглиблюється дисфункція бета-клітин внаслідок хронічного запалення та фіброзу підшлункової залози, що, ймовірно, сприяє загибелі бета-клітин і нездатності компенсувати резистентність до інсуліну, що поглиблює перебіг діабету і панкреатиту [210]. Генетичне співставлення T2DM+СР та T2DM за SNP, які асоціюються з T2DM згідно GWAS, не відображає загальної ролі генетики, яку можна було б очікувати від послідовності цілого генома та всебічного аналізу всіх відомих генетичних варіантів, пов'язаних зі складною патобіологією захворювань підшлункової залози та / або діабету [206, 211].

Отже, велика кількість досліджень дає підстави сподіватися, що у майбутньому дослідження генетики цукрового діабету за умови його коморбідного перебігу дозволить розробити ефективні профілактичні та терапевтичні засоби лікування, проте на даний час необхідно детально дослідити роль поліморфізмів різних генів, особливо тих, що відіграють роль у патогенезі кожного окремого захворювання, у сприйнятливості до коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.

Резюме

В умовах коморбідності цукровий діабет 2 типу є одним з найбільш важливих неінфекційних захворювань, зважаючи на велике розмаїття коморбідних патологій у таких пацієнтів, дуже високої частоти виявлення й неухильного зростання числа хворих.

Хронічний панкреатит, ожиріння та цукровий діабет 2 типу мають спільні патогенетичні фактори, які викликають їх розвиток і прогресування, а отже, можуть ініціювати і підсилювати один одного.

Велика кількість досліджень дає підстави сподіватися, що в майбутньому дослідження генетики цукрового діабету за умови його коморбідного перебігу дозволять розробити ефективні профілактичні й терапевтичні засоби лікування, проте на даний час необхідно детально вивчити роль поліморфізмів різних генів, особливо тих, що мають значення в патогенезі кожного окремого захворювання, у сприйнятливості до коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [205, 206]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження включало 2 етапи:

1 етап – ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, поєднаним з ожирінням та хронічним панкреатитом, які упродовж 2018–2019 рр. перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичних відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради.

2 етап – клінічний етап, в якому проведено дослідження й аналіз показників, які були включені у дисертаційну роботу, хворих на цукровий діабет 2 типу та його коморбідний перебіг, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради у 2019-2020 рр.

2.1 Характеристика ретроспективного й проспективного етапів дослідження

В 1 етап дослідження з метою ретроспективного аналізу медичної документації було включено 579 хворих на цукровий діабет 2 типу (T2DM), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2018-2019 рр. Розподіл груп представлений у таблиці 2.1. За віковим і статевим складом між дослідними групами хворих істотної різниці не було. Середній вік пацієнтів становив $56,24 \pm 3,48$ роки.

Таблиця 2.1 – Характеристика досліджуваних груп ретроспективного аналізу (n=579)

№ групи	Характеристика групи	n	%
1	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла без хронічного панкреатиту	67	11,57
2	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла із супутнім хронічним панкреатитом	32	5,53
3	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла без хронічного панкреатиту	126	21,76
4	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла із супутнім хронічним панкреатитом	33	5,70
5	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням без хронічного панкреатиту	262	45,25
6	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням із супутнім хронічним панкреатитом	59	10,19

У 2 клінічний етап дослідження було включено 33 хворих на цукровий діабет 2 типу, 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 представлений у таблиці 2.2. За віковим і статевим складом між дослідними групами хворих істотної різниці не було. Середній вік пацієнтів становив $(52,46 \pm 3,39)$ роки.

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 хронічного панкреатиту	9	20,8
2	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням без хронічного панкреатиту	14	32,6
3	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням із супутнім хронічним панкреатитом	10	23,3
4	Практично здорові пацієнти (контроль)	10	23,3

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 63 від 15 березня 2021 р.).

Під час проведення наукового дослідження користувалися загальними положеннями 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 T2DM проводилася відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2019) [208]. Критерії діагностики T2DM базувалися на значенні глікованого гемоглобіну (HbA1c) ($\geq 6,5$ %), який визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора COBAS 6000 (Roche Hitachi, Німеччина). У всіх хворих на T2DM діабет був субкомпенсованим.

Верифікація хронічного панкреатиту (CP), зовнішньосекреторної недостатності середньої важкості базувалася на Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» та рекомендацій American Pancreatic Association [209]. Ступінь вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози визначали за допомогою «золотого стандарту» неінвазивної діагностики CP – за рівнем фекальної панкреатичної еластази-1 методом імуноферментного аналізу (набір ScheBo-Tech, Gissen, Німеччина). Медіана рівня фекальної панкреатичної еластази-1 пацієнтів з

CP, включених у дослідження, складала 140,7 мкг/г, нижній і верхній квартилі відповідно 105,8 та 154,3 мкг/г.

ІМТ розраховували за формулою $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Дані інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ: нормальна вага в межах 20,0 – 24,9 кг/м²; надмірна вага (передожиріння) – 25,0-29,9 кг / м²; ожиріння 1 класу, 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння 2 класу – 35,0-39,9 кг/м² і ожиріння 3 класу > 40 кг/м² [210].

Критерії включення: клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки T2DM, CP та ожиріння, відсутність різкого підвищення (не більше 3-х кратного) альфа-амілази, ліпази, АлАт, АсАт, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази крові.

Критерії виключення з дослідження: наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових (в тому числі неалкогольна жирова хвороба печінки), імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (окрім T2DM) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, гострий панкреатит, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злоякісним новоутворенням, які не перебували у повній ремісії впродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

У цьому дослідженні є деякі обмеження, які необхідно враховувати при інтерпретації наших результатів: розмір вибірки клінічного етапу занадто малий у зв'язку з пандемією COVID-19, тому важко знайти значні зв'язки між даними; включення у дослідні групи лише пацієнтів із субкомпенсованим T2DM та CP середньої тяжкості; пацієнтів не відбирали випадковим чином, генеруючи потенційний ухил відбору; в клінічному етапі не враховувався можливий вплив терапевтичних засобів, проте на етапі ретроспективного аналізу проведена оцінка вибору корегуючої терапії та її ефективності при коморбідному перебігу T2DM.

Хоча ми не можемо стверджувати, що учасники клінічного етапу дослідження представляють популяцію пацієнтів Тернопільської області з коморбідним T2DM, але отримані результати дають підставу для подальших досліджень із більшими обсягами вибірки, що відображають більш інклюзивну популяцію.

2.2 Особливості цукрознижувальної терапії при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу

Ми проаналізували частоту призначення моно- та комбінованої цукрознижувальної терапії при цукровому діабеті 2 типу у поєднанні з ожирінням і хронічним панкреатитом та оцінили роль коморбідності у виборі корегуючої терапії та її ефективності.

Натепер препаратом першої лінії в лікуванні T2DM 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 [211, 212, 213] Згідно аналізу медичних карт метформін пацієнти приймали в мінімальній 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 T2DM через його цінову політику, був гліклазид [213]. При оцінці ефективності терапії враховували цільове значення HbA_{1c} менше 7 % згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо контролю глікемії [214].

Проведений статистичний аналіз вказує на вірогідність різниці між дослідними групами залежно від типу цукрознижувальної терапії у пацієнтів

з цукровим діабетом 2 типу та вплив на вибір корегуючої терапії коморбідної патології. Так, вірогідна більшість хворих на T2DM незалежно від індексу маси тіла та наявності хронічного панкреатиту приймали комбіновану терапію. При цьому найвищий відсоток хворих на комбінованій терапії зафіксований при T2DM +CP (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Характеристика цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Групи		Монотерапія (метформін)		Комбінована терапія (метформін+ гліклазид)	
		n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла (n=99)	без панкреатиту Група 1	17	25,37 (14,78; 40,62)	50	74,63 (55,39; 98,39)
	з панкреатитом Група 2	4	12,50 (3,41; 32,00)	28	87,50 (58,14; 100,00)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла (n=159)	без панкреатиту Група 3	47	37,30 (27,14; 49,60)	79	62,70 (49,64; 78,14)
	з панкреатитом Група 4	6	18,18 (6,67; 39,57)	27	81,82 (53,92; 100,00)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=321)	без панкреатиту Група 5	96	36,64 (29,68; 44,75)	166	63,36 (54,09; 73,76)
	з панкреатитом Група 6	13	22,03 (11,73; 37,68)	46	77,97 (57,08; 100,00)
χ^2 Пірсона, p		$\chi^2=16,82$; p=0,005*			
Примітка. * – статистично достовірні результати між групами з моно- та комбінованою терапією.					

При аналізі частоти призначення різних типів цукрознижувальної терапії при T2DM залежно від наявності чи відсутності коморбідного СР встановлено, що 81,45 % пацієнтів з T2DM+СР приймали комбіновану терапію (метформін + похідні сульфанілсечовини), що вірогідно перевищувало кількість хворих на монотерапії метформіном, а також кількість хворих з T2DM без СР (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Характеристика цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності чи відсутності хронічного панкреатиту

Групи	Монотерапія (метформін)		Комбінована терапія (метформін+ гліклазид)	
	N	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Цукровий діабет 2 типу без хронічного панкреатиту	160	35,16 (29,93; 41,06)	295	64,84 (57,65; 72,67)
Цукровий діабет 2 типу з хронічним панкреатитом	23	18,55 (11,76; 27,83)	101	81,45# (66,34; 98,97)
Критерій Фішера, p	<0,001*			
Примітка. * – статистично достовірні результати стосовно типу цукрознижувальної терапії; # – статистично достовірні результати стосовно наявності чи відсутності хронічного панкреатиту				

При аналізі частоти призначення різних типів цукрознижувальної терапії при цукровому діабеті 2 типу залежно від індексу маси тіла встановлено, що пацієнти з T2DM та нормальною масою тіла найчастіше приймали комбіновану терапію. При цьому найвищий відсоток хворих на комбінованій терапії зафіксований при T2DM з нормальною масою тіла (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Характеристика цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності чи відсутності надмірної маси тіла / ожиріння

Групи	Монотерапія (метформін)		Комбінована терапія (метформін+ гліклазид)	
	N	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла	21	21,21 (13,13; 32,42)	78	78,79 (62,28; 98,33)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла	53	33,33 (24,97; 43,60)	106	66,67 (54,58; 80,63)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням	109	33,96 (27,88; 40,96)	212	66,04 (57,45; 75,56)
χ^2 Пірсона, p	$\chi^2=5,99; p=0,05$			

Встановлено відсутність вірогідної різниці між показниками глюкози та HbA_{1c} у пацієнтів з тільки T2DM та з коморбідним T2DM з CP та надмірною масою тіла/ожирінням за умови призначення монотерапії, відносно комбінованої цукрознижувальної терапії. Проте, рівень глюкози і HbA_{1c} у хворих з тільки T2DM на монотерапії метформіном був вірогідно нижчий, відповідно, на 41,72 % та 25,64 %, стосовно таких даних у хворих з коморбідним T2DM з CP та надмірною масою тіла/ожирінням, яким також призначали монотерапію (табл. 2.6).

Отримані дані свідчать про вплив коморбідності на вибір лікувальної тактики при T2DM. При цьому переважна більшість хворих на T2DM+CP та T2DM з нормальною масою тіла приймали комбіновану терапію (метформін + похідні сульфанілсечовини).

Таблиця 2.6 – Показники глікемії та HbA1c у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від типу цукрознижуючої терапії

Показники	Монотерапія (метформін) (n=183)	Комбінована терапія (метформін+ гліклазид) (n=396)
	Без коморбідності	
	n=17	n=50
Глюкоза, ммоль/л	7,67 (5,90; 9,31)	8,46 (6,24; 10,32)
HbA1c, %	7,41 (5,56; 8,50)	7,68 (6,41; 9,05)
	З коморбідним перебігом	
	n=166	n=346
	Глюкоза, ммоль/л	10,87# (8,90; 13,31)
HbA1c, %	9,31# (8,30; 10,50)	8,70 (7,47; 10,00)
Примітка 1. p – достовірність критерію Манна-Уїтні.		
Примітка 2. Статистичні відмінності відсутні залежно від типу цукрознижуючої терапії (p>0,05).		
Примітка 3. # – статистично достовірні результати стосовно наявності чи відсутності коморбідності.		

Як використання метформіну у вигляді монотерапії, так і застосування комбінованої терапії (метформін + гліклазид) у більшості хворих з тільки T2DM та з коморбідним comorbid T2DM з СР та надмірною масою тіла/ожирінням не дозволяє досягнути цільових рівнів глюкози і HbA1c (табл. 2.7).

За результатами нашого дослідження, наявність СР суттєво впливає на вибір лікувальної тактики при T2DM, зокрема, 81,5 % пацієнтам з T2DM у поєднанні з СР призначали комбіновану терапію, тоді як надмірна маса тіла/ожиріння не є критерієм вибору моно- чи комбінованої цукрознижуючої терапії.

Таблиця 2.7 – Рівні HbA1c у пацієнтів з цукровим діабетом 2

Групи	Рівень HbA1c			
	Цільовий (<7 %)		Високий (>7 %)	
	n	% (95 % ДІ)	N	% (95 % ДІ)
	Без коморбідності			
Пацієнти, які отримували монотерапію (n=17)	6	35,29 (31,29; 39,29)	11	64,71 (59,98; 69,44)
Пацієнти, які отримували комбіновану терапію (n=50)	11	22,00 (17,27; 26,73)	39	87,00 (81,35; 92,65)
	З коморбідністю			
Пацієнти, які отримували монотерапію (n=166)	27	16,27 (10,72; 22,47)	156	83,73 (71,69; 99,92)
Пацієнти, які отримували комбіновану терапію (n=346)	65	17,79 (12,67; 20,92)	331	82,21 (73,82; 92,09)
Критерій Фішера, p	p>0,05			

2.3 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.).

Визначення показників загального аналізу крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «Yumizen H500 СТ», рівень інсуліну в крові визначали на імуноферментному аналізаторі фірми “Thermo Scientific Multiskan FC”, концентрацію глюкози, активність

аланінаминотрасферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) визначали за допомогою стандартних наборів на автоматичному біохімічному аналізаторі фірми COBAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics). Співвідношення нейтрофіли/лімфоцитів (NLR) розраховували шляхом ділення відносної кількості нейтрофілів на відносну кількість лімфоцитів. Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), який вираховували за формулою:

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

Показники ліпідного профілю сироватки крові вимірювали у лабораторії «Тернопільської університетської лікарні». Концентрацію загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ) холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) визначали за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Hitachi, Німеччина).

Формулу Фрідвальда використовували для розрахунку рівнів ХС-ЛПНЩ (якщо рівень ТГ у сироватці крові < 4,5 ммоль / л) [215]:

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

ХС-не-ЛПВЩ розраховували за формулою [Pieroli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. [215]:

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

Залишковий (ремнантний) холестерол (РХС) розраховували за формулою [215]:

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

Дані ліпідної панелі оцінювали згідно з чинними рекомендаціями, які встановлювали цільові рівні ліпидограми для пацієнтів із діабетом з коморбідністю: 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; ТК $< 3,8$ ммоль/л.

2.4 Молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів генів IRS1 та TP53

З метою дослідження поліморфних варіантів гена IRS1 геномну ДНК екстрагували з лейкоцитів периферичної крові за допомогою комерційно доступного набору для виділення ДНК (QIAamp Blood DNA Mini Kit, QIAGEN, Germany). Поліморфізм гена IRS1 (rs2943640) C>A генотипували за допомогою методу ПЛР у режимі реального часу TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) з використанням ампліфікатора PERKIN ELMER «GeneAmp – 2400» (USA). 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 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).

З метою дослідження 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) [217, 218]. 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).

2.5 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).

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [219].

РОЗДІЛ 3
КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З
НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА / ОЖИРІННЯМ ТА ХРОНІЧНИМ
ПАНКРЕАТИТОМ: ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ
ВУГЛЕВОДНИМ ТА ЛІПІДНИМ ОБМІНОМ, ПОКАЗНИКАМИ
ЛЕЙКОГРАМИ ТА АКТИВНІСТЮ АМІНОТРАНСФЕРАЗ
(дані ретроспективного аналізу)

3.1 Діагностична цінність загального аналізу крові й показників вуглеводного обміну при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу

При дослідженні показників червоної крові у хворих усіх дослідних груп патологічних змін не відмічалось. Встановлено, що рівень лейкоцитів крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно різнився при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса (табл. 3.1).

При цьому рівень лейкоцитів крові пацієнтів вірогідно відрізнявся у пацієнтів 1 і 4 та 2 і 4 дослідних груп з найнижчим значенням у хворих на поєднаний перебіг T2DM з надмірною масою тіла й СР (табл. 3.2).

Дослідження показників вуглеводного обміну у хворих на T2DM різних груп вказує на вірогідну різницю рівня HbA_{1c} при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса (табл. 3.3). При цьому при множинному порівнянні рівня HbA_{1c} між досліджуваними групами даний показник вірогідно відрізнявся у пацієнтів 2 і 3 ($p=0,021$), 2 і 5 ($p=0,003$) та 2 і 6 ($p=0,008$) груп з найвищим значенням у хворих на поєднаний перебіг T2DM та СР.

Таблиця 3.1 – Показники лейкоцитарної формули хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу

Групи	Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	Паличко- ядерні нейтро- фільні грануло- цити, %	Сегменто- ядерні нейтрофіль- ні грануло- цити, %	Нейтро- фільні грануло- цити, %	Еози- нофіли, %	Базофіли, %	Моно- цити, %	Лімфо- цити, %	Співвідно- шення нейтрофіли/ лімфоцити (NLR)
Група 1	6,76 (6,10; 8,20)	4 (3; 7)	62 (53; 65)	66 (57; 70)	1 (1; 3)	1 (1; 1)	3 (1; 5)	30 (23; 36)	2,16 (1,66; 3,13)
Група 2	6,95 (5,55; 9,00)	5 (3; 8)	62 (52; 67)	70 (55; 74)	1 (1; 3)	0 (0; 0)	2 (1; 4)	27 (25; 39)	2,54 (1,45; 2,84)
Група 3	6,10 (4,90; 7,84)	4 (3; 6)	59 (53; 64)	63 (55; 69)	2 (1; 3)	1 (1; 1)	4 (2; 5)	32 (25; 38)	1,98 (1,50; 2,81)
Група 4	5,30 (4,60; 6,50)	4 (2; 6)	55 (50; 61)	58 (54; 64)	1 (1; 2)	1 (0; 1)	4 (1; 6)	36 (28; 41)	1,57 (1,35; 2,29)
Група 5	6,10 (5,10; 7,20)	5 (3; 6)	59 (51; 63)	63 (56; 69)	2 (1; 3)	1 (1; 1)	3 (2; 5)	31 (25; 38)	2,06 (1,54; 2,67)
Група 6	6,13 (5,40; 7,70)	5 (3; 7)	57 (51; 63)	63 (57; 68)	2 (1; 3)	1 (1; 1)	3 (1; 5)	32 (26; 39)	2,00 (1,44; 2,54)
Критерій Краскела- Уолліса	H=21,32; p<0,001*	H=3,40; p=0,639	H=7,97; p=0,158	H=6,59; p=0,253	H=0,85; p=0,974	H=0,72; p=0,982	H=3,05; p=0,693	H=7,19; p=0,207	H=6,94; p=0,225
Примітка. * – статистично достовірні результати.									

Таблиця 3.2 – Рівні достовірності (p) при множинному порівнянні рівня лейкоцитів між досліджуваними групами

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		1,000	0,434	0,001*	0,077	1,000
Група 2	1,000		0,753	0,005*	0,276	1,000
Група 3	0,434	0,753		0,164	1,000	1,000
Група 4	0,001*	0,005*	0,164		0,231	0,134
Група 5	0,077	0,276	1,000	0,231		1,000
Група 6	1,000	1,000	1,000	0,134	1,000	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 3.3 – Показники вуглеводного обміну у хворих на T2DM різних груп

Групи	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкОд/мл	HbA1c, %
Група 1	10,85 (7,90; 13,74)	9,51 (6,27; 11,90)	8,55 (7,20; 10,30)
Група 2	11,11 (8,08; 18,10)	7,33 (4,85; 8,19)	9,80 (8,47; 11,80)
Група 3	9,21 (7,92; 13,24)	6,77 (3,12; 8,00)	8,40 (7,50; 9,90)
Група 4	11,24 (7,45; 14,51)	8,32 (4,41; 11,90)	9,30 (8,05; 10,57)
Група 5	8,88 (6,72; 12,16)	6,74 (4,77; 13,40)	8,43 (7,20; 9,70)
Група 6	9,93 (8,25; 13,69)	19,07 (7,28; 20,10)	8,30 (7,30; 9,50)
Критерій Краскела-Уолліса	H=9,51; p=0,090	H=4,86; p=0,433	H=20,83; p<0,001*

Примітка. * – статистично достовірні результати.

У пацієнтів з ЦД 2 всіх груп встановлено, що концентрація глюкози вірогідно корелювала з відсотком нейтрофільних гранулоцитів, зокрема

сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, а також із NLR, тоді як рівень HbA_{1c} мав статистично значимий зв'язок з відсотком лімфоцитів і NLR (табл. 3.4). Варто відмітити, що при аналізі кореляцій між показниками лейкограми та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з T2DM з нормальною масою тіла без СР (1 група), з T2DM з нормальною масою із супутнім СР (2 група), у пацієнтів з T2DM з ожирінням без СР (5 група) та у пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла із супутнім СР (6 група) не виявлено жодних зв'язків.

Таблиця 3.4 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками лейкограми та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу незалежно від наявності супутньої патології (n=579)

Показники	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкОд/мл	HbA _{1c} , %
1	2	3	4
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	r=0,04; p=0,498	r=0,18; p=0,145	r=0,04; p=0,343
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,05); p=0,431	r=0,13; p=0,324	r=0,02; p=0,598
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,17); p=0,010*	r=0,11; p=0,384	r=-0,09; p=0,056
Нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,18); p=0,007*	r=0,15; p=0,247	r=(-0,07); p=0,132
Еозинофіли, %	r=0,11; p=0,138	r=(-0,06); 0,713	r=0,03; p=0,578
Базофіли, %	r=(-0,19); p=0,373	r=(-0,40); p=0,373	r=0,21; p=0,182
Лімфоцити, %	r=0,17; p=0,008*	r=(-0,15); p=0,230	r=0,10; p=0,022*

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
Моноцити, %	r=0,04; p=0,559	r=(-0,01); p=0,946	r=(-0,05); p=0,269
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)	r=(-0,19); p=0,004*	r=0,17; p=0,176	r=(-0,09); p=0,041*
Примітка 1. r – коефіцієнт кореляції; p – рівень достовірності. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.			

У пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла без СР виявлено негативний вірогідний зв'язок між концентрацією глюкози і відсотком паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, а також між рівнем HbA_{1c} та NLR (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками лейкограми та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла без хронічного панкреатиту (n=126)

Показники	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкОд/мл	HbA _{1c} , %
1	2	3	4
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	r=0,11; p=0,414	r=0,16; p=0,578	r=0,07; p=0,476
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,33); p=0,019*	r=0,30; p=0,301	r=(-0,13); p=0,193
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,18); p=0,217	r=0,21; p=0,475	r=(-0,15); p=0,124
Нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,16); p=0,257	r=0,26; p=0,365	r=(-0,16); p=0,091
Еозинофіли, %	r=0,24; p=0,161	r=0,16; p=0,614	r=(-0,05); p=0,660
Базофіли, %	r=(-0,14); p=0,725	–	r=0,38; p=0,161

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Лімфоцити, %	r=0,21; p=0,150	r=(-0,22); p=0,457	r=0,19; p=0,054
Моноцити, %	r=(-0,05); p=0,734	r=0,18; p=0,548	r=(-0,14); p=0,164
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)	r=(-0,24); p=0,102	r=-0,24; p=0,418	r=(-0,19); p=0,047*
Примітка 1. r – коефіцієнт кореляції; p – рівень достовірності. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.			

У пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла із супутнім СР концентрація глюкози вірогідно корелювала з відсотком лімфоцитів (прямий середньої сили зв'язок (r=0,59, p=0,034)) і NLR (обернена середньої сили взаємодія (r=-0,65, p=0,017)) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками лейкограми та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла із супутнім хронічним панкреатитом (n=33)

Показники	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкОд/мл	HbA1c, %
1	2	3	4
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	r=0,26; p=0,377	r=(-0,50); p=0,667	r=0,09; p=0,628
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=0,28; p=0,380	r=(-0,87); p=0,333	r=0,19; p=0,374
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,55); p=0,054	–	r=0,16; p=0,441
Нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,64); p=0,018	–	r=0,24; p=0,245
Еозинофіли, %	r=(-0,24); p=0,539	r=(-0,87); p=0,333	r=0,12; p=0,593

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Базофіли, %	–	–	$r=(-0,87)$; $p=0,333$
Лімфоцити, %	$r=0,59$; $p=0,034^*$	$r=(-0,50)$; $p=0,667$	$r=(-0,21)$; $p=0,294$
Моноцити, %	$r=0,26$; $p=0,384$	–	$r=(-0,05)$; $p=0,830$
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)	$r=(-0,65)$; $p=0,017^*$	$r=0,50$; $p=0,667$	$r=0,24$; $p=0,230$
Примітка 1. r – коефіцієнт кореляції; p – рівень достовірності. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.			

Отже, поєднаний перебіг T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та СР характеризується дисфункціональною та неконтрольованою лейкоцитарною реакцією, тому загальний аналіз крові не є добрим індикатором коморбідного перебігу діабету.

3.2 Дослідження взаємозв'язків між активністю амінотрансфераз й показниками лейкоцитарної формули у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту

Встановлено, що активність амінотрансфераз у крові пацієнтів різних дослідних груп вірогідно різнилася при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса. При цьому найвищі значення активності АЛАТ й АсАТ реєструвались у пацієнтів із T2DM з нормальною масою тіла із супутнім СР, тоді як найнижчі – у хворих на T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням без СР (табл. 3.7).

При множинному порівнянні активності АЛАТ між досліджуваними групами не встановлено достовірних зв'язків, тоді як активність АсАТ

вірогідно відрізнялась у пацієнтів 2 і 3 ($p=0,008$) та 2 і 5 ($p=0,013$) дослідних груп (табл. 3.8).

Таблиця 3.7 – Показники амінотрансфераз у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу

Групи	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л
Група 1	20,40 (12,70; 29,60)	17,90 (14,10; 24,80)
Група 2	30,00 (13,80; 39,70)	25,80 (16,10; 38,60)
Група 3	18,00 (12,00; 26,20)	15,90 (13,00; 22,40)
Група 4	26,60 (14,70; 40,70)	19,70 (13,95; 32,95)
Група 5	17,80 (12,70; 26,10)	16,70 (13,40; 22,40)
Група 6	21,65 (15,40; 34,60)	20,20 (15,60; 27,10)
Критерій Краскела-Уолліса	H=19,32; $p=0,002^*$	H=21,71; $p<0,001^*$
Примітка. * – статистично достовірні результати.		

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

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		0,380	1,000	1,000	1,000	1,000
Група 2	0,380		0,008*	1,000	0,013*	1,000
Група 3	1,000	0,008*		0,582	1,000	0,061
Група 4	1,000	1,000	0,582		0,963	1,000
Група 5	1,000	0,013*	1,000	0,963		0,100
Група 6	1,000	1,000	0,061	1,000	0,100	
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

У пацієнтів з ЦД 2 незалежно від супутньої патології встановлено, що активність амінотрансфераз вірогідно негативно корелювала з рівнем нейтрофільних гранулоцитів, в тому числі з сегментоядерними нейтрофі-

лами, та співвідношенням нейтрофіли/лімфоцити. При цьому активність АЛАТ також позитивно корелювала з рівнем лімфоцитів (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками лейкограми та показниками амінотрансфераз у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу незалежно від наявності супутньої патології (n=579)

Показники	АЛАТ, Од/л	АсАТ, Од/л
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	r=0,05; p=0,274	r=(-0,03); p=0,561
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=0,01; p=0,966	r=0,01; p=0,753
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,16); p<0,001*	r=(-0,12); p=0,006*
Нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,14); p=0,002*	r=(-0,11); p=0,013*
Еозинофіли, %	r=0,01; p=0,841	r=(-0,02); p=0,726
Базофіли, %	r=(-0,06); p=0,717	r=(-0,09); p=0,676
Лімфоцити, %	r=0,09; p=0,042*	r=0,08; p=0,087
Моноцити, %	r=0,05; p=0,285	r=0,05; p=0,252
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)	r=(-0,11); p=0,012*	r=(-0,09); p=0,044*
Примітка 1. r – коефіцієнт кореляції; p – рівень достовірності. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.		

Варто відмітити, що при аналізі кореляцій між показниками лейкограми та активністю амінотрансфераз у пацієнтів з T2DM з нормальною масою тіла без СР (1 група), у пацієнтів з T2DM з надмірною

масою тіла із супутнім СР (4 група) та у пацієнтів з Т2DM з ожирінням із супутнім СР (6 група) не виявлено жодних зв'язків. У пацієнтів з Т2DM з нормальною масою тіла та СР (2 група) виявлено негативний вірогідний зв'язок між активністю АсАТ і відсотком паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів ($r=(-0,39)$; $p=0,045$)

У пацієнтів з Т2DM з надмірною масою тіла без СР (3 група) встановлено вірогідний негативний зв'язок між активністю амінотрансфераз та відсотком нейтрофільних гранулоцитів, у тому числі сегментоядерних нейтрофілів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками лейкограми та показниками амінотрансфераз у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла без хронічного панкреатиту ($n=126$)

Показники	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л
1	2	3
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$r=(-0,03)$; $p=0,775$	$r=(-0,13)$; $p=0,184$
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	$r=(-0,01)$; $p=0,893$	$r=(-0,03)$; $p=0,748$
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	$r=(-0,23)$; $p=0,018^*$	$r=(-0,19)$; $p=0,045^*$
Нейтрофільні гранулоцити, %	$r=(-0,21)$; $p=0,028^*$	$r=(-0,20)$; $p=0,043^*$
Еозинофіли, %	$r=0,11$; $p=0,362$	$r=0,02$; $p=0,854$
Базофіли, %	$r=(-0,06)$; $p=0,821$	$r=0,15$; $p=0,591$
Лімфоцити, %	$r=0,12$; $p=0,237$	$r=0,13$; $p=0,173$

Продовження таблиці 3.10

1	2	3
Моноцити, %	r=0,18; p=0,064	r=0,07; p=0,495
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)	r=(-0,16); p=0,103	r=(-0,16); p=0,091
Примітка 1. r – коефіцієнт кореляції; p – рівень достовірності. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.		

У пацієнтів з T2DM з ожирінням без СР (5 група) виявлено негативний зв'язок між активністю АсАТ і відсотком сегментоядерних нейтрофілів, тоді як АлаТ негативно корелювала з відсотком нейтрофільних гранулоцитів, у тому числі сегментоядерних нейтрофілів, та співвідношенням нейтрофіли/лімфоцити, позитивно – з відсотком лімфоцитів (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками лейкограми та показниками амінотрансфераз у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з ожирінням без хронічного панкреатиту (n=262)

Показники	АлаТ, Од/л	АсАТ, Од/л
1	2	3
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	r=0,09; p=0,165	r=0,04; p=0,574
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,09); p=0,181	r=0,01; p=0,837
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,18); p=0,007*	r=(-0,15); p=0,033*
Нейтрофільні гранулоцити, %	r=(-0,18); p=0,007*	r=(-0,13); p=0,062
Еозинофіли, %	r=(-0,04); p=0,640	r=(-0,06) p=0,490

Продовження таблиці 3.11

1	2	3
Базофіли, %	$r=(-0,26);$ $p=0,324$	$r=(-0,06);$ $p=0,490$
Лімфоцити, %	$r=0,15;$ $p=0,025^*$	$r=0,12;$ $p=0,086$
Моноцити, %	$r=0,02;$ $p=0,791$	$r=0,09;$ $p=0,223$
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)	$r=(-0,17);$ $p=0,012^*$	$r=(-0,13);$ $p=0,067$
Примітка 1. r – коефіцієнт кореляції; p – рівень достовірності. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.		

Отже, найвищі показники активності амінотрансфераз діагностуються у хворих на T2DM з нормальною масою тіла і СР, які вірогідно перевищують такі дані у пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням без СР, тоді як у пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла / ожирінням без СР виявляється вірогідний негативний зв'язок між активністю амінотрансфераз та відсотком нейтрофільних гранулоцитів.

3.3 Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням і хронічним панкреатитом

Проведення аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса показало наявність статистично значущих відмінностей щодо досліджуваних показників ліпідограми у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з різною коморбідністю (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Характеристика ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з ожирінням і хронічним панкреатитом

Групи	ЗХС, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
Група 1	4,39 (3,81; 5,01)	1,23 (1,13; 1,33)	1,23 (1,03; 1,71)	1,03 (0,87; 1,34)	3,16 (2,58; 3,75)	1,87 (1,32; 2,34)
Група 2	4,58 (4,03; 5,61)	1,12 (0,99; 1,20)	1,65 (1,44; 2,20)	1,52 (1,03; 1,81)	3,40 (2,77; 4,76)	1,90 (1,06; 2,49)
Група 3	5,04 (4,39; 5,90)	1,02 (0,94; 1,21)	1,79 (1,24; 2,70)	1,64 (1,37; 2,15)	3,99 (3,18; 4,94)	2,12 (1,51; 2,58)
Група 4	5,70 (5,08; 6,16)	1,00 (0,87; 1,06)	2,70 (1,77; 3,05)	2,00 (1,73; 2,30)	4,67 (4,19; 5,07)	2,15 (1,71; 2,41)
Група 5	5,30 (4,68; 5,93)	0,99 (0,87; 1,11)	2,10 (1,60; 2,77)	2,04 (1,65; 3,11)	4,34 (3,51; 5,00)	2,12 (1,68; 2,59)
Група 6	6,18 (5,42; 6,75)	0,87 (0,74; 0,98)	2,80 (2,31; 3,45)	2,75 (2,09; 3,17)	5,29 (4,55; 5,84)	2,31 (1,84; 2,83)
Критерій Краскела- Уоліса	H=91,20; p<0,001*	H=123,67; p<0,001*	H=113,48; p<0,001*	H=167,59; p<0,001*	H=106,19; p<0,001*	H=16,20; p=0,006*
Примітка. * – статистично значущі результати.						

При цьому концентрація загального холестеролу була вірогідно нижча у 1 групі стосовно даних 3 (на 14,80 %), 4 (на 29,84 %), 5 (на 20,73 %) і 6 (на 40,77 %) груп, відповідно, у 2 групі стосовно даних 4 (на 24,45 %), 5 (на 15,72 %) і 6 (на 34,93 %) груп, у 3 групі стосовно даних 6 групи (на 22,62 %), у 5 групі стосовно даних 6 групи (на 16,60 %). Варто відмітити, що найвища концентрація ЗХС була в пацієнтів із Т2DM з ожирінням із супутнім СР та вірогідно не відрізнялася від результатів ЗХС у хворих на Т2DM з надмірною масою тіла із супутнім СР (табл. 3.13).

Таблиця 3.13– Рівні достовірності (р) при множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними групами

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		1,000	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Група 2	1,000		0,889	0,010*	0,029*	<0,001*
Група 3	<0,001*	0,889		0,230	0,848	<0,001*
Група 4	<0,001*	0,010*	0,230		1,000	0,693
Група 5	<0,001*	0,029*	0,848	1,000		<0,001*
Група 6	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,693	<0,001*	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Концентрація ХС-ЛПВЩ була вірогідно вища у 1 групі стосовно даних 3 (на 20,59 %), 4 (на 23,00 %), 5 (на 24,24 %) і 6 (на 41,38 %) груп, відповідно, у 2 групі стосовно даних 5 (на 13,13 %) і 6 (на 28,74 %) груп, у 3 і 5 групах стосовно даних 6 групи (відповідно на 17,24 % і 13,79 %). Варто відмітити, що найнижча концентрація ХС-ЛПВЩ була в пацієнтів із Т2DM з ожирінням із супутнім СР та вірогідно не відрізнялася від результатів 4 групи (табл. 3.14).

При множинному порівнянні рівня ХС-ЛПНЩ між досліджуваними групами встановлено, що концентрація ХС-ЛПНЩ була вірогідно нижча у 1 групі стосовно даних 3 (на 45,53 %), 4 (на 119,51 %), 5 (на 70,73 %) і 6 (на 127,64 %) груп, відповідно, у 2 групі стосовно даних 6 групи (на 69,70 %), у 3

групі стосовно даних 4 (на 50,84 %), 5 (на 17,32 %) і 6 (на 21,97 %) груп. Варто відмітити, що найвища концентрація ХС-ЛПНЩ була в пацієнтів із Т2DM з ожирінням із супутнім СР та вірогідно не відрізнялася від результатів ЗХС у хворих на Т2DM з надмірною масою тіла із супутнім СР (табл. 3.15). Отримана динаміка змін рівня ХС-ЛПНЩ співпадає зі змінами ЗХС.

Таблиця 3.14– Рівні достовірності (р) при множинному порівнянні рівня ХС-ЛПВЩ між досліджуваними групами

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		0,113	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Група 2	0,113		1,000	0,330	0,024*	<0,001*
Група 3	<0,001*	1,000		0,569	0,001*	<0,001*
Група 4	<0,001*	0,330	0,569		1,000	0,058
Група 5	<0,001*	0,024*	0,001*	1,000		<0,001*
Група 6	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,058	<0,001*	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 3.15 – Рівні достовірності (р) при множинному порівнянні рівня ХС-ЛПНЩ між досліджуваними групами

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		0,089	<0,001	<0,001	<0,001*	<0,001*
Група 2	1,000		1,000	0,056	0,075	<0,001
Група 3	<0,001	1,000		0,027*	0,002*	<0,001
Група 4	<0,001	0,056	0,027*		1,000	1,000
Група 5	<0,001*	0,075	0,002*	1,000		0,003*
Група 6	<0,001*	<0,001	<0,001	1,000	0,003*	

При множинному порівнянні рівня триацилгліцеролів (ТГ) між досліджуваними групами встановлено, що концентрація ТГ була вірогідно нижча у 1 групі стосовно даних 3 (на 59,22 %), 4 (на 94,17 %), 5 (на 98,06 %) і 6 (на 166,99 %) груп, відповідно, у 2 і 3 групах стосовно даних 5 (на 34,21 %, 24,39

%) і 6 (на 80,92 %, 67,68 %) груп. Варто відмітити, що найвища концентрація ТГ була в пацієнтів із Т2DM з ожирінням із супутнім СР та вірогідно не відрізнялася від результатів 4 і 5 дослідних груп (табл. 3.16).

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

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		0,154	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Група 2	0,154		1,000	0,070	<0,001	<0,001*
Група 3	<0,001*	1,000		0,556	<0,001	<0,001
Група 4	<0,001*	0,070	0,556		1,000	0,149
Група 5	<0,001*	<0,001	<0,001*	1,000		0,343
Група 6	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,149	0,343	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

При множинному порівнянні рівня ХС-не-ЛПВЩ між досліджуваними групами встановлено, що він був вірогідно нижчий у 1 групі стосовно даних 3 (на 26,27 %), 4 (на 47,48 %), 5 (на 37,34 %) і 6 (на 67,41 %) груп, відповідно, у 2 групі стосовно даних 4 (на 37,35 %), 5 (на 27,65 %) і 6 (на 55,59 %) груп, у 3 і 5 групах стосовно даних 6 групи (на 32,58 %, 21,89 %). Варто відмітити, що найвищий показник ХС-не-ЛПВЩ був в пацієнтів із Т2DM з ожирінням із супутнім СР та вірогідно не відрізнявся від результатів 4 дослідної групи (табл. 3.17).

При множинному порівнянні рівня РХС між досліджуваними групами встановлено, що він був вірогідно вищий у пацієнтів із Т2DM з ожирінням із супутнім СР стосовно 1 групи (табл. 3.18).

Варто також зазначити розподіл пацієнтів зі зміненими показниками ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів. Так, при поєднаному перебігу Т2DM з ожирінням і СР у вірогідної більшості пацієнтів (понад 83 %) були низький рівень ХС-ЛПВЩ та високий рівень ЗХС, ХС-

ЛПНЦ, ТГ, ХС-не-ЛПВЦ стосовно цільових показників, тоді як при тільки T2DM у більшості пацієнтів показники ліпідограми були в межах цільових значень (окрім ЗХС та ХС-не-ЛПВЦ).

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

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		1,000	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Група 2	1,000		1,000	0,017*	0,019*	<0,001*
Група 3	<0,001*	1,000		0,256	0,222	<0,001*
Група 4	<0,001*	0,017*	0,256		1,000	0,234
Група 5	<0,001*	0,019*	0,222	1,000		<0,001*
Група 6	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,234	<0,001*	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

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

	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Група 1		1,000	0,365	1,000	0,142	0,002*
Група 2	1,000		1,000	1,000	1,000	0,128
Група 3	0,365	1,000		1,000	1,000	0,521
Група 4	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000
Група 5	0,142	1,000	1,000	1,000		0,409
Група 6	0,002*	0,128	0,521	1,000	0,409	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Варто також відмітити, що у понад 66,5 % пацієнтів з T2DM з ожирінням без СР показники ліпідограми виходили за межі цільових рівнів (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 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
Група 1	15 (22,39 %)	52 (77,61 %)	54 (80,60 %)	13 (19,40 %)	47 (70,15 %)	20 (29,85 %)	59 (88,06 %)	8 (11,94 %)	17 (25,37 %)	50 (74,63 %)
Група 2	7 (21,88 %)	25 (78,13 %)	20 (62,50 %)	12 (37,50 %)	7 (21,88 %)	25 (78,13 %)	20 (62,50 %)	12 (37,50 %)	6 (18,75 %)	26 (81,25 %)
Група 3	11 (8,73 %)	115 (91,27 %)	55 (43,65 %)	71 (56,35 %)	45 (35,71 %)	81 (64,29 %)	70 (55,56 %)	56 (44,44 %)	13 (10,32 %)	113 (89,68 %)
Група 4	1 (3,03 %)	32 (96,97 %)	13 (39,39 %)	20 (60,61 %)	6 (18,18 %)	27 (81,82 %)	8 (24,24 %)	25 (75,76 %)	1 (3,03 %)	32 (96,97 %)
Група 5	8 (3,05 %)	254 (96,95 %)	67 (25,27 %)	195 (74,43 %)	28 (10,69 %)	234 (89,31 %)	88 (33,59 %)	174 (66,41 %)	7 (2,67 %)	255 (97,33 %)
Група 6	0	59 (100 %)	5 (8,47 %)	54 (91,53 %)	6 (10,17 %)	53 (89,93 %)	10 (16,95 %)	49 (83,05 %)	0	59 (100,00)
χ^2 Пірсона, р	$\chi^2=45,75$; р<0,001*		$\chi^2=101,35$; р<0,001*		$\chi^2=120,02$; р<0,001*		$\chi^2=98,32$; р<0,001*		$\chi^2=52,03$; р<0,001*	

Примітка. * – статистично значущі результати.

При аналізі показників ліпідного обміну при цукровому діабеті 2 типу залежно від наявності коморбідного хронічного панкреатиту встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з панкреатитом (у сукупності 2, 4 і 6 групи) вірогідно вищі концентрації ЗХС (на 11,52 %), ХС-ЛПНЩ (на 27,46 %), ТГ (на 21,26 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 17,03 %) та вірогідно нижчий рівень ХС-ЛПВЩ стосовно даних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без панкреатиту (у сукупності 1, 3 і 5 групи) (табл. 3.20).

Таблиця 3.20– Характеристика ліпідного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності хронічного панкреатиту

Показники	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без панкреатиту (n=455)	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з панкреатитом (n=124)	Критерій Манна-Уїтні, p
ЗХС, ммоль/л	5,11 (4,43; 5,84)	5,75 (4,67; 6,40)	<0,001*
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 (0,91; 1,17)	0,97 (0,83; 1,09)	<0,001*
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	1,93 (1,34; 2,56)	2,46 (1,59; 3,21)	<0,001*
ТГ, ммоль/л	1,74 (1,43; 2,76)	2,11 (1,63; 2,82)	0,014*
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,11 (3,25; 4,87)	4,81 (3,64; 5,42)	<0,001*
РХС, ммоль/л	2,08 (1,56; 2,54)	2,19 (1,68; 2,55)	0,203
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

При аналізі показників ліпідного обміну при цукровому діабеті 2 типу залежно від наявності коморбідного хронічного панкреатиту в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів встановлено, що у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та панкреатитом за межі цільових значень виходять концентрації ХС-ЛПНЩ та ТГ (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності хронічного панкреатиту

Показники		Групи				Точний критерій Фішера, p
		Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без панкреатиту (n=455)		Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з панкреатитом (n=124)		
		n	%	n	%	
ЗХС	Цільовий	34	7,47	8	6,45	p>0,05
	Високий	421	92,53	116	93,55	
ХС-ЛПВЩ	Цільовий	176	38,68	38	30,65	p>0,05
	Низький	279	61,32	86	69,35	
ХС-ЛПНЩ	Цільовий	120	26,37	19	15,32	p<0,05*
	Високий	335	73,63	105	84,68	
ТГ	Цільовий	217	47,69	38	30,65	p<0,001*
	Високий	238	52,31	86	69,35	
ХС-не-ЛПВЩ	Цільовий	37	8,13	7	5,65	p>0,05
	Високий	418	91,87	117	94,35	

Примітка. * – статистично значущі результати.

Проведення аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса показало наявність статистично значущих відмінностей щодо досліджуваних показників ліпідограми у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла (табл. 3.22). При множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними групами встановлено, що його концентрація була вища у пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла (3+4 групи) і ожирінням (5+6 групи) стосовно даних пацієнтів з T2DM і нормальною масою тіла (1+2 групи), відповідно, на 17,98 % (p<0,001) і 20,90 % (p<0,001).

Таблиця 3.22 – Характеристика ліпідного обміну 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	РХС, ммоль/л
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла (n=99)	4,45 (3,90; 5,10)	1,19 (1,07; 1,26)	1,34 (1,10; 1,78)	1,17 (0,94; 1,63)	3,19 (2,68; 3,80)	1,87 (1,16; 2,36)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла (n=159)	5,25 (4,45; 5,92)	1,02 (0,92; 1,17)	1,88 (1,32; 2,80)	1,71 (1,43; 2,19)	4,20 (3,26; 4,98)	2,13 (1,54; 2,54)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=321)	5,38 (4,77; 6,16)	0,98 (0,86; 1,06)	2,24 (1,66; 3,00)	2,33 (1,66; 3,11)	4,51 (3,65; 5,25)	2,16 (1,73; 2,60)
Критерій Краскела-Уоліса	H=60,12; p<0,001*	H=94,52; p<0,001*	H=82,08; p<0,001*	H=151,47; p<0,001*	H=72,38; p<0,001*	H=11,10; p=0,004*
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

Концентрація ХС-ЛПВЩ була вірогідно нижча у пацієнтів 3+4 і 5+6 груп стосовно даних 1+2 групи, відповідно, на 16,67 % (p<0,001) і 21,43 % (p<0,001). При цьому рівень ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з Т2DM і ожирінням був вірогідно нижчий стосовно пацієнтів з надмірною масою тіла (p<0,001). Концентрація ХС-ЛПНЩ була вірогідно вища у пацієнтів з Т2DM з надмірною масою тіла і ожирінням стосовно даних пацієнтів з Т2DM і нормальною масою тіла, відповідно, на 40,30 % (p<0,001) і 67,16 % (p<0,001). Концентрація ТГ була вірогідно вища у пацієнтів 3+4 і 5+6 груп стосовно

даних 1+2 групи, відповідно, на 46,15 % ($p<0,001$) і 99,15 % ($p<0,001$). При цьому рівень ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з T2DM і ожирінням був вірогідно нижчий стосовно пацієнтів з надмірною масою тіла ($p=0,001$). При множинному порівнянні рівня ХС-не-ЛПВЩ між досліджуваними групами залежно від ступеня надлишку маси тіла встановлено, що він був вірогідно вищий у пацієнтів 3+4 і 5+6 груп стосовно даних 1+2 групи, ($p<0,001$). При цьому рівень ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів з T2DM і ожирінням був вірогідно нижчий стосовно пацієнтів з надмірною масою тіла ($p=0,006$). Концентрація РХС була вірогідно вища у пацієнтів з T2DM і ожирінням (5+6 групи) стосовно даних пацієнтів з T2DM і нормальною масою тіла 1+2 групи, $p=0,003$.

При аналізі показників ліпідного обміну 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 T2DM з дисліпідеміями, які характеризуються виходом за межі цільових значень всіх показників ліпідограми. При цьому у хворих на T2DM з нормальною масою тіла у більшості пацієнтів концентрація ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ТГ не досягали цільових значень (табл. 3.23).

Таблиця 3.23 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня надлишку маси тіла

Показники		Групи						χ^2 Пірсона, р
		T2DM + Нормальна МТ		T2DM + Надмірна МТ		T2DM + Ожиріння		
		N	%	N	%	n	%	
1		2	3	4	5	6	7	8
ЗХС	Цільовий	22	22,22	12	7,55	8	2,49	$\chi^2=43,81$; $p<0,001^*$
	Високий	77	77,78	147	92,45	313	97,51	

Продовження таблиці 3.23

1		2	3	4	5	6	7	8
ХС-ЛПВЩ	Цільовий	74	74,75	68	42,77	72	22,43	$\chi^2=92,06;$ $p<0,001^*$
	Низький	25	25,25	91	57,23	249	77,57	
ХС-ЛПНЩ	Цільовий	54	54,55	51	32,08	34	10,59	$\chi^2=87,85;$ $p<0,001^*$
	Високий	45	45,45	108	67,92	287	89,41	
ТГ	Цільовий	79	79,80	78	49,06	98	30,53	$\chi^2=76,76;$ $p<0,001^*$
	Високий	20	20,20	81	50,49	223	69,47	
ХС-не-ЛПВЩ	Цільовий	23	23,23	14	8,81	7	2,18	$\chi^2=48,21;$ $p<0,001^*$
	Високий	76	76,77	145	91,19	314	97,82	

Примітка. * – статистично значущі результати.

Отже, поєднання Т2DM, ожиріння і СР має взаємообтяжливий перебіг, що обумовлене деякими спільними патогенетичними ланками, зокрема, інсулінорезистентністю, хронічним генералізованим мало інтенсивним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та дисліпідемією в основному за рахунок триацилгліцеролемії.

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

1. Поєднаний перебіг Т2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та СР характеризується дисфункціональною та неконтрольованою лейкоцитарною реакцією, тому загальний аналіз крові не є добрим індикатором коморбідного перебігу діабету.

2. Найвищі показники активності амінотрансфераз діагностуються у хворих на Т2DM з нормальною масою тіла і СР, які вірогідно перевищують такі дані у пацієнтів з Т2DM з надмірною масою тіла/ожирінням без СР, тоді як у пацієнтів з Т2DM з надмірною масою тіла / ожирінням без СР виявляється вірогідний негативний зв'язок між активністю амінотрансфераз та відсотком нейтрофільних гранулоцитів.

3. Встановлено, що порушення ліпідного обміну у хворих на T2DM характеризуються однонаправленими змінами незалежно від коморбідності та супроводжуються вірогідним підвищенням рівнів ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та зниженням рівня ХС-ЛПВЩ у сироватці крові ($p < 0,006$), проте вираженість змін є найбільшою при поєднанні T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом. Як надмірна маса тіла/ожиріння, так і хронічний панкреатит впливають на вираженість порушень ліпідного обміну, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на T2DM з дисліпідеміями, що характеризуються виходом за межі цільових значень всіх показників ліпідограми, тоді як у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та панкреатитом за межі цільових значень виходять лише рівні ХС-ЛПНЩ та ТГ.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [220-223].

РОЗДІЛ 4
ВСТАНОВЛЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОЛІМОРФІЗМАМИ
ГЕНІВ IRS1 ТА TP53 Й ВУГЛЕВОДНИМ І ЛІПІДНИМ ОБМІНАМИ У
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ У ПОЄДНАННІ З
ОЖИРІННЯМ ТА ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ
(дані 2 клінічного етапу)

4.1 Асоціація між поліморфізмом субстрату інсулінових рецепторів 1 типу і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, поєданого з ожирінням та хронічним панкреатитом

Молекули субстрату рецептора інсуліну (IRS) є ключовими медіаторами в передачі сигналів інсуліну. Виявлено декілька поліморфізмів у генах IRS, але лише заміна IRS-1 на Gly to Arg 972, схоже, відіграє патогенну роль у розвитку цукрового діабету 2 типу (T2DM). Проте й інші поліморфізми, описані в гені IRS-1 пов'язані з інсулінорезистентністю (IP) при T2DM. Розподіл частоти поліморфних генотипів IRS1 гена (rs2943640) та оцінка відповідності популяційній рівновазі Харді–Вайнберга здійснювались у дослідних та контрольній групах. Встановлено, що частоти генотипу, що відповідає за C/A поліморфізм гена IRS1 при T2DM, T2DM з ожирінням та при поєданому перебігу T2DM з ожирінням та CP суттєво не відхилялися від рівноваги Харді–Вайнберга ($p > 0,05$), тоді як в контрольній групі обрана вибірка не відповідала генеральній сукупності (табл. 4.1).

Відповідні частоти для генотипів гена IRS1 були такими: 66,7 % для C/A та 33,3 % для A/A у дослідній 1 групі; 21,4 % для C/C, 64,3 % для C/A та 14,3 % для A/A у 2 групі; 70,0 % для C/C, 10,0 % для C/A та 20,0 % для A/A у 3 групі та 100,0 % для C/A у контрольній групі (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Поліморфізм генів IRS1 (rs2943640) згідно закону Харді-Вайнберга при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Генотипи		T2DM (1 група)		T2DM + Ожиріння (2 група)		T2DM + ожиріння+CP (3 група)		Контроль	
		Очікувані	Наявні	Очікувані	Наявні	Очікувані	Наявні	Очікувані	Наявні
Поліморфізм гену IRS1 (rs2943640)									
Гомозиготи, які зустрічаються часто	C/C	1	0	4,0	3	6,4	7	2,5	0
Гетерозиготи	C/A	4	6	7,0	9	3,2	1	5	10
Гомозиготи, які зустрічаються рідко	A/A	4	3	3,0	2	0,4	2	2,5	0
χ^2 , p		$\chi^2=2,25$; p>0,05		$\chi^2=1,20$; p>0,05		$\chi^2=2,45$; p>0,05		$\chi^2=10,00$; p<0,01*	

Частоти алелів для гена IRS1 у пацієнтів, включених у дослідження, представлено в таблиці 4.2. При цьому у хворих на T2DM переважала алель С, у хворих на T2DM + ожиріння + CP – алель А, тоді як у хворих на T2DM + ожиріння та в контрольній групі практично в однаковій мірі зустрічались алель С й алель А.

Таблиця 4.2 – Частота алелей генів IRS1 (rs2943640) при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Частота алелей	T2DM (1 група)		T2DM + Ожиріння (2 група)		T2DM + ожиріння + CP (3 група)		Контроль		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Поліморфізм гену IRS1 (rs2943640)									
Алель С	6	33,33	15	53,57	16	80,00	10	50,00	
Алель А	12	66,67	13	46,43	4	20,00	10	50,00	
p_F (хворі/контроль)	$p_F=0,342$		$p_F=0,999$		$p_F=0,096$		-		

Отримані результати, представлені в таблиці 4.3, вказують на відсутність статистично значимого взаємозв'язку між фактором (наявність алелей С чи А) та виникненням захворювання ($p > 0.05$).

Таблиця 4.3 – Відношення шансів для алелей у різних досліджуваних групах при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Група	Ген IRS1 (rs2943640)					
	Алель С			Алель А		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
T2DM (1 група)	0,50	0,13–1,86	>0,05	2,00	0,54–7,45	>0,05
T2DM + Ожиріння (2 група)	1,15	0,37–3,64	>0,05	0,87	0,27–2,73	>0,05
T2DM + ожиріння + СР (3 група)	4,00	0,98–16,27	>0,05	0,25	0,06–1,02	>0,05

Оцінка коефіцієнта достовірності при аналізі відношень шансів засвідчила вірогідний вплив генотипів С/С та С/А гена IRS1 на розвиток T2DM, поєднаного з ожирінням та СР ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Відношення шансів для генотипів у різних досліджуваних групах при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Група	Генотип					
	Поліморфізм гену IRS1 (rs2943640)					
	С/С		С/А		А/А	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
T2DM (1 група)	1,11	0,02–61,38	0,09	0,01–2,00	11,31	0,50–256,21
T2DM + Ожиріння (2 група)	6,39	0,29–138,94	1,73	0,03–99,96	4,20	0,18–97,55
T2DM + ожиріння + СР (3 група)	71,40*	3,00–1696,84	0,002*	0,001–0,13	6,18	0,26–146,79

Примітка. * – $p < 0,05$.

Підтвердженням цього є вірогідна відмінність у домінантній моделі успадкування IRS1 гену тільки у з групі при поєднанні T2DM з ожирінням та СР порівняно з групою контролю (коефіцієнт достовірності для хі-квадрата $p < 0,001$). Таким чином, наявність алель С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідності T2DM, ожиріння та СР (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Домінантна модель успадкування гену IRS1 (rs2943640) при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Генотипи	Дослідна група	Контроль	р _F	ВШ	95 % ДІ	р
	%	%				
T2DM (1 група)						
C/C	0	0	–	1,11	0,02–61,38	>0,05
C/A+A/A	100,00	100,00		0,90	0,02–50,25	>0,05
T2DM + ожиріння (2 група)						
C/C	21,43	0	0,239	6,39	0,29–138,94	>0,05
C/A+A/A	78,57	100,00		0,16	0,01–3,40	>0,05
T2DM + ожиріння + СР (3 група)						
C/C	80,00	0	<0,001*	71,40	3,00–1696,84	0,008*
C/A+A/A	20,00	100,00		0,01	0,001–0,33	0,008*
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

Варто відмітити, що у рецесивних моделях успадкування IRS1 гену при T2DM, T2DM + ожиріння та T2DM + ожиріння + СР не виявлено достовірних відмінностей порівняно з групою контролю, однак теж прослідковується тенденція до збільшення ймовірності розвитку цих захворювань при наявності алелі С (табл. 4.6).

Отже, у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляється вірогідний вплив генотипів C/C та C/A гена IRS1 на розвиток досліджуваної коморбідності ($p < 0,05$), що

підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування IRS1 гену тільки при поєднанні T2DM з ожирінням та СР порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

Таблиця 4.6 – Рецесивна модель успадкування IRS1 (rs2943640) при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Генотипи	Дослідна група	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ	p
	%	%				
T2DM (1 група)						
C/C+C/A	66,67	100,00	0,087	0,09	0,01–2,00	>0,05
A/A	33,33	0		11,31	0,50–256,21	>0,05
T2DM + ожиріння (2 група)						
C/C+C/A	85,71	100,00	0,493	0,24	0,01–5,53	>0,05
A/A	14,29	0		6,18	0,26–146,79	>0,05
T2DM + ожиріння + СР (3 група)						
C/C+C/A	80,00	100,00	0,474	0,16	0,01–3,85	>0,05
A/A	20,00	0		6,18	0,26–146,79	>0,05

Таким чином, наявність алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідності T2DM, ожиріння та СР.

4.2 Зв'язок поліморфізму гена TP53 та ризику ризик коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу

Розподіл частоти поліморфних гену TP53 (rs1042522) та оцінка відповідності популяційній рівновазі Харді–Вайнберга здійснювались у дослідних та контрольній групах. Встановлено, що частоти генотипу, що відповідає за C/G поліморфізм гена TP53 при T2DM, T2DM з ожирінням та

при поєднаному перебігу T2DM з ожирінням та СР, а також в контрольній групі суттєво не відхилялися від рівноваги Харді–Вайнберга ($p > 0,05$). Отже обрані вибірки відповідають генеральній сукупності (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Поліморфізм гену TP53 (rs1042522) згідно закону Харді-Вайнберга при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Генотипи		T2DM (1 група)		T2DM + Ожиріння (2 група)		T2DM + ожиріння + СР (3 група)		Контроль	
		Очіку- вані	Наяв- ні	Очіку- вані	Наяв- ні	Очіку- вані	Наяв- ні	Очіку- вані	Наяв- ні
Гомозиготи, які зустріча- ються часто	C/C	9	9	9,4	9	4,9	4	2,5	4
Гетерозиготи	C/G	0	0	4,1	5	4,2	6	5	2
Гомозиготи, які зустрічаютьс- я рідко	G/G	0	0	0,5	0	0,9	0	2,5	4
χ^2, p		$\chi^2=0; p>0,05$		$\chi^2=0,66; p>0,05$		$\chi^2=1,84; p>0,05$		$\chi^2=3,6; p>0,05$	

Відповідні частоти для генотипів гена TP53 (rs1042522) були такими: 100,0 % для C/C у 1 дослідній групі; 64,3 % для C/C та 35,7 % для C/G у 2 групі; 40,0 % для C/C та 60,0 % для C/G у 3 групі; 40,0 % для C/C, 20,0 % для C/G та 40,0 % для G/G у контрольній групі (див. табл. 4.7).

Частоти алелів для гена TP53 у пацієнтів, включених у дослідження, представлено в таблиці 4.8. При цьому у хворих на T2DM, а також у поєднанні з досліджуваною коморбідністю переважала алель С, тоді як в контрольній групі в однаковій мірі зустрічались алель С й алель G. Варто відмітити, що алель С зустрічалася в 2,0 раза частіше у хворих на T2DM та в 1,6 раза частіше у хворих на T2DM+ожиріння стосовно контролю ($p_F < 0,03$).

Отримані результати, представлені в таблиці 4.9, вказують на статистично значимий взаємозв'язок між фактором (наявність алелей С та G)

та виникненням T2DM у поєднанні з ожирінням ($p > 0.05$). Розрахунок зв'язку наявності алелей гена TP53 з ризиком виникнення захворювань показав, що ризик розвитку only T2DM та T2DM + ожиріння зростає у носіїв алелі С гена TP53 (rs1042522).

Таблиця 4.8– Частота алелей гена TP53 (rs1042522) при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Частота алелей	T2DM (1 група)		T2DM + Ожиріння (2 група)		T2DM + ожиріння + СР (3 група)		Контроль	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Алель С	18	100,00	23	82,14	14	70,00	10	50,00
Алель G	0	0	5	17,86	6	30,00	10	50,00
р _F (хворі/контроль)	р _F <0,001*		р _F =0,027*		р _F =0,333		-	
Примітка 1. р _F – достовірність точного критерію Фішера. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.								

Таблиця 4.9 – Відношення шансів для алелей гена TP53 (rs1042522) у різних досліджуваних групах при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Група	Ген TP53 (rs1042522)					
	Алель С			Алель G		
	ВШ	95 % ДІ	Р	ВШ	95 % ДІ	р
T2DM (1 група)	37,00*	1,96–697,39	<0,05	0,03*	0,01–0,51	<0,05
T2DM + Ожиріння (2 група)	4,60*	1,25–16,97	<0,05	0,22*	0,06–0,80	<0,05
T2DM + ожиріння + СР (3 група)	2,33	0,64–8,54	>0,05	0,43	0,12–1,57	>0,05
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

Оцінка коефіцієнта достовірності при аналізі відношень шансів засвідчила вірогідний вплив генотипу C/C гена TP53 на розвиток only T2DM ($p < 0,05$) (табл. 4.10). Підтвердженням цього є вірогідна відмінність у домінантній моделі успадкування TP53 гена тільки у 1 групі при моноT2DM порівняно з групою контролю ($p_F = 0,01$). Таким чином, наявність алелі C гомозиготному стані може підвищувати ризик виникнення T2DM (табл. 4.11).

Таблиця 4.10 – Відношення шансів для генотипів гена TP53 (rs1042522) у різних досліджуваних групах при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Група	Генотип					
	C/C		C/G		G/G	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
T2DM (1 група)	27,44*	1,25–601,61	0,18	0,01–4,28	0,08	0,01–1,67
T2DM + Ожиріння (2 група)	2,70	0,51–14,37	2,22	0,33–14,80	0,05	0,01–1,07
T2DM + ожиріння + СР (3 група)	1,00	0,17–5,98	6,00	0,82–44,35	0,07	0,01–1,50

Примітка. * – $p < 0,05$.

Варто відмітити, що у рецесивних моделях успадкування TP53 гену при моноT2DM, T2DM + ожиріння та T2DM + ожиріння + СР виявлено достовірні відмінності у 2 групі порівняно з групою контролю, що вказує на збільшення ймовірності розвитку коморбідного T2DM + ожиріння при наявності алелі C як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах (табл. 4.12).

Таблиця 4.11 – Домінантна модель успадкування TP53 (rs1042522) при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Генотипи	Дослідна група	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ	p
	%	%				
T2DM (1 група)						
C/C	100,00	40,00	0,01*	27,44*	1,25–601,61	<0,05
C/G+G/G	0	60,00		0,04*	0,001–0,80	<0,05
T2DM + ожиріння (2 група)						
C/C	64,29	40,00	0,408	2,70	0,51–14,37	>0,05
C/G+G/G	35,71	60,00		0,37	0,07–1,97	>0,05
T2DM + ожиріння + СР (3 група)						
C/C	40,00	40,00	1,000	1,00	0,17–5,98	>0,05
C/G+G/G	60,00	60,00				
Примітка. * – статистично достовірні результати.						

Таблиця 4.12 – Рецесивна модель успадкування TP53 (rs1042522) при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності

Генотипи	Дослідна група	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ	p
	%	%				
T2DM (1 група)						
C/C+C/G	100,00	60,00	0,09	13,15	0,60–288,34	>0,05
G/G	0	40,00		0,08	0,01–1,67	>0,05
T2DM + ожиріння (2 група)						
C/C+C/G	100,00	60,00	0,02*	20,08	0,94–430,24	>0,05
G/G	0	40,00		0,05	0,01–1,07	>0,05
T2DM + ожиріння + СР (3 група)						
C/C+C/G	100,00	60,00	0,09	14,54	0,67–316,71	>0,05
G/G	0	40,00		0,07	0,01–1,50	>0,05

Отже, у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу виявляється вірогідний вплив алелі С як в гомозиготному, так і в

гетерозиготному станом на розвиток моноТ2DM та Т2DM + ожиріння ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування TP53 гену при Т2DM та у рецесивній моделі успадкування TP53 гену при поєднанні Т2DM з ожирінням порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

При цьому не встановлено вірогідної різниці між генотипами C/C, C/G і G/G ондонуклеотидного поліморфізму гену TP53 у пацієнтів з коморбідним перебігом Т2DM + ожиріння + СР стосовно контролю.

4.3 Особливості показників ліпідного профілю з врахуванням C/A поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом

У таблиці 4.13 представлені показники ліпідограми хворих на Т2DM незалежно від коморбідності з врахуванням генотипів гена IRS1 (rs2943640). Встановлено, що показники ліпідограми у хворих на Т2DM вірогідно різнилися між носіями генотипів C/C, C/A та A/A гена IRS1 при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолісса. Варто відмітити, що всі досліджувані показники ліпідного профілю у хворих на Т2DM також вірогідно відрізнялися від таких показників контрольної групи. При цьому у контрольній групі 100 % осіб виявилися носіями C/A генотипу гена IRS1. Так, вірогідно вищими були рівень ЗХС у носіїв C/C генотипу на 69,53 %, у носіїв C/A – на 21,05 % та у носіїв A/A генотипу – на 51,25 %; відповідно, рівень ХС-ЛПНЩ на 250,86 %, 122,41 % та 198,28 %; рівень TG на 246,75 %, 24,68 % та 170,13 %; рівень ХС-не-ЛПВЩ на 253,64 %, 94,16 % та 185,71 %; рівень РХС на 242,86 %, 22,86 % та 168,57 % стосовно контролю. Концентрація ХС-ЛПВЩ була вірогідно нижча у носіїв C/C генотипу на 141,86 %, у носіїв C/A – на 50,72 % та у носіїв A/A генотипу – на 89,09 % проти контрольних значень (табл. 4.13, 4.14).

Таблиця 4.13 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу без врахування коморбідності

Показник	C/C	C/A	A/A	Критерій Краскела-Уоліса
ЗХС, ммоль/л	6,12 (5,88; 6,42)	4,37 (3,64; 5,20)	5,46 (4,27; 6,58)	H=23,19; p<0,001*
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,86 (0,78; 0,94)	1,38 (0,99; 2,05)	1,10 (0,92; 1,27)	H=16,11; p<0,001*
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	4,07 (3,89; 4,37)	2,58 (1,28; 3,25)	3,46 (2,44; 4,51)	H=22,11; p<0,001*
ТГ, ммоль/л	2,67 (2,26; 2,86)	0,96 (0,83; 2,06)	2,08 (1,14; 2,35)	H=18,88; p<0,001*
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,34 (5,06; 5,56)	2,99 (1,59; 4,28)	4,40 (2,95; 5,76)	H=22,78; p<0,001*
РХС, ммоль/л	1,20 (1,02; 1,30)	0,43 (0,37; 0,93)	0,94 (0,51; 1,06)	H=18,88; p<0,001*
Примітка. * – статистично значущі результати.				

Таблиця 4.14 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного обміну у контрольній групі

Група	ЗХС, ммоль/л	ХС- ЛПВЩ, ммоль/л	ХС- ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л
C/C (n=0)	–	–	–	–	–	–
C/A (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)
A/A (n=0)	–	–	–	–	–	–

При множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними генотипами гена IRS1 встановлено вірогідно вищу його концентрацію у

хворих на T2DM носіїв C/C генотипу (на 40,1 %) стосовно носіїв C/A генотипу, $p < 0,001$; рівень ХС-ЛПВЩ був вірогідно вищий у носіїв C/A генотипу (на 60,5 %) стосовно носіїв C/C генотипу, $p < 0,001$; рівень ХС-ЛПНЩ був вірогідно вищий у носіїв C/C генотипу (на 57,8 %) стосовно носіїв C/A генотипу, $p < 0,001$; рівень ТГ був вірогідно вищий у носіїв C/C генотипу (на 57,8 %) стосовно носіїв C/A генотипу, $p < 0,001$; рівень ХС-не-ЛПВЩ був вірогідно вищий у носіїв C/C генотипу (на 78,6 %) стосовно носіїв C/A генотипу, $p < 0,001$ та рівень РХС був вірогідно вищий у носіїв C/C генотипу (на 79,1 %) стосовно носіїв C/A генотипу гена IRS1, $p < 0,001$. Варто відмітити, що максимальні зміни показників ліпідного профілю у хворих на T2DM зафіксовано у носіїв C/C генотипу гена IRS1.

Аналіз впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного обміну не показав чіткої залежності змін досліджуваних показників ліпідограми з урахуванням поліморфних варіантів гена IRS1 у хворих на T2DM, та поєднаний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом. Однак у хворих на поєднаний перебіг T2DM з ожирінням рівень ЗХС був вірогідно вищий у носіїв C/C генотипу (на 9,7 %) стосовно носіїв C/A генотипу, а також рівень ХС-не-ЛПВЩ був вірогідно вищий у носіїв C/C генотипу (на 11,5 %) стосовно носіїв C/A генотипу гена IRS1 (табл. 4.15). Варто відмітити, що у хворих на T2DM + ожиріння, носіїв A/A генотипу, стосовно інших поліморфних варіантів гена IRS1 достовірних змін показників ліпідного профілю не зафіксовано.

При аналізі даних ліпідного профілю в межах C/C генотипу гена IRS1 (rs2943640) у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом встановлено вірогідно нижчу концентрацію ХС-ЛПВЩ (на 17,3 %, $p = 0,02$) та вірогідно вищі рівні триацилгліцеролів (на 24,8 %, $p = 0,04$), ХС-не-ЛПВЩ (на 12,3 %, $p = 0,03$) та РХС (на 24,5 %, $p = 0,04$), стосовно хворих з коморбідним перебігом T2DM та ожиріння (рис. 4.1).

Таблиця 4.15 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння

Група		ЗХС, ммоль/ л	ХС- ЛПВЩ, ммоль/л	ХС- ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/ л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/ л
ЦД 2 типу + Ожирін -ня	В цілому по групі (n=14)	5,47 (5,28; 5,71)	0,96 (0,92; 1,06)	3,48 (3,28; 3,84)	2,17 (2,06; 2,35)	4,54 (4,30; 4,78)	0,98 (0,93; 1,06)
	С/С (n=3)	5,88 ¹ (5,81; 6,05)	0,95 (0,94; 1,10)	3,89 (3,84; 4,05)	2,26 (1,98; 2,35)	4,86 ¹ (4,78; 5,11)	1,02 (0,89; 1,06)
	С/А (n=9)	5,36 ¹ (5,20; 5,48)	0,95 (0,87; 0,99)	3,46 (3,25; 3,48)	2,19 (2,06; 2,41)	4,36 ¹ (4,28; 4,54)	0,99 (0,93; 1,08)
	А/А (n=2)	5,58 (5,46; 5,70)	1,08 (1,06; 1,10)	3,55 (3,46; 3,63)	2,12 (2,08; 2,16)	4,50 (4,40; 4,60)	0,95 (0,94; 0,97)
Р		0,024*	0,163	0,069	0,860	0,047*	0,860
Примітка 1. р – рівень достовірності при порівнянні груп С/С, С/А, А/А в межах однієї досліджуваної групи.							
Примітка 2. * – статистично значущі результати.							
Примітка 3. ¹ – рівень достовірності р<0,05 при порівнянні груп С/С та С/А.							

При аналізі показників ліпідограми в межах С/А генотипу гену IRS1 (rs2943640) у хворих на коморбідний перебіг T2DM та ожиріння встановлено вірогідно нижчу концентрацію ХС-ЛПВЩ (в 2,19 раза) та вірогідно вищі рівні загального холестеролу (в 1,48 раза), ХС-ЛПНЩ (в 2,98 раза), триацилгліцеролів (в 2,84 раза), ХС-не-ЛПВЩ (в 2,83 раза) та РХС (в 2,83 раза) стосовно контрольної групи, р<0,001 (рис. 4.2). В межах А/А генотипу гену IRS1 (rs2943640) не встановлено вірогідних змін

досліджуваних показників ліпідограми у хворих на T2DM залежно від коморбідності.

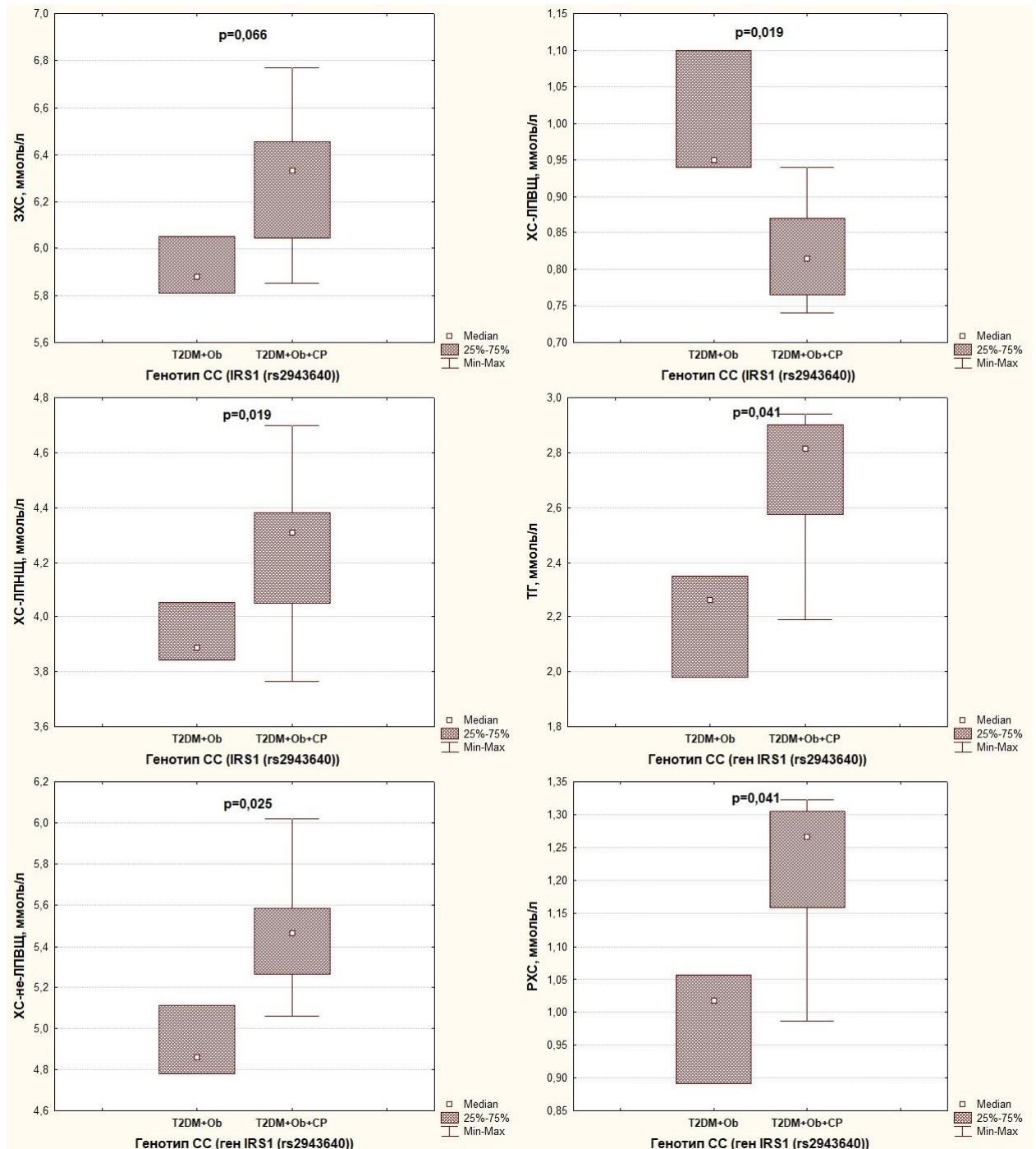


Рисунок 4.1 – Показники ліпідограми хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, носіїв генотипу C/C гена IRS1 (rs2943640))

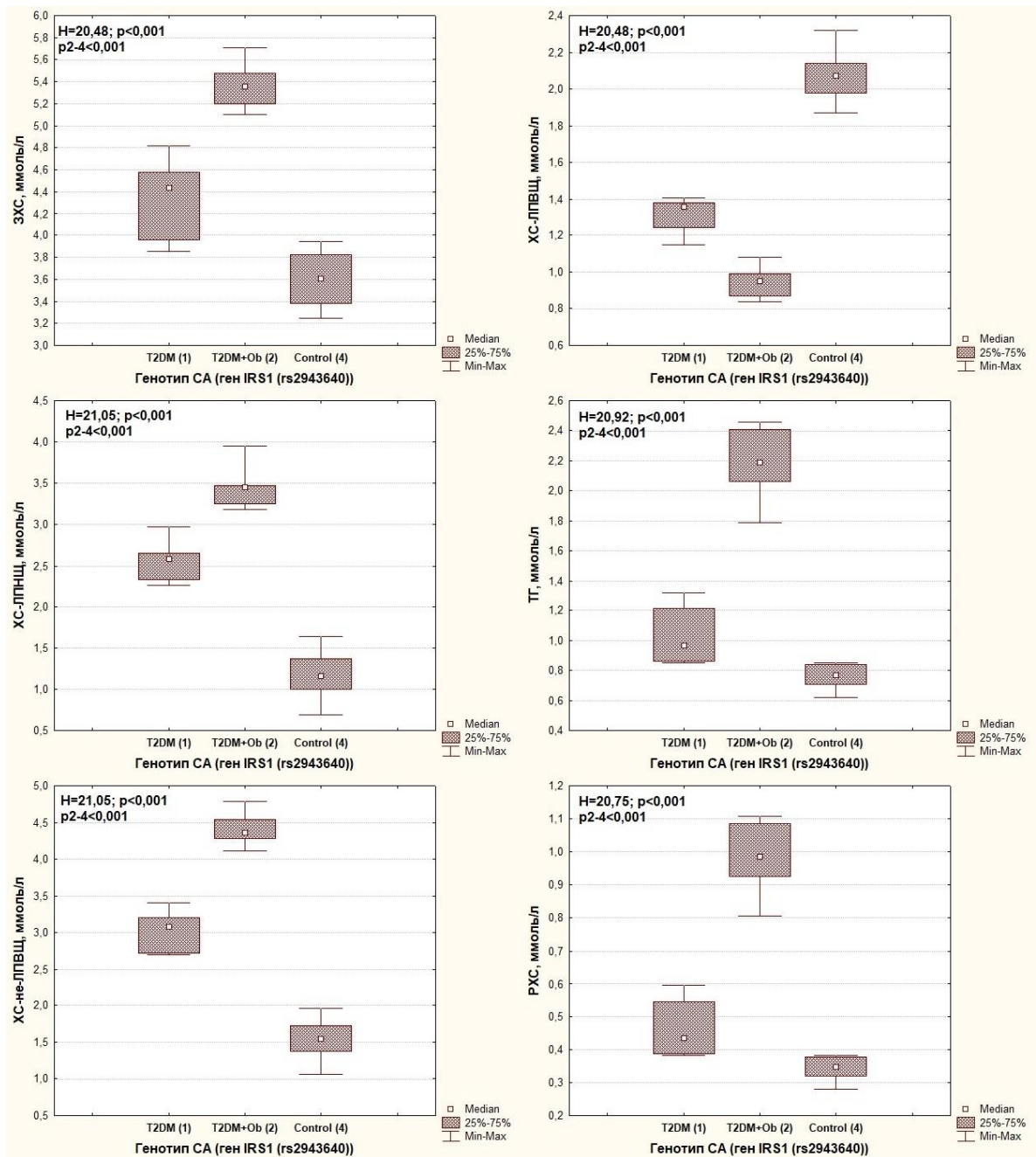


Рисунок 4.2 – Показники ліпідограми хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, носіїв генотипу C/A гена IRS1 (rs2943640)

Співставлення отриманих результатів ліпідограми з урахуванням алельного стану гена IRS1 (rs2943640) у пацієнтів з T2DM незалежно від наявності/відсутності коморбідності вказує на те, що у носіїв C алеля гена IRS1 вірогідно вищі значення ЗХС (на 25,28 %), ХС-ЛПНЩ (на 41,92 %), ТГ

(на 71,09 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 47,17 %) та РХС (на 70,69 %), а також нижча концентрація ХС-ЛПВЩ (на 32,63 %) стосовно носіїв А алеля досліджуваного гена (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Показники ліпідограми з урахуванням алельного стану гена IRS1 (rs2943640) у пацієнтів з T2DM без врахування коморбідності

Показник	Алель С (n=39)	Алель А (n=47)	p
ЗХС, ммоль/л	5,65 (3,96; 6,12)	4,51 (3,87; 5,46)	0,025*
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,95 (0,85; 1,38)	1,26 (0,97; 1,87)	0,026*
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,69 (2,34; 4,07)	2,60 (1,64; 3,47)	0,030*
ТГ, ммоль/л	2,19 (0,86; 2,67)	1,28 (0,85; 2,16)	0,025*
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,68 (2,72; 5,34)	3,18 (1,96; 4,53)	0,025*
РХС, ммоль/л	0,99 (0,39; 1,20)	0,58 (0,38; 0,97)	0,025*
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

Отже, у хворих на T2DM, а також поєднаний перебіг T2DM з ожирінням встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та порушенням ліпідного профілю, при цьому максимальні зміни ліпідограми зафіксовано у носіїв С/С генотипу.

В межах С/С генотипу гена IRS1 (rs2943640) у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом встановлено вірогідно нижчу концентрацію ХС-ЛПВЩ та вірогідно вищі рівні триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, стосовно хворих з коморбідним перебігом T2DM та ожиріння. У той же час в межах С/А генотипу гена IRS1 (rs2943640) встановлено вірогідні зміни показників ліпідного профілю у хворих на коморбідний перебіг T2DM та ожиріння стосовно контрольної групи, $p < 0,001$.

4.4 Особливості показників ліпідного профілю з врахуванням генотипів гена TP53 (rs1042522) у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом

У таблиці 4.17 представлені показники ліпідограми хворих на T2DM незалежно від наявності/відсутності коморбідних ожиріння та хронічного панкреатиту з врахуванням генотипів гена TP53 (rs1042522). Встановлено, що показники ліпідограми у хворих на T2DM вірогідно різнилися між носіями генотипів C/C, C/G та G/G гена TP53 при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уоліса. Варто відмітити, що всі досліджувані показники ліпідного профілю у хворих на T2DM носіїв генотипів C/C та C/G також вірогідно відрізнялися від таких показників контрольної групи. Так, вірогідно вищими були рівень ЗХС у носіїв C/C генотипу на 40,11 % та у носіїв C/G генотипу на 62,50 %; відповідно, рівень ХС-ЛПНЩ на 165,52 % та 283,50 %; рівень ТГ на 102,60 % та 193,51 %; рівень ХС-не-ЛПВЩ на 144,16 % та 227,93 %; рівень РХС на 114,29 % та 191,43 % стосовно контролю. Концентрація ХС-ЛПВЩ була вірогідно нижча у носіїв C/C генотипу на 73,45 % та у носіїв C/G генотипу – на 140,22 % проти контрольних значень (табл. 4.17).

Таблиця 4.17 – Аналіз впливу поліморфізму гена TP53 (rs1042522) на показники ліпідного обміну у пацієнтів з T2DM без врахування коморбідності

Показник	C/C	C/G	G/G	Критерій Краскела-Уоліса
1	2	3	4	5
ЗХС, ммоль/л	4,96 (4,17; 5,48)	5,85 (5,65; 6,12)	3,64 [#] (3,45; 3,75)	H=11,35; p=0,003*

Продовження таблиці 4.17

1	2	3	4	5
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,13 (0,94; 1,38)	0,92 (0,82; 0,97)	2,13 ^{#^} (2,09; 2,20)	H=11,99; p=0,003*
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,08 (2,40; 3,48)	3,95 (3,69; 4,37)	1,14 ^{#^} (0,89; 1,36)	H=12,61; P=0,002*
ТГ, ммоль/л	1,56 (0,96; 2,41)	2,26 (2,12; 2,48)	0,73 ^{#^} (0,70; 0,80)	H=10,23; p=0,006*
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,76 (2,90; 4,54)	5,06 (4,68; 5,38)	1,49 ^{#^} (1,25; 1,67)	H=12,04; P=0,002*
РХС, ммоль/л	0,70 (0,43; 1,08)	1,02 (0,95; 1,12)	0,33 ^{#^} (0,32; 0,36)	H=10,12; p=0,006*
Примітка 1. * – статистично значущі результати. Примітка 2. # – рівень достовірності $p < 0,05$ при порівнянні груп С/Г та G/G. Примітка 3. ^ – рівень достовірності $p < 0,05$ при порівнянні груп С/С та G/G.				

При множинному порівнянні рівня ЗХС між досліджуваними генотипами гена TP53 (rs1042522) встановлено вірогідно вищу його концентрацію у хворих на T2DM носіїв С/Г генотипу (на 60,71 %) стосовно носіїв G/G генотипу, $p < 0,001$; рівень ХС-ЛПВЩ був вірогідно вищий у носіїв G/G генотипу стосовно носіїв С/Г генотипу (на 131,52 %) та носіїв С/С генотипу (на 88,50 %), $p < 0,001$; рівень ХС-ЛПНЩ був вірогідно нижчий у носіїв G/G генотипу стосовно носіїв С/С генотипу (на 170,18 %) та носіїв С/Г генотипу (на 246,49 %), $p < 0,001$; рівень ТГ в був вірогідно нижчий у носіїв G/G генотипу стосовно носіїв С/С генотипу (на 113,70 %) та носіїв С/Г генотипу (на 209,59 %), $p < 0,001$; рівень ХС-не-ЛПВЩ був вірогідно нижчий у носіїв G/G генотипу стосовно носіїв С/С генотипу (на 152,35 %) та носіїв С/Г генотипу (на 239,60 %), $p < 0,001$ та рівень РХС був вірогідно нижчий у носіїв G/G генотипу стосовно носіїв С/С генотипу (на 112,12 %) та носіїв С/Г генотипу (на 209,09 %), $p < 0,001$. Варто відмітити, що максимальні зміни

показників ліпідного профілю у хворих на T2DM зафіксовано у носіїв C/G генотипу гена TP53 (rs1042522) (рис. 4.3).

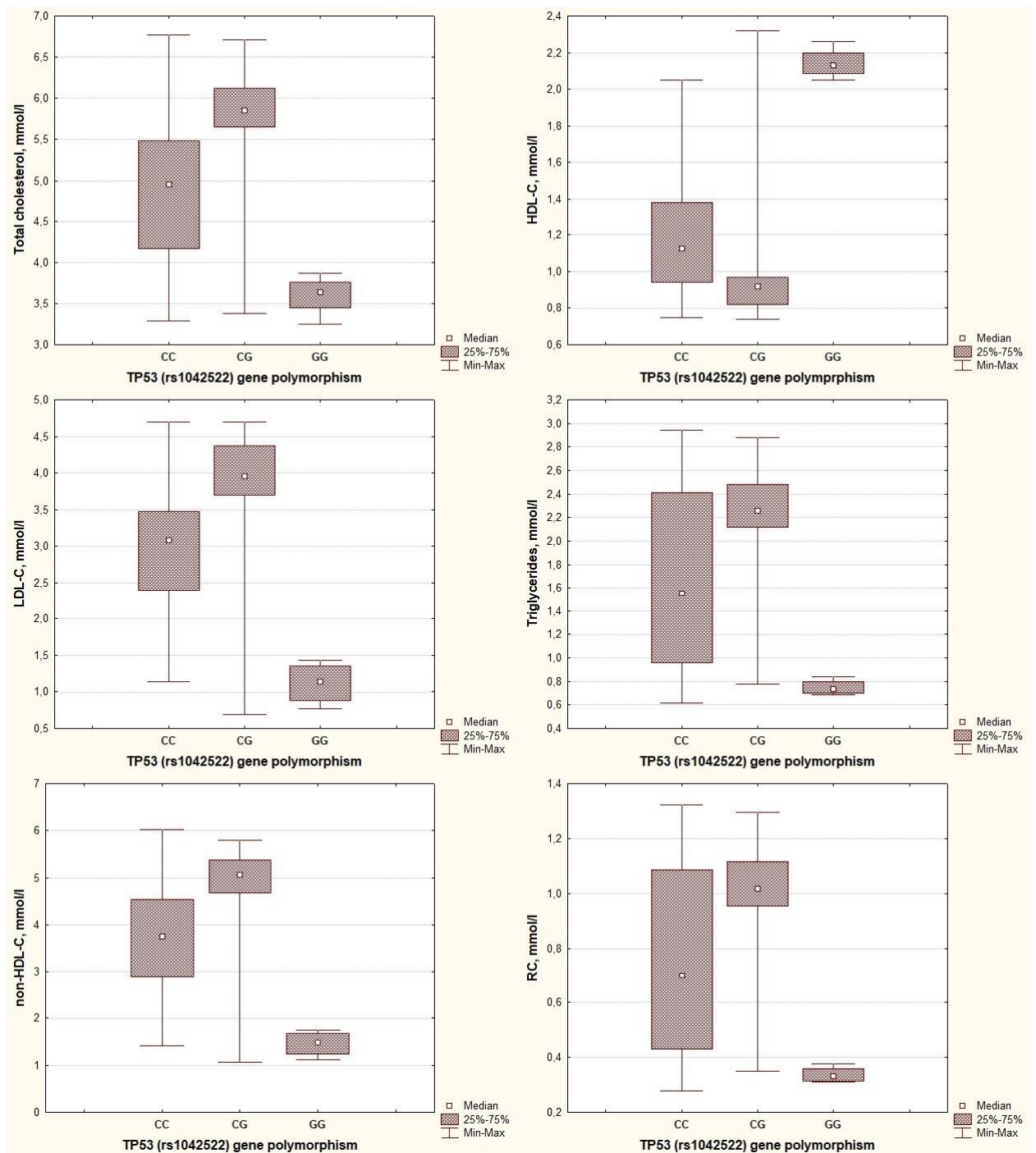


Рисунок 4.3 – Показники ліпідного обміну залежно від розподілу генотипів гена TP53 (rs1042522) у пацієнтів з T2DM без врахування коморбідності

Аналіз впливу поліморфізму гена TP53 (rs1042522) на показники ліпідного обміну не показав чіткої залежності змін досліджуваних показників

ліпідограми з урахуванням поліморфних варіантів гена TP53 (rs1042522) у хворих на T2DM, та поєднаний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом. Лише в контрольній групі встановлено вірогідно нижче значення ХС-ЛПВЩ у носіїв С/С генотипу стосовно носіїв С/Г і Г/Г генотипів (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 – Аналіз впливу поліморфізму гену TP53 (rs1042522) на показники ліпідного обміну з урахуванням генотипів у пацієнтів з коморбідним перебігом T2DM

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	В цілому по групі (n=9)	4,37 (4,17; 4,51)	1,32 (1,26; 1,38)	2,58 (2,40; 2,60)	1,12 (0,96; 1,21)	2,99 (2,90; 3,18)	0,50 (0,43; 0,54)
	CC (n=9)	4,37 (4,17; 4,51)	1,32 (1,26; 1,38)	2,58 (2,40; 2,60)	1,12 (0,96; 1,21)	2,99 (2,90; 3,18)	0,50 (0,43; 0,54)
	CG (n=0)	–	–	–	–	–	–
	GG (n=0)	–	–	–	–	–	–
P		–	–	–	–	–	–
ЦД 2 типу + Ожиріння	В цілому по групі (n=14)	5,47 (5,28; 5,71)	0,96 (0,92; 1,06)	3,48 (3,28; 3,84)	2,17 (2,06; 2,35)	4,54 (4,30; 4,78)	0,98 (0,93; 1,06)
	CC (n=9)	5,39 (5,20; 5,48)	0,99 (0,87; 1,08)	3,46 (3,25; 3,48)	2,16 (2,06; 2,41)	4,40 (4,30; 4,54)	0,97 (0,93; 1,08)
	CG (n=5)	5,71 (5,65; 5,81)	0,95 (0,94; 0,97)	3,84 (3,69; 3,95)	2,19 (2,12; 2,26)	4,79 (4,68; 4,86)	0,99 (0,95; 1,02)
	GG (n=0)	–	–	–	–	–	–
P		0,096	0,593	0,053	0,842	0,072	0,842

Продовження таблиці 4.18

1	2	3	4	5	6	7	8
ЦД 2 типу + Хронічни й панкреат ит	В цілому по групі (n=10)	6,41 (6,12; 6,58)	0,83 (0,78; 0,88)	4,36 (4,07; 4,51)	2,80 (2,48; 2,88)	5,55 (5,34; 5,76)	1,26 (1,12; 1,30)
	CC (n=4)	6,41 (6,34; 6,60)	0,85 (0,79; 0,90)	4,31 (4,15; 4,52)	2,90 (2,77; 2,93)	5,55 (5,45; 5,79)	1,30 (1,25; 1,32)
	CG (n=6)	6,30 (5,97; 6,58)	0,81 (0,78; 0,88)	4,38 (4,07; 4,51)	2,62 (2,35; 2,84)	5,50 (5,19; 5,76)	1,18 (1,06; 1,28)
	GG (n=0)	–	–	–	–	–	–
P		0,522	0,522	0,670	0,088	0,670	0,088
Контроль	В цілому по групі (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)
	CC (n=4)	3,54 (3,40; 3,75)	1,96 (1,91; 2,01)	1,16 (1,14; 1,41)	0,77 (0,67; 0,84)	1,54 (1,47; 1,76)	0,35 (0,30; 0,38)
	CG (n=2)	3,60 (3,38; 3,82)	2,21 (2,10; 2,32)	1,03 (0,69; 1,37)	0,81 (0,78; 0,83)	1,39 (1,06; 1,72)	0,36 (0,35; 0,37)
	GG (n=4)	3,64 (3,45; 3,75)	2,13 (2,09; 2,20)	1,14 (0,89; 1,36)	0,73 (0,70; 0,80)	1,49 (1,25; 1,67)	0,33 (0,32; 0,36)
P		0,973	0,046*	0,782	0,780	0,782	0,820
Примітка 1. p – рівень достовірності при порівнянні груп CC, CG, GG в межах однієї досліджуваної групи.							
Примітка 2. * – статистично значущі результати.							

При аналізі даних ліпідного профілю в межах C/G генотипу гена TP53 (rs1042522) встановлено найвище значення ЗХС, ХС-ЛПНЦ, ТГ, ХС-не-ЛПВЦ та РХС, а також найнижчу концентрацію ХС-ЛПВЦ у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом

стосовно рівнів даних показників у хворих на T2DM, T2DM+ожиріння та контролю (рис. 4.4).

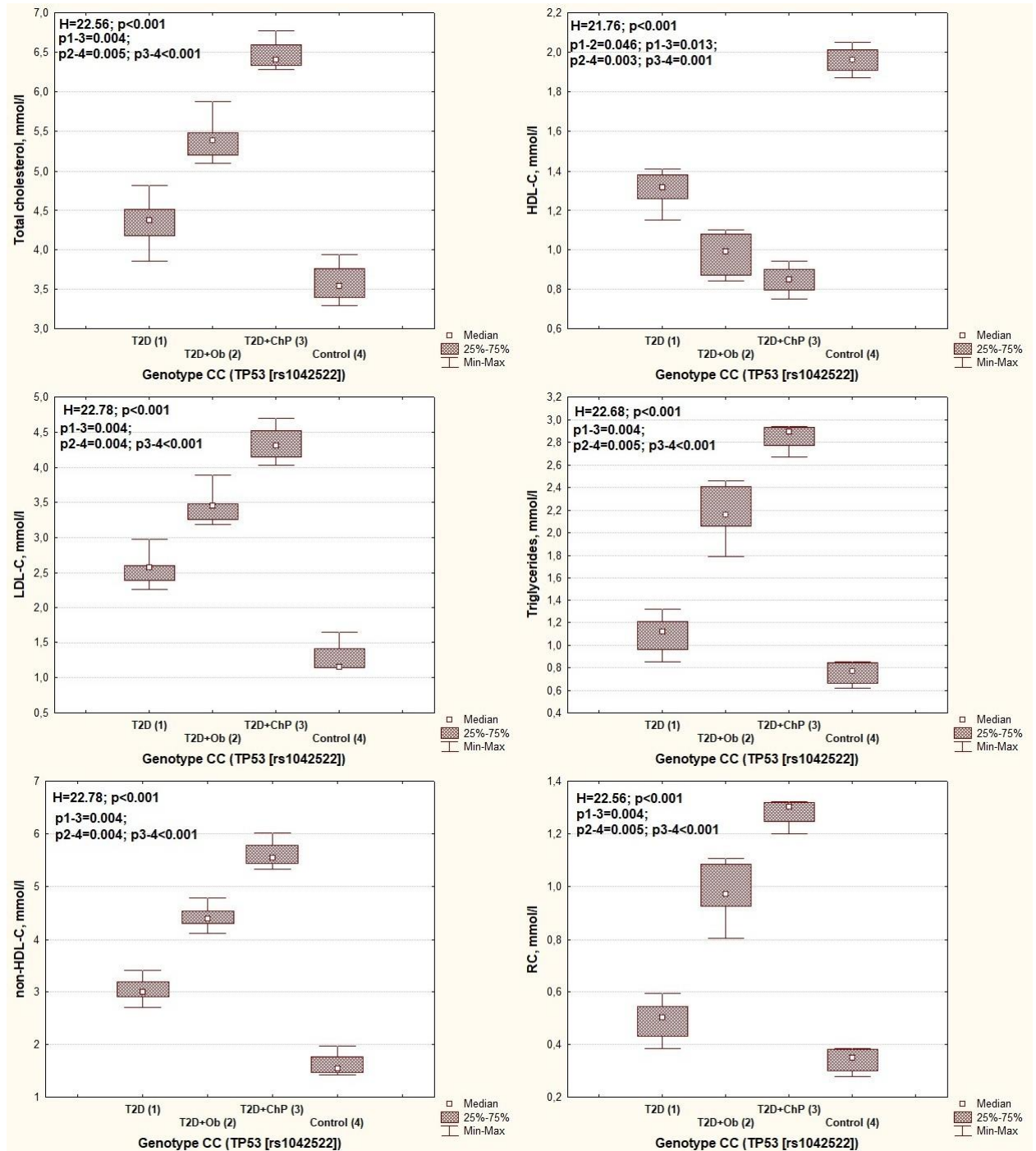


Рисунок 4.4 – Показники ліпідограми при генотипі C/C (ген TP53 (rs1042522)) у хворих на коморбідний перебіг T2DM

У межах C/C генотипу гена TP53 (rs1042522) встановлено вірогідно вище значення ЗХС, ХС-ЛПНЦ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ та РХС, а також нижче значення ХС-ЛПВЩ у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом стосовно контролю (рис. 4.5).

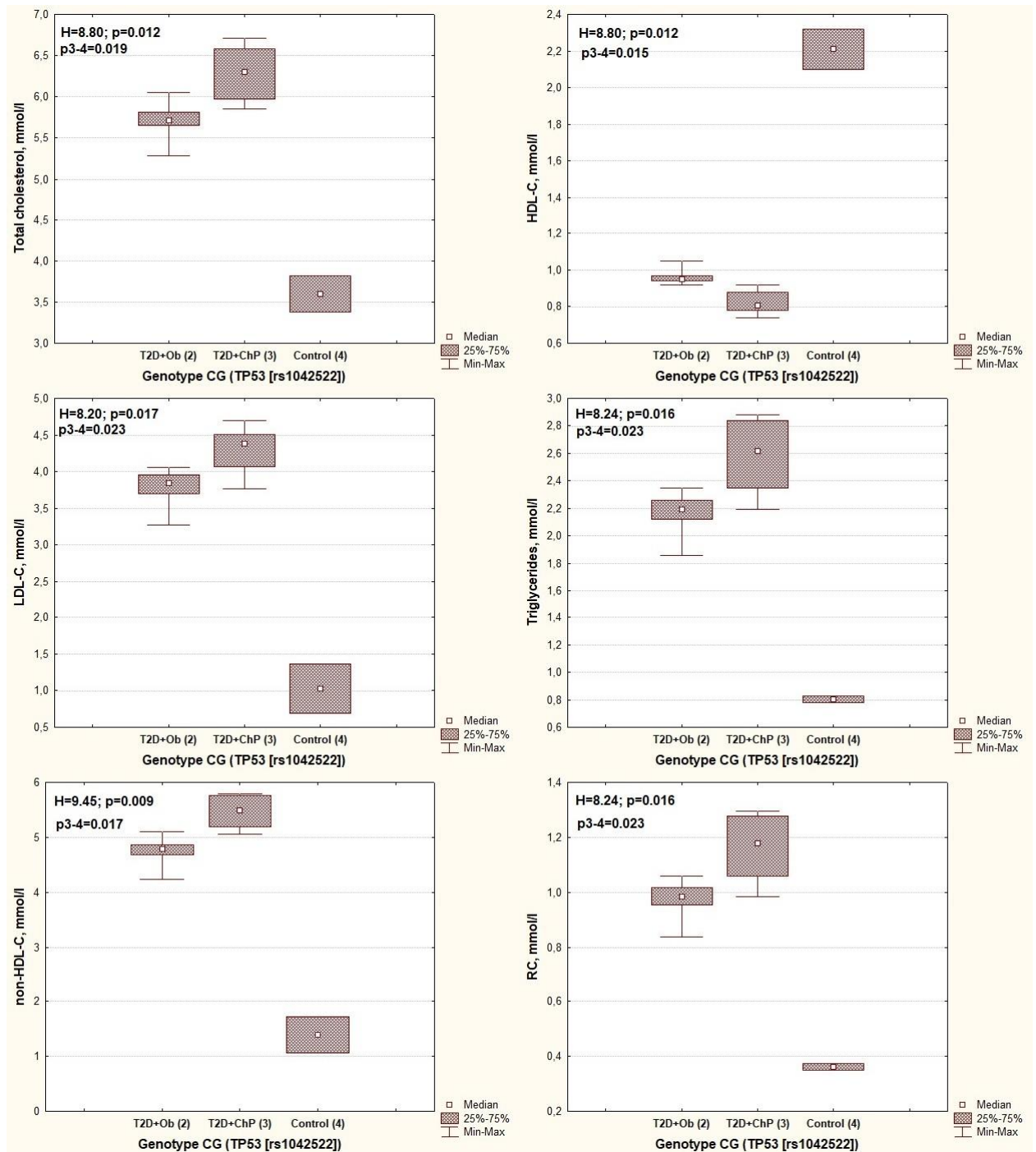


Рисунок 4.5 – Показники ліпідограми при генотипі C/G (ген TP53 (rs1042522)) у хворих на коморбідний перебіг T2DM

Аналіз впливу поліморфізму гена TP53 (rs1042522) на показники ліпідного обміну не показав чіткої залежності змін досліджуваних показників ліпідограми залежно від носійства С та G алелей у хворих на T2DM та поєднаний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Аналіз впливу поліморфізму гену TP53 (rs1042522) на показники ліпідного обміну залежно від наявності алелей С та G

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
T2DM	Алель С (n=18)	4,37 ^{2,3} (4,17; 4,51)	1,32 ^{2,3} (1,26; 1,38)	2,58 ^{2,3} (2,40; 2,60)	1,12 ^{2,3} (0,96; 1,21)	2,99 ^{2,3} (2,90; 3,18)	0,50 (0,43; 0,54)
	Алель G (n=0)	–	–	–	–	–	–
T2DM + Ожиріння	Алель С (n=23)	5,46 ^{1,3} (5,20; 5,70)	0,97 ¹ (0,87; 1,08)	3,47 ^{1,3} (3,25; 3,69)	2,16 ¹ (2,06; 2,41)	4,53 ¹ (4,30; 4,68)	0,97 (0,93; 1,08)
	Алель G (n=5)	5,71 (5,65; 5,81)	0,95 (0,94; 0,97)	3,84 (3,69; 3,95)	2,19 (2,12; 2,26)	4,79 (4,68; 4,86)	0,99 (0,95; 1,02)
T2DM + Ожи- ріння + Хроніч- ний панкреатит	Алель С (n=14)	6,41 ^{1,2} (6,28; 6,58)	0,84 ¹ (0,78; 0,88)	4,35 ^{1,2} (4,07; 4,51)	2,86 ¹ (2,67; 2,92)	5,55 ¹ (5,34; 5,76)	1,28 (1,20; 1,31)
	Алель G (n=6)	6,30 (5,97; 6,58)	0,81 (0,78; 0,88)	4,38 (4,07; 4,51)	2,62 (2,35; 2,84)	5,50 (5,19; 5,76)	1,18 (1,06; 1,28)

Продовження таблиці 4.19

1		2	3	4	5	6	7	
Контроль	Алель С (n=10)	3,54 ^{2,3} (3,38; 3,82)	1,98 ^{2,3} (1,95; 2,05)	1,16 ^{2,3} (1,14; 1,37)	0,81 ^{2,3} (0,71; 0,84)	1,54 ^{2,3} (1,42; 1,72)	0,36 ³ (0,32; 0,38)	
	Алель G (n=10)	3,64 ³ (3,38; 3,82)	2,13 ^{#3} (2,10; 2,26)	1,14 ³ (0,77; 1,37)	0,76 ³ (0,71; 0,83)	1,49 ³ (1,11; 1,72)	0,34 ³ (0,32; 0,34)	
	Н; р для алелі С		H=58,26; p<0,001	H=55,59; p<0,001	H=58,27; p<0,001	H=57,17; p<0,001	H=58,88; p<0,001	H=57,01; p<0,001
	Н; р для алелі G		H=16,74; p<0,001	H=17,06; p<0,001	H=16,41; p<0,001	H=16,45; p<0,001	H=16,91; p<0,001	H=16,44; p<0,001
Примітка 1. # – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності алелей С або G в межах однієї досліджуваної групи. Примітка 2. Н; р – критерій Краскела-Уоліса та рівень його достовірності. Примітка 3. 1 – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM; 2 – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM+ожиріння; 3 – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM+ожиріння+СР								

При множинному порівнянні показників ліпідограми між досліджуваними групами у носіїв С алеля гена TP53 (rs1042522) встановлено максимальні зміни ліпідного профілю у хворих на T2DM+ожиріння+СР, які вірогідно відрізнялись стосовно контролю та даних групи T2DM. У той же час найменші зміни ліпідного профілю характерні для хворих на T2DM, які були статистично значимо відмінні стосовно даних пацієнтів з T2DM+ожиріння та T2DM+ожиріння+СР. При цьому у носіїв алеля С гена TP53 (rs1042522), хворих на T2DM показники ліпідограми вірогідно не відрізнялись від результатів контрольної групи. Варто також відмітити вірогідно вищі значення у хворих T2DM+ожиріння+СР рівня ЗХС (на 46,68 %) та ХС-ЛПНЩ (на 68,60 %) стосовно даних пацієнтів з T2DM+ожиріння (див. табл. 4.19).

У носіїв G алеля гена TP53 (rs1042522) встановлено вірогідні зміни ліпідного профілю у хворих на T2DM+ожиріння+CP стосовно контролю. Варто відмітити, що в контрольній групі концентрація ХС-ЛПВЩ у носіїв G алеля була вірогідно вища стосовно даних цього показника у носіїв C алеля гена TP53 (rs1042522) (див. табл. 4.19).

У хворих на цукровий діабет 2 типу незалежно від наявності / відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена TP53 (rs1042522) та порушенням ліпідного профілю з мінімальними змінами даних ліпідної панелі у носіїв генотипу G / G.

Дані ліпідної панелі у носіїв алелю C гена TP53 (rs1042522) в гетерозиготному стані (генотип C / G) у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно відрізнялися від даних пацієнтів із моноT2DM, T2DM + ожиріння та контрольної групи, $p < 0,05$.

Таким чином, наявність алелю C гена TP53 SNP (rs1042522) у гетерозиготному стані може свідчити про підвищений ризик розвитку дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом.

4.5 Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу: зв'язок з поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640)

У таблиці 4.20 представлені показники вуглеводного обміну у хворих на T2DM залежно від коморбідності. Встановлено, що досліджувані показники вірогідно різнилися між групами пацієнтів з T2DM, T2DM з ожирінням, а також T2DM з ожирінням та CP при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолліса. При цьому найвищі показники рівня

інсуліну, HbA1C та індексу HOMA-IR зафіксовані у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з ожирінням та хронічним панкреатитом (табл. 4.20).

Таблиця 4.20– Характеристика вуглеводного обміну у пацієнтів різних досліджуваних груп

Групи	Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	HOMA- IR	HbA _{1c} , %
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу (n=9)	19,27 (18,16; 21,25)	7,12 (6,28; 7,60)	5,97 (5,73; 7,11)	6,80 (6,30; 7,50)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=14)	48,69 (45,18; 51,23)	7,84 (7,25; 9,14)	16,63 (14,14; 19,99)	7,30 (6,60; 7,80)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням та хронічним панкреатитом (n=10)	80,84 (79,23; 81,80)	7,80 (7,31; 7,87)	27,71 (25,94; 28,36)	9,90 (7,70; 10,00)
Контроль (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
Критерій Краскела-Уоліса	H=39,13; p<0,001*	H=23,06; p<0,001*	H=37,84; p<0,001*	H=26,53; p<0,001*
Примітка. * – статистично значущі результати.				

При множинному порівнянні показників вуглеводного обміну встановлено вірогідно вищі їх значення в дослідних групах стосовно контролю (p<0,022-0,001). Рівень інсуліну був вірогідно вищий у хворих на T2DM+ожиріння+CP (у 4,20 раза), HOMA-IR (у 4,64 раза) стосовно пацієнтів з T2DM (p<0,001).

При співставленні показників вуглеводного обміну у пацієнтів з T2DM без врахування коморбідності, носіїв різних алелей С та А гена IRS1 (rs2943640) встановлено вірогідно вищі значення показників вуглеводного

обміну у носіїв алеля С (рівень інсуліну у 2,20 раза та НОМА-ІR у 2,25 раза), стосовно даних у носіїв алеля А (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 – Показники вуглеводного обміну залежно від наявності алелей С/А гену IRS1 (rs2943640)

Показник	Алель С (n=47)	Алель А (n=39)	p
Інсулін, мкОд/мл	48,72 (17,69; 79,23)	22,14 (11,67; 48,72)	0,046*
Глюкоза, ммоль/л	7,31 (5,67; 7,87)	7,12 (4,50; 7,87)	0,482
НОМА-ІR, од.	16,02 (5,75; 25,94)	7,11 (2,30; 18,76)	0,048*
НbA _{1c} , %	7,30 (6,00; 7,80)	6,60 (5,20; 7,50)	0,208
Примітка. * – статистично достовірні результати.			

Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолліса показав, що рівень глюкози і НbA_{1c} вірогідно різнилися в межах дослідних і контрольної груп у носіїв С та А алелей. При цьому досліджувані показники глікемічного профілю за умов Т2DM та при його коморбідному перебігу (Т2DM+ожиріння та Т2DM+ожиріння+СР) вірогідно не відрізнялися між досліджуваними групами як у носіїв С алелі, так і в носіїв А алелі гену IRS1 (rs2943640), (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Група		Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	НОМА-ІR	НbA _{1c} , %
1		2	3	4	5
ЦД 2 типу	Алель С (n=6)	18,72 ³ (17,69; 21,25)	7,60 (7,12; 8,30)	6,54 ³ (5,75; 7,18)	7,40 (6,30; 7,50)
	Алель А (n=12)	19,91 ^{2,3} (18,35; 21,70)	6,70 (6,28; 7,60)	5,86 ³ (5,67; 7,06)	6,65 (6,30; 7,40)

Продовження таблиці 4.22

1		2	3	4	5
ЦД 2 типу + Ожиріння	Алель С (n=15)	48,72 ³ (44,56; 51,23)	7,80 (7,25; 9,23)	16,02 ³ (14,14; 19,99)	7,30 (6,80; 7,80)
	Алель А (n=13)	48,66 ¹ (46,94; 51,23)	8,68 (7,25; 9,14)	18,76 ¹ (14,14; 19,99)	7,20 (6,60; 7,60)
ЦД 2 типу + Ожиріння + Хроніч- ний панкреатит	Алель С (n=16)	80,45 ^{1,2} (78,87; 81,86)	7,59 (6,66; 9,20)	27,11 ^{1,2} (23,83; 31,77)	8,85 (6,85; 10,35)
	Алель А (n=4)	81,22 ¹ (80,64; 81,80)	7,80 (7,80; 7,80)	28,16 ¹ (27,96; 28,36)	9,90 (9,90; 9,90)
Контроль	Алель С (n=10)	10,82 ^{2,3} (10,24; 11,24)	3,80 ^{1,2,3} (3,80; 4,10)	1,78 ^{2,3} (1,71; 2,10)	4,30 ^{2,3} (4,20; 4,80)
	Алель А (n=10)	10,82 ^{2,3} (10,24; 11,24)	3,80 ^{1,2,3} (3,80; 4,10)	1,78 ^{2,3} (1,71; 2,10)	4,30 ^{1,2,3} (4,20; 4,80)
Н; р для алелі С		Н=42,20; р<0,001	Н=23,28; р<0,001	Н=40,81; р<0,001	Н=26,14; р<0,001
Н; р для алелі А		Н=34,86; р<0,001	Н=23,67; р<0,001	Н=33,92; р<0,001	Н=27,81; р<0,001
Примітка 1. # – рівень достовірності 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. 1 – рівень достовірності р<0,01 при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM; 2 – рівень достовірності р<0,01 при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM+ожиріння; 3 – рівень достовірності р<0,01 при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM+ожиріння+СР.					

Щодо показників інсулінорезистентності, то рівень інсуліну та НОМА-IR у хворих на T2DM+ожиріння та T2DM+ожиріння+СР були вірогідно вищі контрольних значень, тоді як у пацієнтів з T2DM вірогідної різниці з контролем не встановлено. При цьому у носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на T2DM+ожиріння+СР зафіксовано максимальні рівні інсуліну та

НОМА-IR, які вірогідно відрізнялися від даних хворих на T2DM (відповідно в 4,30 рази й 4,15 рази) та від результатів хворих на T2DM+ожиріння (відповідно в 1,65 рази й 1,69 рази). У носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640) встановлено статистично значимо вищі рівні інсуліну (в 4,08 рази) й НОМА-IR (в 4,81 рази) у хворих на T2DM+ожиріння+CP стосовно значень хворих на T2DM, а також у хворих на T2DM+ожиріння вищі рівні інсуліну (в 2,44 рази) й НОМА-IR (в 3,20 рази) стосовно значень хворих на T2DM, тоді як у пацієнтів з T2DM+ожиріння вірогідної різниці з T2DM+ожиріння+CP не встановлено (див. табл. 4.22).

Аналіз впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну у хворих на T2DM незалежно від наявності/відсутності коморбідних ожиріння та хронічного панкреатиту з врахуванням генотипів гена IRS1 показав вірогідну різницю між досліджуваними генотипами C/C, C/A та A/A по показниках інсуліну, НОМА-IR та HbA_{1c}. Встановлено найвищі показники вуглеводного обміну у носіїв генотипу C/C гена IRS1 (rs2943640), зокрема, рівень інсуліну був вищий на 336,29 %, відповідно, НОМА-IR на 334,51 % та HbA_{1c} на 24,19 %, стосовно даних у носіїв C/A генотипу (табл 4.23).

Таблиця 4.23 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Показник	C/C	C/A	A/A	Критерій Краскела-Уоліса
1	2	3	4	5
Інсулін, мкОд/мл	79,23 (51,47; 81,32)	18,16 [#] (11,20; 45,18)	46,94 (20,54; 80,64)	H=21,11; p<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	7,80 (7,26; 9,23)	6,03 (3,90; 7,60)	7,80 (6,28; 8,99)	H=5,79; p=0,055

Продовження таблиці 4.23

1	2	3	4	5
НОМА-IR, од.	25,94 (21,11; 28,35)	5,97 [#] (1,82; 14,14)	18,76 (5,73; 27,96)	H=19,29; p<0,001*
HbA _{1c} , %	7,70 (7,30; 10,00)	6,20 [#] (4,60; 7,30)	6,80 (6,50; 9,90)	H=11,66; p=0,003*
Примітка. * – статистично значущі результати; # – рівень достовірності p<0,003 при порівнянні груп С/С та С/А.				

Під час аналізу впливу поліморфних генотипів С/С, С/А та А/А гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу встановлено вірогідну різницю концентрації глюкози при порівнянні даних у носіїв генотипів С/А та А/А в пацієнтів з T2DM (табл. 4.24).

В межах генотипу С/А встановлено вірогідно вищі показники вуглеводного обміну у хворих на T2DM+ожиріння стосовно контролю, зокрема рівень інсуліну був вищий у 4,50 раза, відповідно, глюкози – в 1,95 раза, НОМА-IR – у 8,18 раза та HbA_{1c} – в 1,67 раза (табл. 4.24).

У носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсуліну та НОМА-IR, які вірогідно більші даних у хворих на цукровий діабет 2 типу (відповідно на 329,75 % і 65,13 %) та у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу й ожиріння (відповідно на 314,53 % і 69,23 %). Це вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у носіїв С алеля на прогресування резистентності до інсуліну при T2DM.

Таблиця 4.24 – Аналіз впливу поліморфізму гену IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу

Група		Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	НОМА-IR, од.	HbA _{1c} , %
ЦД 2 типу (1)	В цілому по групі (n=9)	19,27 (18,16; 21,25)	7,12 (6,28; 7,60)	5,97 (5,73; 7,11)	6,80 (6,30; 7,50)
	C/C (n=0)	–	–	–	–
	C/A (n=6)	18,72 (17,69; 21,25) ^{2,4}	7,60 (7,12; 8,30) ⁴	6,54 (5,75; 7,18) ^{2,4}	7,40 (6,30; 7,50)
	A/A (n=3)	20,54 (18,54; 25,47)	6,28 (6,20; 6,28)	5,73 (5,17; 7,02)	6,50 (6,30; 6,80) ⁴
P		0,302	0,020*	0,197	0,302
ЦД 2 типу + Ожиріння (2)	В цілому по групі (n=14)	48,69 (45,18; 51,23)	7,84 (7,25; 9,14)	16,63 (14,14; 19,99)	7,30 (6,60; 7,80)
	C/C (n=3)	49,64 (44,56; 51,47)	7,80 (7,26; 9,23)	16,02 (15,45; 21,11)	7,60 (7,30; 7,80)
	C/A (n=9)	48,66 (45,18; 49,32) ^{1,4}	7,40 (6,03; 8,68) ⁴	14,56 (12,91; 18,77) ^{1,4}	7,20 (6,20; 8,30) ⁴
	A/A (n=2)	49,80 (46,94; 52,65)	9,07 (8,99; 9,14)	20,07 (18,76; 21,39)	7,10 (6,60; 7,60)
P		0,656	0,469	0,351	0,688
ЦД 2 типу + Ожиріння+ Хронічний панкреатит (3)	В цілому по групі (n=10)	80,84 (79,23; 81,80)	7,80 (7,31; 7,87)	27,71 (25,94; 28,36)	9,90 (7,70; 10,00)
	C/C (n=8)	80,45 (78,87; 81,86)	7,59 (6,66; 9,20)	27,11 (23,83; 31,77)	8,85 (6,85; 10,35)
	C/A (n=0)	–	–	–	–
	A/A (n=2)	81,22 (80,64; 81,80)	7,80 (7,80; 7,80)	28,16 (27,96; 28,36)	9,90 (9,90; 9,90)
P		0,602	1,000	0,433	1,000
Контроль (4)	В цілому по групі (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
	CC (n=0)	–	–	–	–
	CA (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
	AA (n=0)	–	–	–	–
P					

Примітка 1. p – рівень достовірності при порівнянні груп CC, CA, AA в межах однієї досліджуваної групи.

Примітка 2. * – статистично значущі результати.

Примітка 3. ^{1, 2, 3, 4} – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні груп CC, CA, AA між різними досліджуваними групами (1-4).

У носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640) встановлено у хворих на T2DM+ожиріння+CP вірогідно вищі рівні інсуліну в 4,08 рази й НОМА-IR в 4,81 рази, а також у хворих на T2DM+ожиріння, відповідно, в 2,44 та 3,20 рази, стосовно значень хворих на T2DM, тоді як у пацієнтів з T2DM+ожиріння вірогідної різниці з T2DM+ожиріння+CP не встановлено. Це вказує на важливий внесок ожиріння у носіїв А алеля на прогресування резистентності до інсуліну при T2DM.

4.6 Зв'язок між поліморфізмом гена TP53 (rs1042522) та порушеннями вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу

Встановлено, що показники вуглеводного обміну у пацієнтів з T2DM незалежно від наявності/відсутності коморбідних ожиріння та хронічного панкреатиту не залежали від носійства алелі С чи G гену TP53 (rs1042522) (табл. 4.25).

Таблиця 4.25 – Показники вуглеводного обміну залежно від наявності алелей С/G гена TP53 (rs1042522) у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показник	Алель С (n=65)	Алель G (n=21)	p
Інсулін, мкОд/мл	45,18 (18,54; 52,18)	42,56 (11,20; 75,20)	0,291
Глюкоза, ммоль/л	7,31 (6,01; 8,30)	6,03 (3,90; 7,80)	0,171
НОМА-IR, од.	14,14 (5,75; 21,16)	11,41 (1,79; 27,46)	0,475
HbA _{1c} , %	7,20 (6,20; 7,70)	5,90 (4,40; 7,70)	0,142

Аналіз впливу поліморфізму TP53 (rs1042522) на показники вуглеводного обміну при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела-Уолліса показав, що досліджувані показники вірогідно різнилися в межах дослідних і контрольної груп у носіїв С алеля та носіїв G алеля. При цьому у

носіїв обох алелів гена TP53, хворих на T2DM+ожиріння+CP зафіксовано найвищі показники інсуліну, НОМА-IR та HbA_{1c}. Варто відмітити, що у носіїв С алеля гена TP53 (rs1042522) рівень інсуліну у хворих на T2DM був вірогідно нижчий стосовно даних пацієнтів з T2DM+ожиріння (у 2,53 раза) та пацієнтів з T2DM+ожиріння+CP (у 4,20 раза), відповідно, індекс НОМА-IR у 2,89 та 4,48 разів. У хворих на T2DM+ожиріння+CP, носіїв С алеля гена TP53 (rs1042522), виявлено вірогідно вищі показники інсуліну (в 1,66 раза) та НОМА-IR (в 1,55 раза), проти результатів хворих на T2DM+ожиріння (табл. 4.26).

Таблиця 4.26 – Аналіз впливу поліморфізму гену TP53 (rs1042522) на показники вуглеводного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу залежно від наявності алелей С/Г

Група		Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	НОМА- IR	HbA _{1c} , %
1		2	3	4	5
ЦД 2 типу (1)	Алель С (n=18)	19,27 ^{2,3} (18,16; 21,25)	7,12 (6,28; 7,60)	5,97 ^{2,3} (5,73; 7,11)	6,80 (6,30; 7,50)
	Алель G (n=0)	–	–	–	–
ЦД 2 типу + Ожиріння (2)	Алель С (n=23)	48,72 ^{1,3} (46,94; 51,47)	7,87 (7,25; 9,14)	17,25 ^{1,3} (14,14; 21,11)	7,30 (6,60; 8,30)
	Алель G (n=5)	45,18 (44,56; 48,72)	7,26 (7,25; 7,80)	15,45 (14,56; 16,02)	6,80 (6,20; 7,30)

Продовження таблиці 4.26

1		2	3	4	5
ЦД 2 типу +Ожиріння+ Хронічний панкреатит (3)	Алель С (n=14)	80,84 ^{1,2} (79,23; 81,80)	7,31 (6,01; 7,87)	26,77 ^{1,2} (21,72; 28,35)	9,90 (6,00; 10,70)
	Алель G (n=6)	80,84 ² (78,50; 81,80)	7,87 (7,80; 10,53)#	28,35 ² (27,96; 35,19)#	9,90 (7,70; 10,00)
Контроль	Алель С (n=10)	10,82 ^{2,3} (10,12; 11,20)	3,80 ^{1,2,3} (3,60; 3,80)	1,75 ^{2,3} (1,71; 1,82)	4,20 ^{1,2,3} (4,10; 4,60)
	Алель G (n=10)	10,84 ³ (10,24; 11,24)	3,90 ^{2,3} (3,80; 4,10)	1,78 ³ (1,77; 2,10)	4,40 ³ (4,20; 4,80)
Н; р для алелі С		Н=58,98; p<0,001	Н=26,45; p<0,001	Н=55,76; p<0,001	Н=30,01; p<0,001
Н; р для алелі G		Н=17,18; p<0,001	Н=23,67; p<0,001	Н=17,19; p<0,001	Н=16,72; p<0,001
<p>Примітка 1. # – рівень достовірності $p<0,05$ при порівнянні значень показників за наявності алелей С або G в межах однієї досліджуваної групи.</p> <p>Примітка 2. Н; р – критерій Краскела-Уоліса та рівень його достовірності.</p> <p>Примітка 3. 1 – рівень достовірності $p<0,01$ при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM; 2 – рівень достовірності $p<0,01$ при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM+ожиріння; 3 – рівень достовірності $p<0,01$ при порівнянні значень показників за наявності однієї алелі в межах одного досліджуваного показника стосовно групи T2DM+ожиріння+СР.</p>					

У носіїв G алеля гена TP53 (rs1042522), хворих на T2DM+ожиріння+СР, показники інсуліну та НОМА-IR були вірогідно вищі даних пацієнтів з T2DM+ожиріння, відповідно, в 1,79 та 1,83 рази.

Аналіз впливу генотипів C/C і C/G гена TP53 (rs1042522) на вуглеводний обмін у хворих на T2DM без врахування коморбідності при проведенні аналізу рангових варіацій Крассела-Уолліса показав, що досліджувані показники вірогідно не різнилися.

Аналіз впливу генотипів C/C, C/G та G/G гена TP53 (rs1042522) на вуглеводний обмін при проведенні аналізу рангових варіацій Крассела-Уолліса показав, що досліджувані показники вірогідно різнилися у хворих на T2DM незалежно від наявності / відсутності коморбідності.

В межах C/C генотипу гена TP53 (rs1042522), у хворих на T2DM+ожиріння+CP, вірогідно вищий рівень інсуліну (в 4,18 раза) і HOMA-IR (в 3,99 раза), стосовно даних у хворих на T2DM. У хворих на T2DM+ожиріння+CP виявлено також вищий рівень інсуліну в 1,63 раза відносно результатів пацієнтів з T2DM+ожиріння. Показники вуглеводного обміну в межах C/C генотипу гена TP53 (rs1042522) при T2DM+ожиріння та T2DM+ожиріння+CP вірогідно вищі контролю.

В межах C/G генотипу гена TP53 (rs1042522) у хворих на T2DM+ожиріння+CP встановлено вірогідно вищий рівень інсуліну (в 1,79 раза) і HOMA-IR (в 1,83 раза), відносно результатів пацієнтів з T2DM+ожиріння. При цьому досліджувані показники також вірогідно вищі контрольних значень (табл. 4.27).

Варто також відмітити у хворих на T2DM+ожиріння+CP вірогідно вищі концентрацію глюкози та індекс HOMA-IR у носіїв C/G генотипу, стосовно даних у носіїв CC генотипу гена TP53 (rs1042522) відповідно на 18,17 % та 19,97 % (табл. 4.27).

Таким чином, у цьому дослідженні ми виявили, що у хворих на цукровий діабет 2 типу незалежно від наявності / відсутності супутнього ожиріння та хронічного панкреатиту параметри глікемічного профілю та HOMA-IR суттєво не відрізнялися між носіями алелі C або алелі G гена TP53 (rs1042522).

Таблиця 4.27 – Аналіз впливу поліморфізму гену TP53 (rs1042522) на показники вуглеводного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу

Група		Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	НОМА-IR	HbA _{1c} , %
ЦД 2 типу (1)	В цілому по групі (n=9)	19,27 (18,16; 21,25)	7,12 (6,28; 7,60)	5,97 (5,73; 7,11)	6,80 (6,30; 7,50)
	CC (n=9)	19,27 (18,16; 21,25) ³	7,12 (6,28; 7,60) ⁴	5,97 (5,73; 7,11) ³	6,80 (6,30; 7,50)
	CG (n=0)	–	–	–	–
	GG (n=0)	–	–	–	–
P		–	–	–	–
ЦД 2 типу + Ожиріння (2)	В цілому по групі (n=14)	48,69 (45,18; 51,23)	7,84 (7,25; 9,14)	16,63 (14,14; 19,99)	7,30 (6,60; 7,80)
	CC (n=9)	49,32 (47,40; 51,47) ^{3,4}	8,68 (7,40; 9,14) ⁴	18,76 (14,14; 21,11) ⁴	7,60 (7,20; 8,30) ⁴
	CG (n=5)	45,18 (44,56; 48,72) ³	7,26 (7,25; 7,80)	15,45 (14,56; 16,02) ³	6,80 (6,20; 7,30)
	GG (n=0)	–	–	–	–
P		0,125	0,423	0,386	0,160
ЦД 2 типу + Ожиріння+ Хронічний панкреатит (3)	В цілому по групі (n=10)	80,84 (79,23; 81,80)	7,80 (7,31; 7,87)	27,71 (25,94; 28,36)	9,90 (7,70; 10,00)
	CC (n=4)	80,58 (79,54; 81,86) ^{1,2,4}	6,66 (6,01; 7,31) ⁴	23,83 (21,44; 26,36) ^{1,4}	8,35 (6,00; 10,70) ⁴
	CG (n=6)	80,84 (78,50; 81,80) ^{2,4}	7,87 (7,80; 10,53) ⁴	28,35 (27,96; 35,19) ^{2,4}	9,90 (7,70; 10,00) ⁴
	GG (n=0)	–	–	–	–
P		0,831	0,009*	0,011*	1,000
Контроль (4)	В цілому по групі (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
	CC (n=4)	10,82 (10,45; 11,18) ^{2,3}	3,80 (3,65; 4,15) ^{1,2,3}	1,76 (1,70; 2,06) ^{2,3}	4,40 (4,00; 4,90) ^{2,3}
	CG (n=2)	10,66 (10,12; 11,20) ³	3,70 (3,60; 3,80) ³	1,75 (1,71; 1,79) ³	4,15 (4,10; 4,20) ³
	GG (n=4)	10,86 (10,36; 11,46)	4,00 (3,85; 4,15)	1,94 (1,77; 2,11)	4,60 (4,30; 4,95)
P		0,742	0,284	0,656	0,351

Примітка 1. p – рівень достовірності при порівнянні груп CC, CG, GG в межах однієї досліджуваної групи.

Примітка 2. * – статистично значущі результати.

Примітка 3. ^{1,2,3,4} – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні груп CC, CG, GG між різними досліджуваними групами (1-4).

Враховуючи супутню патологію, вірогідно вищі значення інсуліну та НОМА-IR були встановлені при T2DM + ожиріння + СР (як у носіїв алелі С, так і в носіїв алелі G) порівняно з T2DM+ ожиріння, що вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у прогресування інсулінорезистентності у T2DM.

Аналізуючи порушення метаболізму глюкози у хворих на цукровий діабет 2 типу незалежно від наявності / відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту, взаємозв'язок між поліморфізмом С / G гена TP53 (rs1042522) не встановлено.

Беручи до уваги супутню патологію у хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом в межах генотипу С/С гена TP53 (rs1042522), ми виявили значно вищий рівень інсуліну в плазмі (у 4,18 рази) та НОМА-IR (у 3,99 рази) порівняно з пацієнтами лише з T2DM, що вказує на важливий внесок як хронічного панкреатиту, так і ожиріння у прогресування інсулінорезистентності при T2DM.

На відміну від генотипу С/С, який виявили у пацієнтів із лише T2DM та із супутнім перебігом T2DM, генотип С/G гена TP53 (rs1042522) був виявлений лише у пацієнтів із коморбідним перебігом T2DM. Аналізуючи відхилення метаболізму глюкози в межах генотипу С/G гена TP53 (rs1042522), ми визначили значно вищі рівні параметрів глікемічного профілю та НОМА-IR у пацієнтів із T2DM+ожирінням + СР проти контролю.

Таким чином, наявність генотипу С/G гена TP53 (rs1042522) може свідчити про ризик високої резистентності до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім перебігом.

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

1. У хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляється вірогідний вплив генотипів С/С та С/А гена IRS1 на розвиток досліджуваної коморбідності ($p < 0,05$), що

підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування IRS1 гену тільки при поєднанні T2DM з ожирінням та СР порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Таким чином, наявність алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідності T2DM, ожиріння та СР.

2. У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу виявляється вірогідний вплив алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах на розвиток моноT2DM та T2DM + ожиріння ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування TP53 гену при T2DM та у рецесивній моделі успадкування TP53 гену при поєднанні T2DM з ожирінням порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). При цьому не встановлено вірогідної різниці між генотипами С/С, С/Г і Г/Г ондонуклеотидного поліморфізму гену TP53 у пацієнтів з коморбідним перебігом T2DM + ожиріння + СР стосовно контролю.

3. У хворих на T2DM, а також поєднаний перебіг T2DM з ожирінням встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та порушенням ліпідного профілю, при цьому максимальні зміни ліпідограми зафіксовано у носіїв С/С генотипу.

4. В межах С/С генотипу гена IRS1 (rs2943640) у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом встановлено вірогідно нижчу концентрацію ЛПВЩ-ХС та вірогідно вищі рівні триацилгліцеролів, non-HDL-С та РС, стосовно хворих з коморбідним перебігом T2DM та ожиріння. У той же час в межах С/А генотипу гена IRS1 (rs2943640) встановлено вірогідні зміни показників ліпідного профілю у хворих на коморбідний перебіг T2DM та ожиріння стосовно контрольної групи, $p < 0,001$.

5. У хворих на цукровий діабет 2 типу незалежно від наявності / відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена TP53 (rs1042522) та порушенням

ліпідного профілю з мінімальними змінами даних ліпідної панелі у носіїв генотипу G / G. Дані ліпідної панелі у носіїв алелю С гена TP53 (rs1042522) в гетерозиготному стані (генотип С / G) у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно відрізнялися від даних пацієнтів із моноТ2DM, Т2DM + ожиріння та контрольної групи, $p < 0,05$. Таким чином, наявність алелю С гена TP53 SNP (rs1042522) у гетерозиготному стані може свідчити про підвищений ризик розвитку дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом.

6. У носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсуліну та HOMA-IR, які вірогідно більші даних у хворих на цукровий діабет 2 типу (відповідно в 4,30 рази й 4,15 рази) та від результатів хворих на Т2DM+ожиріння (відповідно в 1,65 рази й 1,69 рази). Це вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у носіїв С алеля на прогресування резистентності до інсуліну при Т2DM.

7. У носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640) встановлено у хворих на Т2DM+ожиріння+СР вірогідно вищі рівні інсуліну в 4,08 рази й HOMA-IR в 4,81 рази, а також у хворих на Т2DM+ожиріння, відповідно, в 2,44 та 3,20 рази, стосовно значень хворих на Т2DM, тоді як у пацієнтів з Т2DM+ожиріння вірогідної різниці з Т2DM+ожиріння+СР не встановлено. Це вказує на важливий внесок ожиріння у носіїв А алеля на прогресування резистентності до інсуліну при Т2DM.

8. При Т2DM + ожиріння + СР як у носіїв алелі С, так і в носіїв алелі G гена TP53 (rs1042522) встановлені вірогідно вищі значення інсуліну та HOMA-IR порівняно з Т2DM+ ожиріння, що вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у прогресування інсулінорезистентності при Т2DM.

9. У хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом в межах генотипу С/С гена TP53 (rs1042522) ми виявили

значно вищий рівень інсуліну в плазмі (у 4,18 рази) та НОМА-IR (у 3,99 рази) порівняно з пацієнтами з T2DM, що вказує на важливий внесок як хронічного панкреатиту, так і ожиріння у прогресування інсулінорезистентності при T2DM.

10. На відміну від генотипу C/C, який виявлявся у пацієнтів із T2DM та із супутнім перебігом T2DM, генотип C/G гена TP53 (rs1042522) був виявлений лише у пацієнтів із коморбідним перебігом T2DM. Аналізуючи відхилення метаболізму глюкози в межах генотипу C/G гена TP53 (rs1042522), встановлено значно вищі рівні параметрів глікемічного профілю та НОМА-IR у пацієнтів із T2DM+ожирінням + CP проти контролю. Таким чином, наявність генотипу C/G гена TP53 (rs1042522) може свідчити про ризик високої резистентності до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім перебігом.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [224-225].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ожиріння є важливим фактором в етіопатогенезі не тільки ЦД2, але і його ускладнень [226-228]. Абдомінальний жир стимулює жирові клітини виділяти прозапальні речовини, у результаті чого розвивається резистентність до інсуліну, що є головним пусковим механізмом ЦД2 [229, 230]. З іншого боку, ожиріння вважається фактором ризику захворювань підшлункової залози, в тому числі і ХП. Основними механізмами є посилення запалення та некрозу через збільшення кількості внутрішньо- та перипанкреатичного жиру [231]. Більше 80 % маси адипоцитів – це триацилгліцероли, які при гідролізі ліпазами утворюють три жирні кислоти, які виявляють при індукованій загибелі клітин підшлункової залози [232]. Крім того, було показано, що інтерлейкіни (IL)1 β та IL8, також беруть участь у зазначеній клітинній загибелі [233]. Хоча запалення є однією з патогенетичних ланок ЦД2, ХП та ожиріння, результати нашого дослідження показали, що кількість лейкоцитів та показники лейкоформули, які виступають індикаторами запального процесу, знаходяться в межах фізіологічної норми [234], що співпадає з даними інших авторів [235,236]. Вайраї А. і Тілліє D.G. встановили, що хронічні запальні захворювання характеризуються дисфункціональною та неконтрольованою лейкоцитарною реакцією [235]. Цікавим є встановлений нами факт найнижчої абсолютної кількості лейкоцитів у пацієнтів з надмірною масою тіла з поєднаним перебігом ЦД2 та ХП. При цьому даний показник був вірогідно нижчий стосовно хворих на ЦД2 та хворих на коморбідний перебіг ЦД2 і ХП, що нашою думкою є на думку про роль надмірної маси тіла, але не ожиріння, у зміні рівня лейкоцитів. Варто вказати, що у доступних наукових джерелах зазначається, що збільшення жирової клітковини супроводжується зростанням лейкоцитів, які свідчать про запалення [237-238]. Дослідження,

проведене Ryder та співав. показало, що вищий рівень лейкоцитів у пацієнтів із ожирінням асоціюється з інсулінорезистентністю [239]. Twig G. та співав. стверджують, що за наявності низького показника лейкоцитів у межах нормальних значень чоловіки із надмірною вагою та ожирінням відносно захищені від розвитку діабету 2 типу порівняно з людьми із надмірною вагою або ожирінням із більш високим рівнем лейкоцитів [240]. Проте результати нашого дослідження показали найнижче значення лейкоцитів у пацієнтів з надмірною масою тіла, які вже мали ЦД2 та ХП. Якщо розглядати надмірну масу тіла як основний чинник, що впливає на рівень лейкоцитів у цій категорії пацієнтів, можна припустити, що це є наслідком зниження маси тіла у зв'язку з дієтотерапією при даних захворюваннях. Механізм, завдяки якому втрата ваги пов'язана зі зменшенням кількості WBC до кінця незрозумілий і найчастіше пов'язаний із впливом лептину [241].

Високий рівень HbA1c при коморбідному перебігу ЦД2 і ХП можна пояснити тісним взаємозв'язком між високим рівнем глюкози та запаленням, посилення якого спостерігається у хворих на ХП [242]. Результати нашого дослідження показали також негативний зв'язок між рівнем HbA1c та NLR у хворих на ЦД2 з надмірною масою тіла. У дослідженні Sefil F та співав. встановлено позитивну кореляцію між NLR та HbA1c, але не з body mass index [243]. Дослідження інших авторів показали, що підвищений рівень NLR пов'язаний із підвищеною концентрацією різних прозапальних цитокінів [244], які можуть спричинити пошкодження клітинної ДНК. З іншого боку, зростання цитокінів при запальних станах викликає лімфопенію [245] та нейтрофілію [246], викликаючи зростання NLR, тоді як у нашому дослідженні рівень лімфоцитів прямо корелював з рівнем глюкози натще. Qiong F. та співавт не встановили залежності розподілу NLR від ожиріння чи метаболічного синдрому, що вказує на низьку діагностичну цінність даного співвідношення при цих захворюваннях, можливо тому, що нейтрофіли та лімфоцити збільшувались одночасно зі ступенем ожиріння

та тяжкістю метаболічного синдрому, отже, збільшення НЛР не було значним. [247]. Варто також згадати "парадокс ожиріння", описаний Wilding J.P.: пацієнти з нормальною масою тіла на момент діагностики T2D мали більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, на відміну від людей з ЦД2 та надмірною масою тіла [248]. Отримані результати свідчать про неоднозначність впливу надмірної маси тіла і дають підстави вважати надмірну масу тіла фактором захисту чи компенсації за умови поєданого перебігу ЦД2 та ХП, що, потребує детальнішого дослідження.

60–70 % лейкоцитів крові є гранулоцитами, а понад 90 % гранулоцитів – нейтрофілами, що складає найбільшу частку лейкоцитів. Нейтрофільні гранулоцити виконують багато функцій, включаючи хемотаксис, адгезію до ендотелію та чужорідних агентів, фагоцитоз та мікробіцидну активність [249]. Хронічні захворювання мають значний вплив на функцію нейтрофільних гранулоцитів, зокрема, при ЦД2, ожирінні нейтрофіли демонструють посилене вироблення АФК, протеаз (еластази), посилений апоптоз та значно нижчі хемотаксичні реакції нейтрофілів [250]. Варто зазначити, що у вогнищі запалення руйнуються лейкоцити, які містять високий рівень амінотрансфераз і виступають джерелом їх надходження у сироватку крові [251]. Крім того, порушена полімеризація актину в нейтрофілах у хворих на ЦД2 є основним фактором нездатності нейтрофілів знижувати регуляцію інтегрину CD11b / CD18 та екзоцитозувати первинні гранули (CD69), змінюючи екзоцитоз нейтрофілів [252], що свідчить про порушення їх функції. Отримані дані дозволяють припустити про роль надмірної маси тіла у встановленому негативному зв'язку між нейтрофільними гранулоцитами й активністю амінотрансфераз у пацієнтів з ЦД2, хоча механізм, який лежить в основі цього, залишається незрозумілим.

Варто також зазначити, що активність амінотрансфераз у всіх дослідних групах знаходилася в межах фізіологічної норми з найвищими значеннями у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла і ХП. Дослідження Yoshimura A. та співав. продемонструвало зниження рівня амілази в сироватці крові хворих на ожиріння [253]. При цьому низький рівень амілази в сироватці крові асоціювався з підвищеним ризиком метаболічних відхилень, метаболічного синдрому та діабету [254]. Системне відкладення жиру в органах може бути частою причиною неалкогольної жирової хвороби печінки і дисфункції підшлункової залози, спричинюючи порушення екзокринної функції. Отримані результати свідчать про неоднозначність впливу надмірної маси тіла на активність амінотрансфераз за умови поєданого перебігу ЦД2 та ХП, що, потребує детальнішого дослідження.

Збільшення поширеності T2DM тісно пов'язане з ожирінням та дисліпідемією [6, 227]. Є дані, що поширеність дисліпідемії при цукровому діабеті становить 95 % [255]. Постійна гіперглікемія при T2DM викликає глікозилювання всіх білків, особливо перехресне зв'язування колагену та матриксних білків артеріальної стінки. Це зумовлює дисфункцію ендотеліальних клітин, сприяючи розвитку атеросклерозу [256.]. Хоча при діабетичній дисліпідемії рівні ХС-ЛПНЩ зазвичай є нормальними, якісний склад частинок ЛПНЩ помітно відрізняється при T2DM. Оскільки такі частинки частіше зазнають глікозилювання та окиснення, вони вважаються більш атерогенними [257]. З іншого боку, за даними Srinidhi Rai et al [258] та Коатра Р.Н. et al. [259] при T2DM без будь-яких ускладнень підвищується рівень ХС-ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а знижується ХС-ЛПВЩ. Ці зміни ліпідів, пов'язані з T2DM, є результатом збільшення вільних жирних кислот, вторинних до ІР, яка в подальшому посилюється підвищенням рівня запального адипокіну [260]. Інсулінорезистентність та дефектний вплив інсуліну на метаболізм ліпопротеїнів є надзвичайно важливим фактором зміни ліпідного профілю при T2DM. Посилений ліполіз збільшує синтез

ЛПДНЩ і багатих триацилгліцеридами ХС-ЛПНЩ. Це також посилює синтез ТГ та сприяє швидкому розщепленню ХС-ЛПВЩ. Зниження рівня ХС-ЛПВЩ при цукровому діабеті може бути наслідком порушення катаболізму ХС-ЛПНЩ та зниження активності ліпопротеїнової ліпази [261].

Науковцями встановлено, що збільшення жирової тканини при T2DM характеризується зниженням рівня ХС-ЛПВЩ та підвищенням рівня ТГ [262, 263]. Позитивні кореляції між рівнем ліпідів та ІМТ, а також роль ліпідів у патофізіології надмірної ваги та ожиріння підтверджуються рядом досліджень [264, 265, 266]. З іншого боку, результати кореляційного аналізу між показниками ліпидограми та ІМТ у хворих на T2DM, проведені Silitonga Н.А. та колегами [267] не підтвердили твердження про зниження рівня ЛПВЩ та збільшення рівня ТГ при T2DM з ожирінням.

Проведене нами дослідження показало вірогідну закономірність між зростанням ступеня надлишку маси тіла та підвищенням рівня ТГ у хворих на T2DM. При ожирінні відкладення жирних кислот у вигляді триацилгліцеролу в адипоцитах може захистити організм від токсичної дії жирних кислот, які зумовлюють оксидативний стрес. Вивільнення вільних жирних кислот ендотеліальними ліпопротеїнами з ТГ, що збільшується зі збільшенням ліпопротеїну β , спричиняє ліпотоксичність, яка також зумовлює інсулінорезистентність, наслідком чого є гіперглікемія, яка компенсується глюконеогенезом, що сприяє посиленню гіперглікемії [266, 268]. Поява ефекту ліпотоксичності, спричиненого вільними жирними кислотами, що виділяються триацилгліцеридами для компенсації руйнування надмірних жирових відкладень, впливає на жирову та інші тканини і відіграє певну роль у патофізіології захворювань різних органів, таких як печінка та підшлункова залоза [267].

Гіпертриацилгліцеролемія у пацієнтів з неконтрольованим T2DM розглядається як один з головних метаболічних факторів

гіпертриацилгліцеролемія–асоційованого панкреатиту [269]. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів набуває значення обструкція судин підшлункової залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази, ендотеліальної ліпопротеїнліпази, що перетворюють його на гліцерин і жирні кислоти. Е. S. Sirchak, S. M. Opalenyk у своєму дослідженні зазначають, що у хворих на СР часто наявні порушення ліпідного профілю у вигляді атеросклеротичних змін, зокрема, зміни ліпідного метаболізму при СР асоціюються з так званою ліпідною тріадою: підвищення рівня ХС-ЛПДНЩ або ТГ, атерогенних ХС-ЛПНЩ та зниження антиатерогенних ХС-ЛПВЩ [270]

Важливим для розуміння патогенезу СР є той факт, що високий рівень ТГ сприяє утворенню модифікованих багатих на триацилгліцероли ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ, порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [271]. Є дані, що у хворих на цукровий діабет рівні ТГ є фактором ризику серцево-судинних захворювань, незалежно від рівня ХС-ЛПВЩ, і ризик зберігається, навіть якщо застосовуються заходи контролю глікемії [272] При цьому зазначається, що поєднання гіперТГ зі зниженням рівня ХС-ЛПВЩ розглядається як предиктор хронічного панкреатиту, а також цукрового діабету.

Результати нашого дослідження показали достовірне зростання концентрації ТГ та зниження ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з досліджуваною коморбідністю T2DM стосовно моноT2DM, при цьому у 69,35 % пацієнтів з T2DM рівень ТГ перевищував цільові значення показника, проте вірогідно не залежав від наявності хронічного панкреатиту, а рівень ХС-ЛПВЩ вірогідно зростав за наявності СР, проте достовірно не перевищував цільові рівні. ГіперТГ при T2DM у поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням

виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації підшлункової залози.

Отже, поєднання T2DM, ожиріння і СР має взаємообтяжливий перебіг, що обумовлене деякими спільними патогенетичними ланками, зокрема, інсулінорезистентністю, хронічним генералізованим мало інтенсивним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та дисліпідемією в основному за рахунок триацилгліцеролемії.

Перебіг T2DM, ожиріння та ХП в більшості випадків не є ізольованим, тому потребує поглиблення знань стосовно патогенетичних ланок при їх поєднаному перебігу [92, 93, 94, 273]. Очевидно, що T2DM є погано контрольованою епідемією, яка вимагає активних досліджень механізмів розвитку, особливостей перебігу, методів профілактики, лікування та попередження ускладнень [3]. Незважаючи на значні успіхи у дослідженнях генома більшість генетичних факторів, що спричинюють розвиток ЦД2, залишаються не визначеними [13, 14]. Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором в передачі сигналів інсуліну. Виділено кілька поліморфізмів IRS, проте заміна Gly на Arg 972 в IRS1, ймовірно, має патогенетичну роль у розвитку T2DM [15].

Відомо, що гени відіграють важливу роль у розвитку цукрового діабету 2 типу. Дослідниками запропоновано взаємодію між безліччю генетичних факторів та факторів навколишнього середовища, що сприяють розвитку захворювання [125]. Проте, у літературних джерелах є лише поодинокі дані щодо ролі IRS1 за поліморфізмом rs2943640 у підвищеній сприйнятливості до T2DM. Так, Langenberg С. з колегами у представив результати дослідження InterAct, які вказують на вплив алелі С гена IRS1 за поліморфізмом rs2943640 на ризик розвитку T2DM [275]. Результати дослідження Liu J та колег виявили 8 SNP, пов'язаних з T2DM, у тому числі варіант rs2943640 гена IRS1, який був також пов'язаний з індексом маси тіла [276].

Дослідження генетики фізичної активності Loos R.J. та співавт., яке серед досліджуваних генів включало й IRS1 (rs2943640), показало підвищену його взаємодію з ризиком діабету, зокрема встановлена залежність від генетичної сприйнятливості до інсулінорезистентності [277]. Ще одним цікавим результатом цього дослідження є встановлені дані щодо вищого генетичного ризику T2DM в осіб з найвищим рівнем фізичної активності, що співзвучне з великокогортним дослідженням Langenberg C. et al., в якому передбачуваний ефект генетичного ризику T2DM виявився найсильнішим серед молодих, худорлявих та фізично активних осіб [275]. Варто відмітити, що за даними Karaderi T. та колег варіант rs2943640 гену IRS1 був пов'язаний зі зниженням ІМТ [278]. Отримані нами результати вказують на вплив алелі С гена IRS1 (rs2943640) на підвищену сприйнятливість до поєднання T2DM + ожиріння +СР, проте відсутній вірогідний вплив фактора (алелі С та А) на розвиток тільки T2DM, а також T2DM + ожиріння. У доступній літературі дані щодо ролі гена IRS1 (варіанта rs2943640) у підвищеній сприйнятливості до СР відсутні.

Більше того, мутації в генах IRS1 та IRS2 пов'язані з T2DM та сприйнятливістю до інсулінорезистентності, оскільки ці фактори опосередковують контроль різних клітинних процесів інсуліном, а порушення регуляції цих субстратів рецепторів інсуліну пов'язане з індукованою PDGF (platelet-derived growth factor) проліферацією клітин [279, 280]. Крім того, гени IRS1 та IRS2 мають як спільні, так і відмінні механізми регуляції, оскільки дволанцюгова РНК-залежна протеїнкіназа диференційовано регулює IRS1 та IRS2 у клітинах HepG2 [281].

Отримані нами результати 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.

Наукові дані свідчать, що генетична варіація поблизу гена IRS1 асоціюється зі зменшенням ожиріння, зниженням експресії IRS1 та

порушеннями метаболічного профілю, включаючи ІР, дисліпідемію, ризик діабету та зниження рівня адипонектину [282]. Shu XO та співавт. показали асоціацію IRS1 (rs2943641) з T2DM, ІР та гіперінсулінемією у трьох європейських популяціях [139]. Проведене дослідження А.С. Shalimova в українській популяції пацієнтів з коморбідною патологією – артеріальною гіпертензією і супутнім ЦД2 встановило, що поліморфний маркер rs1801278 гена IRS1 асоціюється з розвитком ЦД2, при цьому поліморфізм найбільше впливав на порушення показників ліпідного і вуглеводного спектрів [283]. Дослідження D.O. Minchenko та співавт. продемонструвало, що ожиріння впливає на експресію ряду генів, пов'язаних з контролем метаболізму глюкози та клітинним ростом, і що ІР при ожирінні пов'язана зі зміною рівня експресії, у тому числі гена IRS1, що сприяє розвитку ожиріння та його ускладнень [284].

З іншого боку, Vassy J.L. та співавт. не виявили впливу загального генотипу, який включав 65 локусів генів, у тому числі ген IRS1 (rs2943640), на виникнення T2DM серед осіб з ІМТ понад 30 кг/м² порівняно з такими з ІМТ нижче 30 кг/м² [285].

Нами встановлений зв'язок алелі С генотипу С/С гена IRS1 (rs2943640) з максимальними змінами ліпідного профілю у хворих на T2DM. Rung J. та співавт. також ідентифікували rs2943641C> T, що знаходиться в 500 кб нижче гена субстрату-1 рецептора інсуліну (IRS1), як локус ризику T2DM, причому основний С-алель асоціюється з 19 % підвищеним ризиком T2DM. Важливо, що алель С rs2943641 асоціювався з підвищеною гіперінсулінемією, стимульованою натще і глюкозою, та порушенням чутливості до інсуліну [138].

Результати нашого дослідження показали, що у носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсуліну та НОМА-ІР, які вірогідно більші даних у хворих на цукровий

діабет 2 типу (відповідно на 329,75 % і 65,13 %) та у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу й ожиріння (відповідно на 314,53 % і 69,23 %). У хворих на цукровий діабет 2 типу незалежно від наявності/відсутності коморбідних ожиріння та хронічного панкреатиту носіїв генотипу C/C гена IRS1 (rs2943640) найвищі показники вуглеводного обміну, стосовно даних у носіїв C/A генотипу.

Цікавим є той факт, що носії C/C генотипу гена IRS1 (rs2943641) за даними Qi Q. та співавт., більш успішні у зниженні ваги та поліпшенні резистентності до інсуліну, ніж особи без цього генотипу, за умови застосування високовуглеводневої та нежирної дієти [286]. Цей результат вказує на довгостроковий вплив C/C генотипу гена IRS1 (rs2943641) у поліпшенні інсулінорезистентності за умови вищевказаної дієтотерапії.

Потенційні механізми, що лежать в основі такого впливу, невідомі, але можуть бути пов'язані з індукованою ліпідами резистентністю до інсуліну [287].

Попередні дослідження ряду авторів показали, що хронічні дієти з високим вмістом жиру та підвищений рівень вільних жирних кислот у плазмі крові погіршують передачу сигналів інсуліну через зміну фосфорилування IRS1, що призводить до зниження активації IRS1-асоційованої активності PI3K [288, 289]. Результати нашого дослідження, які вказують на зв'язок поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) з порушенням ліпідного профілю у хворих на T2DM, також можуть бути пов'язані з IRS1-асоційованою активністю PI3K.

Значний інтерес приділяється багатогранному "охоронцеві геному", а саме TP53, який є фундаментальним для запобігання розвитку пухлини шляхом регулювання важливих клітинних процесів, таких як відновлення реплікації ДНК, зупинка клітинного циклу, старіння і апоптоз. Він кодується геном TP53 (OMIM no. 191170), який знаходиться в хромосомі 17p13.1 [16,

290, 291]. Цей білок проявляє свою пухлиносупресорну активність переважно, діючи як фактор транскрипції, трансактивуючи понад 200 різних генів-мішеней. Також було показано, що TP53 є критичним фактором, що впливає на вроджені та адаптивні імунні реакції, розмноження, розвиток, дегенерацію нервової системи та старіння [292].

У 2006 р. відкриття трьох нових генів, таргетних до TP53, висвітлило кілька несподіваних функцій цього регулятора, що стосуються метаболізму глюкози, пропонуючи, що цей універсальний інструмент не тільки приводить пошкоджені клітини до апоптозу, але також координує шляхи, через які клітини використовують поживні речовини для збереження їх виживання [293]. На даний момент стало очевидно, що TP53 може регулювати виробництво енергії, а також різні аспекти метаболізму [294, 295, 18]. Зокрема, TP53 сприяє окисному фосфорилуванню та уповільнює гліколіз у клітинах. TP53 також відіграє ключову роль у координації росту клітин та аутофагії, допомагаючи тим самим регулювати реакцію на поживне голодування. Отже, хоча TP53 історично було визнано можливою причиною метаболічних змін, загальних для ракових клітин, нещодавно було висловлено припущення, що він також може відігравати певну роль у таких метаболічних захворюваннях, як DM та ожиріння [293]. Крім того, було показано, що експресія TP53 у жировій тканині вирішально бере участь у розвитку IP, що на додаток до T2DM призводить до вікових порушень серцево-судинної системи та обміну речовин [296].

Використовуючи клінічні дані понад 55 000 європейців, подальше дослідження метааналізу підтвердило, що варіант R72 TP53 (рідше зустрічається алель G SNP rs1042522) пов'язаний з T2DM [297]. Подібні висновки також були підтверджені серед китайського населення, вказуючи на те, що варіант R72 підвищеної сприйнятливості до T2DM не був специфічним для цієї раси [298]. Є деякі дані, що вказують на те, що поєднання двох поліморфізмів, зокрема, гена TP53 з геном гепатоцитарного

фактора-1A HNF1A, збільшує ризик розвитку T2DM утритчі [299]. Більше того, були продемонстровані зв'язки між TP53 та ускладненнями, пов'язаними з діабетом: діабетична кардіоміопатія [300], ретинопатія [301], нейропатія [302, 303, 304], нефропатія [305, 306], васкулопатія [307], захворювання периферичних артерій [308] та дефектне загоєння ран [309].

Фосфопротеїн TP53 складається з 393 амінокислот, включає транскрипційну активацію, зв'язування ДНК, а також домени олігомеризації [143]. На сьогоднішній день в гені TP53 описано приблизно 85 поліморфізмів та 27580 соматичних мутацій. Мутації цього гена можуть бути пов'язані з більш ніж 50 % усіх видів раку людини, оскільки 90 % з них впливають на взаємодії TP53-ДНК [290, 291]. На додаток до соматичних мутацій, які виникають під час раку, ген TP53 також містить багато одиночних нуклеотидних поліморфізмів (SNP), які змінюють амінокислотну послідовність протеїну [313]. Три поліморфізми, виявлені в гені TP53, є найбільш вивченими, а саме rs1042522, rs17878362 та rs1625895. Їх функціональна характеристика, розподіл у людських популяціях та зв'язок із ризиком раку добре описані [290, 291]. Найбільш вивчений SN53 TP53 зустрічається в амінокислотному кодоні 72, де нуклеотидна послідовність CCC або CGC кодує або пролін (P72), або аргінін (R72), відомий як rs1042522 P72R SNP [292, 147, 314].

Вплив поліморфізму кодону 72 на метаболічні захворювання не вивчався, поки кілька досліджень не пов'язували цей SNP із чутливістю до діабету. Таким чином, було показано, що поліморфізм кодону 72 асоціюється з діабетом 1 типу серед російського населення [302]. Пізніше подібні результати були представлені серед італійців [304]. Перші дані, що пов'язують TP53 з розвитком T2DM, з'явилися в 2008 році, коли Gaulton KJ та співавт. повідомили про участь P72R варіанту TP53 у сприйнятливості до T2DM [315]. У 2009 році Minamino T. та співавт. продемонстрували, що

індукована дієтою IP у трансгенних мишей Au, сприйнятливих до діабету, опосередковується TP53 [296]. Вони показали, що інгібування активності TP53 або нокдауном siRNA в клітинах, або нокаутом гена TP53 у мишей, полегшувало старіння і спричиняло зниження експресії запального цитокіну в жировій тканині мишей, в кінцевому підсумку заважаючи їм розвивати IP. Рік потому, у дослідженні, присвяченому зв'язку між негомологічними механізмами відновлення ДНК з кінцевим приєднанням (NHEJ) та TP53, Tavana та співавт. виявили ще один несподіваний зв'язок між TP53 та діабетом [316]. Зокрема, вибивання Lig4 у мишей призвело до дефіциту NHEJ та ембріональної летальності; не дивно, що цю ембріональну летальність врятував дефіцит TP53. Автори встановили, що Lig4 -/-; p53-/- у мишей розвинулася В-клітинна лімфома, але введення гіпоморфного мутанта TP53, який не може індукувати апоптоз, але зберігає здатність викликати зупинку росту та старіння (p53R172P), запобігло лімфомагенезу. Однак результатом був важкий діабет та рання летальність у цих мишей; вони були пов'язані із старінням бета-клітин підшлункової залози в цих Lig4-/-; p53R172P мишей. Підсумовуючи, ці дослідження свідчать про TP53-опосередкований механізм розвитку IP та діабету [147].

Отримані нами результати вказують на значний зв'язок між генотипами C/C та C/G поліморфізму TP53 SNP (rs1042522) у хворих на T2DM без супутніх захворювань та у хворих на T2DM з ожирінням ($p < 0,05$). Це було підтверджено суттєвою різницею в моделі домінантного успадкування гена TP53 лише при T2DM та у рецесивній моделі TP53 при T2DM + ожиріння порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Таким чином, наявність алелі C поліморфізму TP53 SNP (rs1042522) як у гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може свідчити про підвищений ризик коморбідного ожиріння у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ожиріння характеризується хронічним запаленням та гіпоксією жирової тканини, що призводить до ненормальної продукції цитокінів, факторів росту, неетерифікованих жирних кислот, активації прозапальних шляхів та IP [317]. Speliotes та ін. виявили значущі зв'язки між варіантом P72R TP53 та збільшенням ІМТ [318]. Відповідно результатів дослідження встановлено, що зв'язок між ІМТ та захворюваністю на діабет набагато сильніший в осіб з генотипом R72 [319]. У когортному дослідженні понад 2500 голландського та фінського населення було встановлено, що варіант R72 пов'язаний із збільшенням окружності талії [320]. Нарешті, було показано, що варіант R72 асоціюється із збільшенням IP [293]. Ці дані свідчать про те, що варіант поліморфізму TP72 SNP (rs1042522) R72 може підвищувати сприйнятливість до надмірної маси тіла / ожиріння, і що це може призвести до підвищеного ризику розвитку T2DM. Kung CP та ін. використовував експериментальну модель поліморфізму кодону 72 TP53 на мишах для того, щоб дослідити роль цього SNP в ожирінні та діабеті [292]. Щоб зрозуміти цю роль, дослідники стежили за лабораторними тваринами після випробування з використанням дієти з високим вмістом жиру (HFD). У мишей з варіантом p72 R72 розвинулось більш важке ожиріння та непереносимість глюкози за умови висококалорійної дієти, порівняно з мишами, які мали варіант проліну 72 (P72). У мишей R72 на HFD розвинулася резистентність до інсуліну, гіпертрофія острівців, посилена інфільтрація імунних клітин та жирова хвороба печінки, але найпершою різницею між мишами R72 та P72 на HFD було ожиріння. Аналіз експресії генів показав, що два цільові гени TP53, які виконують роль у запаленні та метаболізмі холестерину, частково відповідають за цей фенотип.

Навпаки, Сорокіна Ю.А. та ін. оцінили SN53 TP53 (Pro72Arg rs1042522 C215G) у вісімдесяти дев'яти пацієнтів, яким спочатку діагностували T2DM перед початком фармакотерапії, і у 80 осіб без дефіциту вуглеводного

обміну. Вони не виявили значущого зв'язку між частотами генотипів CC, GG та GC між досліджуваними групами [321]. Крім того, ця група дослідників не виявила суттєвої різниці між представниками гаплотипів однонуклеотидного поліморфізму гена TP53 між статтю, віком, індексом маси тіла та іншими супутніми захворюваннями.

Наші результати вказують на зв'язок між поліморфізмом гена TP53 (rs1042522) та аномаліями ліпідного профілю у хворих на T2DM незалежно від наявності / відсутності супутнього ожиріння або СР. Слід зазначити, що мінімальні зміни даних ліпідної панелі спостерігались у носіїв генотипу G/G. У той же час дані ліпідної панелі у носіїв алелі С гена TP53 (rs1042522) у гетерозиготному стані (генотип C/G) у хворих на T2DM із супутнім ожирінням та СР суттєво відрізнялися від даних пацієнтів із лише T2DM, T2DM + ожиріння та контрольню. Таким чином, наявність алелю С гена TP53 SNP(rs1042522) у гетерозиготному стані може свідчити про підвищений ризик розвитку дисліпідемій у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом.

Цукровий діабет часто асоціюється з порушенням регуляції метаболізму ліпідів, що призводить до дисліпідемії. Дослідники повідомляють, що ідеальне лікування T2DM, на додаток до контролю глікемії, має мати сприятливий вплив на дані ліпідних панелей [322]. Роль TP53 у регуляції ліпідного обміну недостатньо вивчена. Деякі дослідження показують, що TP53 здатний транскрипційно регулювати кілька генів, пов'язаних з метаболізмом ліпідів [323], і припускають можливий зв'язок між TP53 та ожирінням [324].

TP53 регулює ліпідний обмін за допомогою різних механізмів. Протеїни 1 та 2, що регулюють обмін стеролів (SREBP1 / 2), є факторами транскрипції, які регулюють експресію групи генів, що беруть участь у метаболізмі ліпідів. Зокрема, SREBP-1 регулює експресію ензимів у синтезі жирних кислот, а SREBP-2 регулює експресію ензимів у

шляху мевалоната. Повідомлялося, що TP53 безпосередньо зв'язується з промоторною ділянкою SREBP-1 і транскрипційно пригнічує експресію SREBP-1 [324].

З іншого боку, TP53 інгібує пентозофосфатний шлях шляхом зв'язування з глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою, що призводить до зменшення продукції НАДФН, необхідної для синтезу ліпідів [325]. Таким чином, інгібування пентозофосфатного шляху за допомогою TP53 сприяє функції TP53 у пригніченні синтезу ліпідів. Порівняно з мишами p53^{-/-}, миші p53^{+/+} демонстрували зниження накопичення ліпідів у печінці [325].

На додаток до пригнічення синтезу жирних кислот, TP53 посилює окиснення жирних кислот у клітинах. TP53 транскрипційно індукує фосфатидатфосфатазу Ліпін 1 і карнітинпальмітоїлтрансферазу 1, два важливі ферменти, що беруть участь в окисненні жирних кислот, що призводить до посиленого окиснення жирних кислот у клітинах [326, 327].

Також повідомлялося, що TP53 транскрипційно індукує декарбоксилазу малоніл-КоА, яка каталізує перетворення малоніл-КоА в ацетил-КоА, щоб сприяти окисненню жирних кислот та запобігати накопиченню ліпідів у клітинах [328].

Дослідження Wang та співавт. довели, що втрата TP53 призводить до накопичення ліпідів як у клітинах фібробластів мишей, так і в печінці мишей. Під час дієтичного лікування з високим вмістом жиру у нокаут-мишей TP53 виявляють виражене ожиріння та накопичення ліпідів у печінці. Механічно, TP53 регулює метаболізм ліпідів за допомогою регуляції транскрипції ароматази, ключового ензиму, який перетворює андрогени в естрогени. Важливість ароматази в опосередкуванні функції TP53 у регуляції ліпідного обміну виявляється спостереженням, що трансгенна експресія ароматази майже повністю змінює стимулюючий ефект дефіциту TP53 на накопичення

ліпідів у печінці мишей [329]. Отже, дефіцит TP53 призводить до зниження рівня експресії ароматази, таким чином пригнічуючи активність ензиму ароматази. Це, в свою чергу, призводить до підвищеного рівня тестостерону в сироватці крові та збільшення співвідношення тестостерону / простагландину (17β -естрадіол, E2), що сприяє накопиченню ліпідів [330]. Таким чином, дослідження дозволяють припустити, що TP53 негативно регулює накопичення ліпідів, і можливо, TP53 може виступати потенційною терапевтичною мішенню для різних метаболічних порушень ліпідів, таких як ожиріння та T2DM [331].

Результати нашого дослідження не виявили значущих відмінностей у параметрах глікемічного профілю та НОМА-IR у хворих на цукровий діабет 2 типу незалежно від наявності / відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту між носіями алелі С або алелі G гена TP53 (rs1042522). Беручи до уваги супутню патологію, найвищі значення інсуліну та НОМА-IR були встановлені у T2DM + ожиріння + хронічний панкреатит (як у носіїв алелів С, так і G) порівняно з T2DM+ожиріння, що вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у прогресуванні резистентності до інсуліну при T2DM.

Аналізуючи відхилення метаболізму глюкози у хворих на T2DM незалежно від наявності / відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту, взаємозв'язок між генотипами C/C та C/G гена TP53 (rs1042522) та параметрами глікемічного профілю та НОМА-IR також не встановлено. Слід зазначити, що генотип G/G не був виявлений у когорті досліджуваних пацієнтів. Беручи до уваги супутню патологію, у хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом в межах генотипу C/C гена TP53 (rs1042522) ми виявили значно вищий рівень інсуліну в плазмі порівняно з пацієнтами з T2DM + ожиріння та вищий рівень як інсуліну, так і НОМА -IR стосовно пацієнтів із лише T2DM. На відміну від генотипу C/C, який визначали у пацієнтів із лише T2DM та із супутнім перебігом T2DM,

генотип C/G гена TP53 (rs1042522) був виявлений лише у пацієнтів із коморбідним перебігом T2DM. Аналізуючи відхилення метаболізму глюкози в генотипі C/G гена TP53 (rs1042522), ми визначили значно вищий рівень інсуліну та HOMA-IR у плазмі крові у пацієнтів із T2DM + ожиріння + СР порівняно з пацієнтами із T2DM та ожирінням. Таким чином, наявність алелі С гена TP53 (rs1042522) як у гомо-, так і в гетерозиготному стані може бути пов'язано з високою інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом.

Недавні дослідження виявили комплексну роль TP53 у регуляції шляхів, що беруть участь в метаболізмі глюкози та патофізіології IP [332, 333, 334]. TP53 має вплив на цілий ряд генів, причетних до метаболізму глюкози: транспортер глюкози 1 (GLUT1), транспортер глюкози 4 (GLUT4), Ras -пов'язаний з діабетом (RRAD), транспортер монокарбоксилату 1 (MCT1 / SLC16A1), специфічний для м'язів фосфогліцерат мутаза 1 (M-PGAM 1), гексокіназа 2 (HK2), індукований TP53 регулятор гліколізу та апоптозу (TIGAR), 6-фосфофрукто-2-кіназа / фруктоза-2,6-біфосфатаза 4 (PFKFB4), 6-фосфофрукто- 2-кіназа / фруктоза-2,6-біфосфатаза 3 (PFKFB3), пантотенат-кіназа 1 (PANK1), фосфоенолпіруват-карбоксилаза 1 (PCK1), сиртуїн 6 (SIRT6) [18].

Транспортери глюкози (GLUT) сприяють транспортуванню глюкози через клітинну плазматичну мембрану, що є першою обмеженням в обміні глюкози. Встановлено, що TP53 безпосередньо пригнічує транскрипцію GLUT1 та GLUT4 для зменшення поглинання глюкози [335]. TP53 також пригнічує експресію GLUT3 через зниження регуляції активності ядерного фактора κB (NF-κB), який транскрипційно підвищує експресію GLUT3 у клітинах [336]. На додаток до регулювання рівнів вищезазначених GLUT, TP53 інгібує транслокацію GLUT1 до клітинної плазматичної мембрани для пригнічення поглинання глюкози. Одним з важливих механізмів, за допомогою якого TP53 інгібує транслокацію GLUT1 до плазматичної

мембрани, є активація транскрипції його цільового RRAD, який зв'язується з р65 NF-κB та інгібує активність NF-κB для пригнічення транслокації GLUT1 [337].

TP53 також регулює метаболізм глюкози шляхом прямої або непрямой регуляції експресії кількох ключових ензимів, що беруть участь в метаболізмі глюкози. Наприклад, TP53 знижує рівень протеїна HK2 шляхом зниження стабільності мРНК HK2 [338] і знижує рівень протеїна M-PGAM 1 за допомогою незрозумілого механізму, що призводить до пригнічення гліколізу [339].

TP53 транскрипційно індукує експресію PARK2, який кодує E3 убіквітин-лігазу Паркін [340, 341]. Паркін безпосередньо зв'язується з фактором транскрипції, індукованим гіпоксією, фактором 1α (HIF 1α), щоб деградувати HIF-1α [342]. Відомо, що HIF 1α транскрипційно активує деякі ключові гени, що беруть участь у гліколізі, такі як GLUT1 та лактатдегідрогеназа А (LDHA), сприяючи гліколізу. Таким чином, TP53 пригнічує гліколіз шляхом транскрипційної активації Паркіна [343].

TP53 транскрипційно індукує TIGAR для зниження внутрішньоклітинних рівнів фруктози-2,6-бісфосфату, який стимулює гліколіз, і тим самим пригнічує гліколіз [344]. TP53 також транскрипційно репресує PFKFB3 і PFKFB4, які знижують внутрішньоклітинний рівень фруктози-2,6-бісфосфату, що призводить до інгібування гліколізу [345].

TP53 інгібує пентозофосфатний шлях (PPP) для пригнічення споживання глюкози шляхом прямого зв'язування з глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою (G6PD), першим ферментом PPP, що знижує швидкість, запобігаючи утворенню активних димерів G6PD [325].

Крім того, TP53 пригнічує транскрипцію MCT1, щоб інгібувати транспортування гліколітичного продукту лактату в раковій клітині та з неї. Підвищена експресія MCT1 у ракових клітинах з дефіцитом TP53

приспосовує ці клітини до метаболічних потреб, полегшуючи експорт або імпорт лактату залежно від наявності глюкози [346].

Відмітимо, що метаболічні ефекти, опосередковані TP53, повністю відповідають результатам дії інсуліну. Вперше значення для підвищення TP53 в класичних тканинах, що реагують на інсулін, було показано в адипоцитах мишей з генетичним ожирінням (*ob/ob*) Yahagi, N. та ін. [347]. По-перше, було встановлено, що SREBP-1, ключовий транскрипційний регулятор синтезу триацилгліцеролів, і ліпогенні ензими, що знаходяться під його контролем, вірогідно пригнічуються в адипоцитах *ob/ob* мишей [347]. По-друге, дослідження продемонстрували, що TP53 та його цільові гени значно індуються в адипоцитах *ob/ob* мишей при годуванні, що призводить до негативної регуляції SREBP-1 і, отже, ліпогенних генів. Насправді, порушення TP53 у *ob/ob* мишей повністю пригнічує регульовані TP53 гени до рівня дикого типу та частково відновлює експресію ліпогенних ферментів [324]. Відповідно, аналіз репортерних генів показав, що надмірна експресія TP53 пригнічує промоторну активність гена SREBP-1c. Таким чином, активація TP53 може становити негативний цикл зворотного зв'язку проти надмірного накопичення жиру в адипоцитах. Значно підвищений рівень TP53 був вірогідно пов'язаний з індукованою ожирінням IP.

Дослідження Minamino T. та співавт. встановило надзвичайно важливу роль підвищення регуляції жирової тканини TP53 у збільшенні IP [296]. Більш за все, біла жирова тканина, що походить від А_у мишей, що отримували дієту з високим вмістом жиру, демонструвала збільшення експресії TP53 та p21. Це спостереження припустило індукцію старечого фенотипу. Більше того, виявлено, що надмірний рівень фактора некрозу пухлини- α та ліганда 2 С-С хемокіну виникає через старіння як макрофагів, так і адипоцитів. Порівняння результатів, отриманих від двох генетичних моделей мишей, А_у Trp53 +/- та А_у Trp53 +/+, остаточно підтвердило TP53

фактором, що значно посилює ІР та непереносимість глюкози, а також стимулює підвищення рівня інсуліну в плазмі.

Крім того, він встановив роль TP53 у посиленні експресії печінкових гліюконеогенних ензимів. Також було вказано, що TP53 бере участь у формуванні теломер-залежної ІР. Результати показали, що наявність активних форм кисню призводить до активації TP53 з наступною NFκB - залежною індукцією прозапальних цитокінів.

Нарешті, дослідження, проведені на жировій тканині людини, видаленій під час операцій на черевній порожнині у хворих на цукровий діабет та недіабетиків, підтвердили підвищений рівень експресії мРНК білка TP53 та інгібітора кінази, залежного від циклін 1A (CDKN1A). Важливо зазначити, що запальні цитокіни були підвищені в жировій тканині у хворих на цукровий діабет. Усі вищезазначені результати вказують на складну роль TP53 у патофізіології ІР, що пов'язує її із запаленням, укороченням теломер та старінням жирової тканини [314].

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального завдання, яке полягало у встановленні основних генетично-метаболічних закономірностей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

1. Поєднаний перебіг T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом характеризується дисфункціональною та неконтрольованою лейкоцитарною реакцією. При цьому виявляється вірогідний негативний зв'язок між відсотком сегментоядерних нейтрофілів та активністю АЛАТ й АсАТ у пацієнтів з T2DM з надмірною масою тіла (відповідно $r=-0,23$, $p=0,018$ та $r=-0,19$, $p=0,045$) й ожирінням (відповідно $r=-0,18$, $p=0,007$ та $r=-0,15$, $p=0,033$), тоді як найвищі показники активності амінотрансфераз діагностуються у хворих на поєднаний перебіг T2DM з хронічним панкреатитом.

2. Порушення ліпідного обміну у хворих на T2DM незалежно від коморбідності характеризується вірогідним підвищенням концентрації загального холестеролу, ХС-ЛПНЩ, триацилгліцеролів, ХС-не-ЛПВЩ та зниженням рівня ХС-ЛПВЩ у сироватці крові ($p<0,006$), проте вираженість змін є найбільшою при поєднанні T2DM з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом. Як надмірна маса тіла/ожиріння, так і хронічний панкреатит впливають на вираженість порушень ліпідного обміну, проте у міру збільшення індекса маси тіла зростає кількість хворих на T2DM з дисліпідеміями ($p<0,001$), що характеризуються виходом за межі цільових значень всіх показників ліпідограми, тоді як у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та панкреатитом за межі цільових

значень виходять лише рівні ХС-ЛПНЩ ($p < 0,05$) та триацилгліцеролів ($p < 0,001$).

3. У хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляється вірогідний вплив генотипів C/C та C/A гена IRS1 на розвиток досліджуваної коморбідності ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування IRS1 гена тільки при поєднанні T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Тому, наявність алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах може підвищувати ризик виникнення коморбідного перебігу T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом.

4. У хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляється вірогідний вплив алелі С як в гомозиготному, так і в гетерозиготному станах на розвиток коморбідності ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною відмінністю у домінантній моделі успадкування TP53 гена при T2DM та у рецесивній моделі успадкування TP53 гена при поєднанні T2DM з ожирінням порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

5. У хворих на T2DM, а також поєднаний перебіг T2DM з ожирінням встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом гена IRS1 (rs2943640) та порушенням ліпідного профілю, при цьому максимальні зміни ліпідограми зафіксовано у носіїв C/C генотипу. В межах C/C генотипу гена IRS1 (rs2943640) у хворих на коморбідний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно нижча концентрація ХС-ЛПВЩ (на 17,3 %, $p = 0,02$) та вірогідно вищі рівні триацилгліцеролів (на 24,8 %, $p = 0,04$), ХС-не-ЛПВЩ (на 12,3 %, $p = 0,03$) та PXC (на 24,5 %, $p = 0,04$), стосовно хворих з коморбідним перебігом T2DM та ожиріння. У той же час в межах C/A генотипу гена IRS1 (rs2943640) встановлено вірогідні зміни показників

ліпідного профілю у хворих на коморбідний перебіг T2DM та ожиріння стосовно контрольної групи, $p < 0,001$.

6. У хворих на T2DM із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом дані ліпідної панелі у носіїв алелі С гена TP53 (rs1042522) в гетерозиготному стані (генотип C/G) вірогідно відрізняються від даних груп пацієнтів із T2DM, T2DM з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$. Таким чином, наявність алелі С гена TP53 (rs1042522) у гетерозиготному стані може свідчити про підвищений ризик розвитку дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням та хронічним панкреатитом.

7. У носіїв С алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на поєднаний перебіг T2DM, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсуліну та HOMA-IR, які вірогідно більші даних у хворих на T2DM (відповідно на 329,75 % і 65,13 %) та у хворих на поєднаний перебіг T2DM й ожиріння (відповідно на 314,53 % і 69,23 %), що вказує на внесок хронічного панкреатиту у носіїв С алеля у прогресування резистентності до інсуліну при T2DM. У носіїв А алеля гена IRS1 (rs2943640) хворих на поєднаний перебіг T2DM з ожирінням та хронічним панкреатитом вірогідно вищі рівні інсуліну в 4,08 разів й HOMA-IR в 4,81 разів, а також у хворих на T2DM та ожиріння, відповідно, в 2,44 та 3,20 разів, стосовно значень хворих на T2DM, що вказує на важливий внесок ожиріння у носіїв А алеля на прогресування резистентності до інсуліну при T2DM.

8. У хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом як у носіїв алелі С, так і в носіїв алелі G гена TP53 (rs1042522) встановлені вірогідно вищі значення інсуліну та HOMA-IR порівняно з поєднаним перебігом T2DM з ожирінням, що вказує на важливий внесок хронічного панкреатиту у прогресування інсулінорезистентності при T2DM.

9. У хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням та хронічним панкреатитом в межах генотипу C/C гена TP53 (rs1042522) значно вищий

рівень інсуліну в плазмі (у 4,18 рази) та HOMA-IR (у 3,99 рази), порівняно з пацієнтами з T2DM, вказує на важливий внесок як хронічного панкреатиту, так і ожиріння у прогресування інсулінорезистентності при T2DM. В межах генотипу C/G гена TP53 (rs1042522) значно вищі рівні параметрів глікемічного профілю та HOMA-IR у пацієнтів із T2DM, ожирінням та хронічним панкреатитом проти контролю можуть свідчити про ризик високої резистентності до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім перебігом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14, № 2. P. 88–98.
2. Kaiser A., Zhang N., Der Pluijm W. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018–2028). *Diabetes.* 2018. Vol. 67, № 1. P. 202-LB.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. International Diabetes Federation [cited 2020 Aug 21]. URL: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
4. Blüher M., Stumvoll M. Diabetes and Obesity. In: Bonora E., De Fronzo R. (eds) *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders. Endocrinology.* Springer, Cham. 2018.
5. Studying of comorbid pathology at the 2 type s diabetes as the complication of the metabolic syndrome / S. P. Melikhova, V. I. Shevcova, A. A. Zujkova, Ju. A. Kotova. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018. Vol 8, № 5. P. 366–371.
6. Effects of epigallocatechin gallate on total antioxidant capacity, biomarkers of systemic low-grade inflammation and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of FTO-rs9939609 polymorphism / S. Hosseini, M. Alipour, M. Zakerkish, B. Cheraghian, P. Ghandil. *Archives of Medical Science.* 2020. URL: <https://www.archivesofmedicalsecience.com/Effects-of-epigallocatechin-gallate-on-total-antioxidant-capacity-biomarkers-of-systemic,102288,0,2.html>
7. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus / S. A. Saboor Aftab, N. Reddy, E. Smith, T. M. Barber. *Internal Medicine: Open Access.* 2014. S6:002. URL: <https://www.longdom.org/open-access/obesity-and-type-2-diabetes-mellitus-2165-8048.S6-002.pdf>.

8. Chronic Pancreatitis and Diabetes Mellitus / Y. K. Lin, P. C. Johnston, K. Arce, B. A. Hatipoglu. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2015. Vol. 13, № 3. P.319–331.
9. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop, A. M. Marzeion, C. Jaeger, J. Teichmann et al. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3, № 5. P. 395–402.
10. Журавлева Л. В., Шеховцова Ю. А. Коморбидность хронического панкреатита исахарного диабета типа 2: возможные варианты фармакотерапии. *Практикуючий лікар*. 2016. Т. 5, № 3. С. 21–25.
11. 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.
12. The genetic architecture of type 2 diabetes / C. Fuchsberger, J. Flannick, T. M. Teslovich, A. Mahajan et al. *Nature*. 2016. Vol. 536, № 7614. P. 41.
13. 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. P. 93.
14. 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.
15. IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance / A. A. Yousef, E. G. Behiry, W. M. A. Allah et al. *Appl. Clin. Genet*. 2018. Vol. 11. P. 99–106.
16. Zhang Z., Tang P. Genomic pathology and biomarkers in breast cancer. *Crit. Rev. Oncog*. 2017. Vol. 22, № 5–6. P. 411–426.

17. p53 and metabolism: from mechanism to therapeutics / F. M. Simabuco, M. G. Morale, I. C.B. Pavan et al. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, № 34. P. 23780–237823.
18. Metabolic functions of the tumor suppressor p53: Implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer / M. R. Lacroix M. R. Risca, G. Arena et al. *Molecular Metabolism*. 2020. Vol. 33. P. 2–22.
19. The p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism is associated with the degree of insulin resistance in type 2 diabetic subjects: a cross-sectional study / A. R. Bonfigli, C. Sirolla, R. Testa et al. *Acta Diabetol*. 2013. Vol. 50, № 3. P. 429–436.
20. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 populationbased studies with 4·4 million participants. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 1513–1530.
21. IDF. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Belgium. 2015. URL: [https://www.scirp.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vvffcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2085700](https://www.scirp.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vvffcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2085700).
22. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation. Seattle, Washington. 2017.
23. Аналіз системи лікування та розрахунок 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. 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.

28. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid. Based Med.* 2010. Vol.15, № 6. P. 165–166.

29. 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.

30. Van Weel C., Schellevis F. G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet.* 2006. Vol. 367, № 9510. P. 550–551.

31. Белоусов Ю. В. Коморбідність при захворюваннях травної системи. *Здоровье ребенка.* 2012. № 1 (36). С. 134–136.

32. 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>.

33. 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 Medicine.* 2019. Vol. 17. P. 145.

34. 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.

35. 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.

36. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study / H. Luijks, T. Schermer, H. Bor. et al. *BMC Med.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 128.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Максів Х. Я., Марущак М. І. Патогенез артеріальної гіпертензії: роль окиснювальних процесів. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2020. № 2. С. 81–87.
41. United States Renal Data System. International comparisons. In: United States Renal Data System. *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.
42. Waeber B., Feihl F., Ruilope L. Diabetes and hypertension. *Blood Press.* 2001. Vol. 10, № 5–6. P. 311–321.
43. 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.
44. 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.

45. Vondra K., Vrbikova J., Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2005. Vol. 30, № 4. P. 217–236.
46. 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.
47. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J. R. Feary, L. C. Rodrigues, C. J. Smith et al. *Thorax.* 2010. Vol. 65, № 11. P. 956–962.
48. 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.
49. 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.
50. Albarakat M., Guzu A. Prevalence of type 2 diabetes and their complications among home health care patients at Al-Kharj military industries corporation hospital. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019. Vol. 8, № 10. P. 3303–3312.
51. 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.
52. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Czakó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Herald of Pancreatic Club.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 18–29.
53. Pourshahidi L. K. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc. Nutr. Soc.* 2015. Vol. 74. P. 115–124.

54. Williams S., Malatesta K., Norris K. Vitamin D and chronic kidney disease. *Ethn. Dis.* 2009. Vol. 19. P. 5.
55. Type 2 diabetes complications and comorbidity in Sub-Saharan Africans / K. Ekoru, A. Doumatey, A. R. Bentley et al. *E Clinical Medicine.* 2019. Vol. 16. P. 30–41.
56. Akın S., Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes.* 2020. Vol. 14, № 5. P. 431–434.
57. Forno E. Asthma in adults with diabetes: treat their diabetes with metformin, improve their asthma? *Respirology.* 2016. Vol. 21, № 7. P. 1144–1145.
58. Hjellvik V., Tverdal A., Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females / V. Hjellvik. *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 35, № 6. P. 1235–1242.
59. Effect of body mass index on depression in a UK cohort of 363 037 obese patients: A longitudinal analysis of transition / O. M. Moussa, M. Ardissino, P. Kulatilake et al. *Clinical Obesity.* 2019. № 9. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cob.12305>
60. Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014. Vol. 7. P. 95–105.
61. Manolis A., Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr. Hypertens. Rep.* 2012. Vol. 14. P. 285–329.
62. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates / H. F. Jelinek, W. M. Osman, A. H. Khandoker et al. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2017. Vol. 5, № 1. P. e000427.
63. Ферфецька К. В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник.* 2016. Т. 20, № 1 (77). С. 170–172.

64. Романуха В. В. Клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу хронічного панкреатиту з метаболічним синдромом. *Галицький лікарський вісник*. 2012. Т. 19, № 4. С. 65–68.
65. Johnson C. D., Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960–88. *Gut*. 1991. Vol. 32. P. 1401–1405.
66. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: A population-based study / D. Yadav, L. Timmons, J. T. Benson et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. P. 2192–2199.
67. Dzieniszewski J., Jarosz M., Ciok J. Chronic pancreatitis in Warsaw. *Mater. Med. Pol.* 1990. Vol. 22. P. 202–204.
68. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg county. A study in a defined German population / P. G. Lankisch, C. Assmus, P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels. *Pancreatol.* 2002. Vol. 2. P. 469–477.
69. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications / P. Lévy, M. Barthet, B. R. Mollard et al. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006. Vol. 30. P. 838–844.
70. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic / P. Díte, K. Stary, I. Novotný et al. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 13. P. 749–750.
71. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Lévy, E. Domínguez-Muñoz, C. Imrie et al. *United European Gastroenterology Journal*. 2014. Vol. 2, № 5. P. 345–354.
72. Jaakkola M., Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993. Vol. 34. P. 1255–1260.
73. Chronic pancreatitis / J. Kleeff, D. C. Whitcomb, T. Shimosegawa et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17060.
74. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients /

M. Hirota, T. Shimosegawa A. Masamune et al. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14. P. 490-496.

75. Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 196–197.

76. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Cote', D. Yadav, A. Slivka et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 266–273.

77. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: A meta-analysis / A. Andriulli, E. Botteri, P. L. Almasio et al. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 1205–1210.

78. Бондаренко О. А. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения. *Вестн. клуба панкреатол.* 2011. Т. 3, № 12. С. 31–33.

79. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children / M. H. Ma, H. X. Bai, A. J. Park et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54, № 5. P. 651–656.

80. Case report: obesity and malnutrition in a patient with chronic alcoholic pancreatitis / N. S. Gavrulina, L. Yu. Ilchenko, I. G. Fedorov, I. G. Nikitin. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018. Vol. 6. P. 475–479.

81. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 2627–2642.

82. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis / G.M. Singh, G. Danaei, F. Farzadfar, et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 7. P. e65174.

83. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort

studies / S. Czernichow, A.P. Kengne, E. Stamatakis, et al. *Obes. Rev.* 2011. Vol. 12, № 9. P. 680–687.

84. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group / B. Lauby-Secretan, C. Scoccianti, D. Loomis, et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, № 8. P. 794–798.

85. The impact of obesity on the musculoskeletal system / A. Anandacoomarasamy, I. Caterson, P. Sambrook et al. *Int. J. Obes.* 2008. Vol. 32, № 2. P. 211–222.

86. Khatua B., El-Kurdi B., Singh V. P. Obesity and pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 33, № 5. P. 374–382.

87. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies / K. J. Anstey, N. Cherbuin, M. Budge et al. *Obes. Rev.* 2011. Vol.12, № 5. P. 426–437.

88. The epidemiology of obesity / Yu. Chung, C. Choo, C. Ding, F. Magkos. *Metabolism.* 2019. Vol. 92. P. 6–10.

89. Chipping away the ‘missing heritability’: GIANT steps forward in the molecular elucidation of obesity – but still lots to go / J. Hebebrand, A. L. Volckmar, N. Knoll, A. Hinney. *Obes. Facts.* 2010. Vol. 3. P. 294–303.

90. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. P. 288–298.

91. Relationships between Metabolic Comorbidities and Occurrence, Severity, and Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis: A Narrative Review / X. Li, X. Guo, H. Ji et al. *Biomed. Res. Int.* 2019. Vol. 2019. P. 2645926.

92. Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А. Поджелудочная железа и метаболический синдром. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011. № 11. С. 68–72.

93. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 34–45.

94. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002 / A. Jemal, E. Ward, Y. Hao, M. Thun. *JAMA*. 2005. Vol. 294. P. 1255–1259.
95. Management of type 2 diabetes: New and future developments in treatment / A. A. Tahrani, C. J. Bailey, S. Del Prato, A. H. Barnett. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 182–197.
96. Christensen A. A., Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr. Diabetes Rep.* 2019. Vol. 19. P. 81.
97. Beta-cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment / P. A. Halban, K. S. Polonsky, D. W. Bowden et al. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 1751–1758.
98. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic beta cell / W. R. Yamamoto, R. N. Bone, P. J. Sohn et al. *Biol. Chem.* 2019. Vol. 294. P. 168–181.
99. Hoang Do. O., Thorn P. Insulin secretion from beta cells within intact islets: Location matters. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 42. P. 406–414.
100. Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein / M. Liu, M. A. Weiss, A. Arunagiri et al. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20, № 2. P. 28–50.
101. Gisela W. 2005. Insulin and Insulin Resistance. *Clin. Biochem. Rev.* 2005. Vol. 26. P. 19–39.
102. Proinsulin levels in patients with pancreatic diabetes are associated with functional changes in insulin secretion rather than pancreatic β -cell area / T. G. K. Breuer, B. A. Menge, M. Banasch et al. *European Journal of Endocrinology*. 2010. Vol. 163. P. 551–558.
103. The Relationship between HbA1c, Insulin Resistance and Changes of Insulin Secretion in Indonesian Type 2 Diabetic Subjects / A. D. Srihardyastutie, W. Soeatmadji, Fatchiyah, Aulanni'am. *Adv. in Nat. Appl. Sci.* 2014. Vol. 8, № 8. P. 25–30.

104. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy / K. Okita, H. Iwahashi, J.Kozawa et al. *Endocrine Journal*. 2013. Vol. 60, № 3. P. 283–290.

105. Fu Z., Gilbert E. R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2013. Vol. 9. P. 25–53.

106. Chen L., Magliano D. J., Zimmet P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011. Vol. 8, № 4. P. 183.

107. Understanding the importance of gene and environment in the etiology and prevention of type 2 diabetes mellitus in high-risk populations / M. Samsom, T. Trivedi, O.Orekoya et al. *Oral Health Case Rep.* 2016. Vol. 2, № 1. P. 112.

108. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review / W. Sami, T. Ansari, N. S. Butt, M. R. Ab Hamid. *Int. J. Health Sci.* 2017. Vol. 11, № 2. P. 65.

109. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2005. Vol. 48, № 6. P. 1038–1050.

110. Hollegaard M., Bidwell J. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 3. *Genes Immun.* 2006. Vol. 7, № 4. P. 269–276.

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

112. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 1047–1055.

113. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 1781–1789.

114. Pories W. J., Dohm G. L. Diabetes: have we got it all wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 2438–2442.
115. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) / R. C. Turner, C. A. Cull, V. Frighi, R. R. Holman. *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 2005–2012.
116. 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. P. 12587–12594.
117. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012. Vol. 61. P. 778–779.
118. 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.
119. Шеховцова Ю. О. Клініко-лабораторні та інструментальні ознаки хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. Т. 84, № 4. С. 22–27.
120. 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.
121. Ивашкин В. Т. Клинические варианты метаболического синдрома. М. : Мед. информ. агентство. 2011. 220 с.
122. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012. № 2. С. 56–61.
123. American Diabetes Association (2018) Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41, № 1. P. 28–37.

124. Журавлева Л. В., Шеховцова Ю. А. Влияние комплексной терапии с включением альфа-липоевой кислоты на сочетанное течение хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2. *Практикуючий лікар*. 2016. Т. 5, № 2. С. 10-15.

125. Identifying Candidate Genes for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity through Gene Expression Profiling in Multiple Tissues or Cells / J. Chen, Y. Meng, J. Zhou et al. *Journal of Diabetes Research*. Vol. 2013, Article ID 970435. P. 9.

126. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes / A. P. Morris, B. F. Voight, T. M. Teslovich et al. *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44. P. 981–990.

127. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis / B. F. Voight, L. J. Scott, V. Steinthorsdottir. *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42, № 7. P. 579–589.

128. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B / T. Yamauchi, K. Hara, S. Maeda. *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42, № 10. P. 864–868.

129. 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, P. 1100–1110.

130. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity / A. S. Dimas, V. Lagou, A. Barker et al. *Diabetes*. 2014. Vol. 63. P. 2158–2171.

131. 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.

132. 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.

133. 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

134. 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.

135. 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.

136. 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 Mkadem, C. Lautier, F. Macari et al. *Diabetes.* 2001. Vol. 50, № 9. P. 2164–2168.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. *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.

141. PGC1A regulates the IRS1: IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin / A. Besse-Patin, S. Jeromson, P. Levesque-Damphousse. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2019. Vol. 116, № 10. P. 4285–4290.
142. 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>.
143. 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.
144. 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.
145. Vousden K. H., Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell.* 2009. Vol. 137, № 4. P. 413–431.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.

151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.

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

161. 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.

162. 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.

163. 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. P. 654–657.

164. Banerjee M., Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*. 2012. Vol. 413. P. 1163–1170.

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

166. Dinarello C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996. Vol. 87. P. 2095–2147.

167. 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.

168. 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. P. 2007–2012.

169. 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.

170. 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.

171. 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.

172. 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.

173. 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.

174. 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.

175. 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.

176. 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.

177. 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.

178. 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.

179. 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. P. 158–162.

180. 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.

181. 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. P. 618–626.

182. 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.

183. 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.

184. 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.

185. 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.

186. 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.

187. Hypomorphism of fto and rpgr11 causes obesity in mice / G. Stratigopoulos, L. C. Burnett, R. J. Rausch et al. *Clin. Invest.* 2016. Vol. 126, № 5. P. 1897–1910.

188. 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 U S A*. 2017. Vol. 114, № 35. P. 9421–9426.

189. 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.

190. 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.

191. *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.

192. 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.

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

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

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

196. 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. P. 19–27.

197. Arner E., Ryde'n M., Arner P. N. Tumor necrosis factor alpha and regulation of adipose tissue. *Engl. J. Med*. 2010. Vol. 362. P. 1151e3.

198. 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.

199. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus / M. O. Goodarzi, T. Nagpal, P. Greer et al. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. Vol. 10, № 7. P. e00057.

200. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States / M. D. Bellin, D. C. Whitcomb, J. Abberbock et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. P. 1457–1465.

201. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: Results from the San Antonio Metabolism (SAM) study / A. Gastaldelli, E. Ferrannini, Y. Miyazaki et al. *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 31–39.

202. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis / C. Chen, C. M. Cohrs, J. Stertmann et al. *Mol Metab.* 2017. Vol. 6. P. 943–957.

203. Beta-cell dysfunction in chronic pancreatitis / M. Sasikala, R. Talukdar, P. Pavan Kumar et al. *Dig. Dis. Sci.* 2012. Vol. 57. P. 1764–1772.

204. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps / A. Mahajan, D. Taliun, M. Thurner et al. *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, № 1. P. 505–513.

205. Гевко У. П., Марущак М. І. Генетика цукрового діабету 2 типу та його поєднання з ожирінням і хронічним панкреатитом. *Медична та клінічна хімія.* 2020. № 4. С. 103–113.

206. Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність / У. П. Гевко, І. Г. Дікова, Х. Я. Максів, С. В. Дзига, О. В. Бакалець, Н. Б. Бегош. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2020. № 4. С. 132–136.

207. (ADA) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 abridged for primary care providers. *Clin. Diabetes*. 2019. Vol. 37. № 1. P. 11–34.

208. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines / D. L. Conwell, L. S. Lee, D. Yadav et al. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, № 8. P. 1143–1162.

209. Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/35092___35092.

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

211. 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.

212. 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.

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

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

215. 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.

216. 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.

217. 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.

218. Does comorbid obesity or chronic pancreatitis influence the choice and effectiveness of glucose-lowering therapy in type 2 diabetic patients? / M. Marushchak, U. Hevko, I. Krynytska, Y. Danylevych, S. Danchak, L. Mazur. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2021. Vol. 56, №. 1. P. 24–32.

219. Исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронического панкреатита / У. П. Гевко, О. М. Копаница, Г. В. Лукьянцева, И. Я. Криницкая, М. И. Марущак. *Azerbaijan Medical Journal.* 2020. № 4. С. 21–29.

220. The Use of Routine Laboratory Tests Indices as Reliable Markers for Comorbidities Associated with Type 2 Diabetes Mellitus / U. Hevko, I. Krynytska, H. Habor, M. Marushchak. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2021. Vol. 116S. ID. 154522.

221. Гевко У. П., Габор Г. Г., Марущак М. І. Показники загального аналізу крові у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конференції, 29–30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 24–25.

222. Особливості вуглеводного обміну в пацієнтів із коморбидним перебігом цукрового діабету 2 типу: зв'язок із поліморфізмом гена IRS1 / У. П. Гевко, М. І. Марущак, Р. О. Бобик, А. М. Шумеляк. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2021. № 1 (7). С. 37–45.

223. 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. 28–34.

224. Гевко У. П., Ліснлянська Н. В., Копаниця О. М. Асоціація між поліморфізмом гена TP53 і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, поєданого з ожирінням та хронічним панкреатитом. *Priority directions of science and technology development* : abstracts of the 7th International scientific and practical conference, March 20-21, 2021. Kyiv, 2021. P. 138–144.

225. Гевко У. П., Максів Х. Я., Марущак М. І. Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту. *YOUNG SCIENCE 2.0* : зб. матеріалів наук.-практ. конф., 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 24–25.

226. Obesity and diabetes – not only a simple link between two epidemics / A. Chobot, K. Górowska-Kowolik, M. Sokołowska, P. Jarosz-Chobot. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2018. Vol. 34, № 7. P.e3042.

227. The changes of activity of effector caspase cascade components in case of alimentary obesity in rats / M. Marushchak, I. Krynytska, L.Milevska et al. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2017. Vol.16, № 2. P. 252–258.

228. The relationship between experimental alimentary obesity and hard tooth tissues mineralization / M. Marushchak, I. Krynytska, L. Mazur et al. *Jordan Medical Journal*. 2017. Vol. 51, № 1. P. 25–33.

229. Parmar M. Y. Obesity and Type 2 diabetes mellitus. *Integr Obesity Diabetes*. 2018. Vol. 4, № 4. P. 1–2.

230. Kim H. G., Han J. Obesity and Pancreatic Diseases. *Korean J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 59, № 1. P. 35–39.

231. Khatua B. Obesity and pancreatitis / B. Khatua, B. El-Kurdi, V. P. Singh. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017. Vol. 33, № 5. P. 374–382.

232. Noel P. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections / P. Noel, K. Patel, C. Durgampudi. *Gut*. 2016. Vol. 65. P.100–111.

233. Schwartz J., Weiss S.T. Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. *Am. J. Epidemiol.* 1991. Vol. 134, № 12. P. 1402–1409.

234. Sait S., Alqassas M., Othman S. Obesity correlates with neutrophilia. *Hematol. Transfus. Int. J.* 2016. Vol. 3, № 2. P. 159–162.

235. Bajpai A., Tilley D. G. The Role of Leukocytes in Diabetic Cardiomyopathy. *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1547.

236. Obesity is associated with acute inflammation in a sample of adolescents / M. Reyes, C. Quintanilla, R. Burrows et al. *Pediatr. Diabetes*. 2015. Vol. 16. P. 109–116.

237. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia / Y. Herishanu, O. Rogowski, A. Polliack, R. Marilus. *Eur. J. Haematol.* 2006. Vol. 76, № 6. P. 516–520.

238. Obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth / X. Xu, S. Su, X. Wang et al. *International Journal of Obesity*. 2015. Vol. 39. P. 26–32.

239. Ryder E., Ewald M. D., Mosquera J. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2014. Vol. 8, № 3. P. 197–204.

240. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men / G. Twig, A. Afek, A. Shamiss et al. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 276–282.

241. Veronelli A., Laneri M., Ranieri R. White blood cells in obesity and diabetes: effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, № 10. P. 2501–2502.

242. Correlation between the glucose level and the development of acute pancreatitis / Y. Sun, Y. Song, C. Liu, J. Geng. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019. Vol. 26. P. 427–430.

243. Sefil F. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Sefil, K. T. Ulutas, R. Dokuyucu. *J. Int. Med. Res.* 2014. Vol. 42, № 2. P. 581–588.

244. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer / G. J. Guthrie, K. A. Charles, C. S. Roxburgh et al. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 88, № 1. P. 218–230.

245. Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis / K. P. Chung, H. T. Chang, S. C. Lo et al. *Shock*. 2015. Vol. 43, № 6. P. 569–575.

246. Novel investigational drugs targeting IL-6 signaling for the treatment of depression / T. M. Fonseka, R. S. McIntyre, J. K. Soczynska, S. H. Kennedy. *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2015. Vol. 24, № 4. P. 459–475.

247. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, obesity, and breast cancer risk in Chinese population / F. Qiong, F. Yi-Wei, W. Gen, Z. Nan et al. *Medicine*. 2018. Vol. 97, № 30. P. e11692.

248. Wilding J. P. H. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68, № 6. P. 682–691.

249. Moreno-Navarrete M., Fernández-Real J. M. Antimicrobial-Sensing Proteins in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, № 2. P. 335–341.

250. Neutrophil functions in morbidly obese subjects / E. Brotfain, N. Hadad, Y. Shapira et al. *Clin. Exp. Immunol.* 2015. Vol. 181, № 1. P. 156–163.

251. Харів М. І. Динаміка активності амінотрансфераз сироватки крові щурів за оксидативного стресу та дії ліпосомального препарату. *Вісник Дніпропетровського університету. Серія: Біологія. Медицина*. 2016. Т. 7, № 1. С. 3–7.

252. Advani A., Marshall S. M., Thomas T. H. Impaired neutrophil actin assembly causes persistent CD11b expression and reduced primary granule exocytosis in type II diabetes. *Diabetologia*. 2002. Vol. 45. P. 719–727.

253. Differential Leukocyte Counts with Obesity-Related Complications in Young Adults / A. Yoshimura, S. Ohnishi, C. Orito et al. *Obes. Facts*. 2015. Vol. 8. P. 1–16.

254. Associations between white blood cell count and features of the metabolic syndrome in Japanese male office workers / N. Nakanishi, M. Sato, K. Shirai et al. *Ind. Health*. 2002. Vol. 40. P. 273–277.

255. Lipid profile in diabetes mellitus type 2 patients in Albania and the correlation with BMI, Hypertension and hepatoseatosis / A. Zeqollari, K. Spahiu, G. Vyshka, L. Cakerri. *Journal of Family Medicine and community health*. 2014. Vol. 1, № 4. P. 1–5.

256. Lipid profile in Diabetes Mellitus / D. S. Shankarprasad, S. Gundalli, B. Mahantesh et al. *Indian Journal of Pathology and Oncology*. 2015. Vol. 2, № 4. P. 290–294.

257. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: Where are we? *Diabetologia*. 2015. Vol. 58. P. 886–899.

258. Srinidhi R., Prajna K., Tirthal R. Lipid profile in Type 2 diabetes mellitus and in diabetic nephropathy. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. 2017. Vol. 4, № 4. P. 379–382.

259. Koampa P. H., Pandelaki K., Wongkar M. C. Relationship of body mass index with lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *E-CliniC*. 2016. Vol. 4, № 1.

260. Trovati M., Cavalot F. Optimization of hypolipidemic and antiplatelet treatment in the diabetic patients with renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004. Vol. 15. P. 12–20.

261. Shen G. X. Lipid disorders in diabetes mellitus and current management. *Current pharmaceutical analysis*. 2007. Vol. 3. P. 17–24.

262. A Study on Lipid Profile and Body Fat in Patients with Diabetes Mellitus / M. Arora, S. Koley, S. Gupta, J. S. Sandhu. *The Anthropologist. Kamla Raj Enterprises*. 2007. Vol. 9, № 4. P. 295–298.

263. Krauss R. M. Lipids and Lipoproteins in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, № 6. P. 1496–504.

264. Akpa M. R., Agomouh D. I., Alasia D. D. Lipid profile of healthy adult Nigerians in Port Harcourt, Nigeria. *Niger. J. Med.* 2006. Vol. 15, № 2. P. 137–140.

265. Overweight and Obesity, Lipid Profile and Atherogenic Indices among Civil Servants in Abakaliki, South Eastern Nigeria / E. Ugwuja, N. Ogbonna, A. Nwibo, Ia. Onimawo. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2013. Vol. 3, № 1. P. 13–18.

266. Body Mass Index, Blood Pressure and Lipid profile in type 2 diabetes- Review / C. R. Hinge, S. B. Ingle, B. D. Adgaonkar. *Int. J. Cur. Res. Rev.* 2018. Vol. 10, № 10. P. 1–9.

267. Silitonga H. A., Siahaan J. M., Anto E. J. Correlation between Obesity and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at the Endocrine and Metabolic Polyclinic in General Hospital Pirngadi Medan. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. Vol. 7, № 8. P. 1309–1313.

268. The role of pgc-1alpha in the development of insulin resistance in skeletal muscle – revisited / B. Lukaszuk, K. Kurek, A. Miklosz et al. *A Cell Physiol. Biochem.* 2015. Vol. 37. P. 2288–2296.

269. Shemesh E., Zafirir B. Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis In Patients With Type 2 Diabetes: Links And Risks. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 2041–2052.

270. Sirchak E. S., Opalenyk S. M. Violation of lipid profile in patients with chronic pancreatitis. *Clinical and experimental medicine*. 2017. Vol. 1. P. 59–63.

271. Khrystych T. M. Blood lipids in chronic pancreatitis combined with coronary heart disease: limitations of correction. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 3, № 53. P. 56–63.

272. Relationship between Dyslipidemia and Glycemic Status in Type-2 Diabetes Mellitus / M. N. Chhatriwala, M. P. Patel, D. S. B. Patel, H. N. Shah. *National Journal of Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 8, № 4. P. 01–04.

273. Антонишин І. В., Марущак М. І., Денефіль О. В. Стан пероксидного окиснення ліпідів при експериментальному дієтіндукованому аліментарному ожирінні. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 3. С. 61–65.

274. American Diabetes A. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, № 1. P. 103–123.

275. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study / C. Langenberg, S. J. Sharp, P. W. Franks et al. *Plos Medicine*. 2014. Vol. 11, № 5. P. e1001647.

276. Causal Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Analysis / J. Liu, L. Rutten-Jacobs, M. Liu et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49, № 6. P. 1325–1331.

277. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2014 / R. J. F. Loos, J. M. Hagberg, L. Pérusse et al. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2015. Vol. 47, № 6. P. 1105–1112.

278. Karaderi T., Drong A. W., Lindgren C. M. Insights into the Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes from Genome-Wide Association Studies of Obesity-Related Traits. *Curr. Diab. Rep.* 2015. Vol. 15, № 10. P. 83.

279. Copps K. D., White M. F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55, № 10. P. 2565–2582.

280. PDGF-induced vascular smooth muscle cell proliferation is associated with dysregulation of insulin receptor substrates / Y. Zhao, S. K. Biswas,

P. H. McNulty et al. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 2011. Vol. 300, № 6. P. 1375–1385.

281. The doublestranded RNA-dependent protein kinase differentially regulates insulin receptor substrates 1 and 2 in HepG2 cells / X. Yang, A. Nath, M. J. Opperman, C. Chan. *Mol. Biol. Cell.* 2010. Vol. 21. P. 3449–3458.

282. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile / T. O. Kilpelainen, M. C. Zillikens, A. Stancakova et al. *Nat. Genet.* 2011. Vol. 43, № 8. P. 753–760.

283. Шалімова А. С. Асоціації поліморфізму гена *irs-1* з порушеннями ліпідного спектра крові при гіпертонічній хворобі і супутньому цукровому діабеті 2-го типу. *Семейная медицина.* 2015. № 3. С. 102–104.

284. The expression of CCN2, IQSEC, RSPO1, DNAJC15, RIPK2, IL13RA2, IRS1, and IRS2 genes in blood of obese boys with insulin resistance / D. O. Minchenko. V. V. Davydov, O. A. Budreiko et al. *Фізіол. журн.* 2015. Т. 61, № 1. P. 10–18.

285. Polygenic Type 2 Diabetes Prediction at the Limit of Common Variant Detection / J. L. Vassy, M. F. Hivert, B. Porneala et al. *Diabetes.* 2014. Vol. 63. P. 2172–2182.

286. Insulin receptor substrate 1 gene variation modifies insulin resistance response to weight-loss diets in a 2 year randomized trial: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial / Q. Qi, G. A. Bray, S. R. Smith et al. *Circulation.* 2011. Vol. 124, № 5. P. 563–571.

287. Samuel V. T. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism / V. T. Samuel, K. F. Petersen, G. L. Shulman. *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2267–2277.

288. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)–associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle / C. Yu, Y. Chen, G. W. Cline et al. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 50230–50236.

289. Frangioudakis G., Ye J. M., Cooney G. J. Both saturated and n-6 polyunsaturated fat diets reduce phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and protein kinase B in muscle during the initial stages of in vivo insulin stimulation. *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. P. 5596–5603.

290. TP53 genetic polymorphisms, interactions with lifestyle factors and lung cancer risk: a case control study in a Chinese population / Y. Li, S. C. Chang, R. Niu et al. *BMC Cancer*. 2013. Vol. 13. P. 607.

291. Association of TP53 [Arg72Pro] Gene Polymorphism and Breast Cancer Risk in Iraqi female patients / M. Al-janabi, A.H.A. Algenabi, S. M. Alkhafaji, I. Alsabri. *IJSER*. 2015. Vol. 6, № 12. P. 1128–1138.

292. The P72R Polymorphism of p53 Predisposes to Obesity and Metabolic Dysfunction / C. P. Kung, J. I. Leu, S. Basu et al. *Cell Rep*. 2016. Vol. 14, № 10. P. 2413–2425.

293. The p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism is associated with the degree of insulin resistance in type 2 diabetic subjects: a cross-sectional study / A. R. Bonfigli, C. Sirolla, R. Testa et al. *Acta Diabetol*. 2013. Vol. 50. № 3. P. 429–436.

294. Vousden K. H., Ryan K. M. p53 and metabolism. *Nat. Rev. Cancer*. 2009. Vol. 9. P. 691–700.

295. Moulder DE, Hatoum D, Tay E, Lin Y, McGowan EM. The Roles of p53 in Mitochondrial Dynamics and Cancer Metabolism: The Pendulum between Survival and Death in Breast Cancer? *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10. № 6. P. 189.

296. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance / T. Minamino, M. Orimo, I. Shimizu et al. *Nat. Med*. 2009. Vol. 15, № 9. P. 1082–1087.

297. Studies of the association of Arg72Pro of tumor suppressor protein p53 with type 2 diabetes in a combined analysis of 55, 521 Europeans / K. S. Burgdorf, N. Grarup, J. M. Justesen et al. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, № 1. P. 15813.

298. Association between polymorphisms in RAPGEF1, TP53, NRF1 and type 2 diabetes in Chinese Han population / L. Qu, B. He, Y. Pan et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 91. P. 171–176.

299. Type 2 diabetes and congenital hyperinsulinism cause DNA double-strand breaks and p53 activity in β cells / S. Tornovsky-Babeay, D. Dadon, O. Ziv et al. *Cell Metab.* 2014. Vol. 19, № 1. P. 109–121.

300. miR-30c and miR-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy / S. K. Raut, G. B. Singh, B. Rastogi et al. *Mol. Cell Biochem.* 2016. Vol. 417, № 1–2. P. 191–203.

301. Expression of p53 and caspase-8 in lens epithelial cells of diabetic cataract / S. A. Lim, C. K. Joo, M. S. Kim, S. K. Chung. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2014. Vol. 40, № 7. P. 1102–1108.

302. The association of the TP53 polymorphisms Pro72Arg and C(–594)CC with diabetic polyneuropathy in Russian Muscovites with type 1 diabetes mellitus / E. V. Spitsina, N. Y. Yakunina, D. A. Chudakova et al. *Mol. Biol.* 2007. Vol. 41, № 6. P. 901–905.

303. Low p53 positivity in verrucous skin lesion in diabetic neuropathy occurring on the dorsum of the foot / A. Ashida, Y. Kiniwa, A. Kobayashi et al. *Int. J. Dermatol.* 2013. Vol. 52, № 3. P. 378–380.

304. Genotypes of p53 codon 72 correlate with age at onset of type 1 diabetes in a sex-specific manner / M. L. Bitti, P. Saccucci, F. Capasso et al. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 24, № 7-8. P. 437–439.

305. Association of the Arg72Pro polymorphism in p53 with progression of diabetic nephropathy in T2DM subjects / K. Kuricova, L. Pacal, V. Dvorakova, K. Kankova. *J. Nephrol. Ther.* 2014. Vol. 4. P. 153.

306. Wu C., Wang Q. p53/microRNAs signaling in the pathological mechanism of Diabetic Kidney Disease. *Inflamm. Cell Signal.* 2016. Vol. 3, № 1. P. 1132.

307. Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction / M. Orimo, T. Minamino, H. Miyauchi, K. Tateno et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 889–894.

308. Atorvastatin prevents ischemic limb loss in type 2 diabetes: role of p53 / Y. Morimoto, Y. K. Bando, T. Shigeta et al. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. Vol. 18, № 3. P. 200–208.

309. Overexpression of SIRT1 promotes high glucose-attenuated corneal epithelial wound healing via p53 regulation of the IGFBP3/IGF-1R/AKT pathway / Y. Wang, X. Zhao, D. Shi et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. Vol. 54, № 5. P. 3806–3814.

310. Yu J. Genetics in Diabetes Mellitus – Contribution to the Classification and Management. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 17. P. 211–218.

311. Smith R. J. Genetic markers in diabetes mellitus: the need and promise for specific drug therapies in defined subtypes of diabetes patients. *Therapy.* 2010. Vol. 7, № 4. P. 309–312.

312. Canecki-Varžić S., Prpić-Križevac I., Mihaljević S. Association between interleukin-10 gene (-1082g/a) polymorphism and type 2 diabetes, diabetes-related traits, and microvascular complications in the Croatian population. *Acta Clin. Croat.* 2018. Vol. 57, № 1. P. 71–81.

313. Kung C. P., Basu S., Murphy M. E. A link between TP53 polymorphisms and metabolism. *Mol. Cell Oncol.* 2016. Vol. 3, № 4. P. 1173769b.

314. Is p53 involved in tissue-specific insulin resistance formation / J. Strycharz, J. Drzewoski, J. Szemraj, A. Sliwinska. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 1–23.

315. Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes / K. J. Gaulton, C. J. Willer, Y. Li et al. *Diabetes.* 2008. Vol. 57, № 3. P. 136–44.

316. Absence of p53-dependent apoptosis combined with nonhomologous end-joining deficiency leads to a severe diabetic phenotype in mice / O. Tavana, N. Puebla-Osorio, M. Sang, C. Zhu. *Diabetes*. 2010. Vol. 59. P. 135–142.

317. Kahn S. E., Hull R. L., Utzschneider K. M. Mechanism's linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006. Vol. 444, № 7121. P. 840–846.

318. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index / E. K. Speliotes, C. J. Willer, S. I. Berndt et al. *Nature Genetics*. 2010. Vol. 42. P. 937–948.

319. Is there a role of p53 codon 72 polymorphism in the susceptibility to type 2 diabetes in overweight subjects? A study in patients with cardiovascular diseases / F. Gloria-Bottini, M. Banci, P. Saccucci et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 91, № 3. P. 64–67.

320. Codon 72 polymorphism (rs1042522) of TP53 is associated with changes in diastolic blood pressure over time / E. Reiling, V. Lyssenko, J. M. A. Boer et al. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 20. P. 696–700.

321. Genetic Polymorphism in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus / Yu. A. Sorokina, L.V. Lovtsova, A. L. Urakov, O. V. Zanozina. *Modern Tech. in Med.* 2019. Vol. 11, № 2. P. 57–61.

322. Laila O., Murtaza I. Current Trends in Diabetes. Research. *Journal of Diabetes and Health. Photon.* 2016. Vol. 109. P.307–334.

323. Goldstein I., Rotter V. Regulation of lipid metabolism by p53—fighting two villains with one sword. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 23, № 11. P. 567–575.

324. p53 Activation in adipocytes of obese mice / N. Yahagi, H. Shimano, T. Matsuzaka et al. *Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 25395–25400.

325. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase / P. Jiang, W. Du, X. Wang et al. *Nat. Cell Biol.* 2011. Vol. 13. P. 310–316.

326. ROS-mediated p53 induction of Lpin1 regulates fatty acid oxidation in response to nutritional stress / W. Assaily, D. A. Rubinger, K. Wheaton et al. *Mol. Cell*. 2011. Vol. 44. P. 491–501.

327. Sanchez-Macedo N., Feng J., Faubert B. Depletion of the novel p53-target gene carnitine palmitoyltransferase 1C delays tumor growth in the neurofibromatosis type I tumor model. *Cell Death Differ.* 2013. Vol. 20. P.659–668.

328. Liu Y., He Y., Jin A. Ribosomal protein-Mdm2-p53 pathway coordinates nutrient stress with lipid metabolism by regulating MCD and promoting fatty acid oxidation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 111. P. 2414–2422.

329. A new role of p53 in regulating lipid metabolism / X. Wang, X. Zhao, X. Gao et al. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2013. Vol. 5. P. 147–150.

330. Regulation of LKB1 expression by sex hormones in adipocytes / K. J. McInnes, K. A. Brown, N. I. Hunger, E. R. Simpson. *International Journal of Obesity*. 2012. Vol. 36, № 7. P. 982–985.

331. Murtaza I., Laila O. P53 Transcription factor and diabetes: is there any link. *Journal of Advances in Biology*. 2016. Vol. 9, № 2. P. 1825–1833.

332. Cheung E. C., Vousden K. H. The role of p53 in glucose metabolism. *Current Opinion in Cell Biology*. 2010. Vol. 22, № 2. P. 186–191.

333. Regulation of glucose metabolism by p53: Emerging new roles for the tumor suppressor / E. Madan, R. Gogna, M. Bhatt et al. *Oncotarget*. 2011. Vol. 2. P. 948–957.

334. Tumor suppressor p53 and metabolism / J. Liu, C. Zhang, W. Hu, Z. Feng. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2019. Vol. 11, № 4. P. 284–292.

335. Schwartzberg-Bar-Yoseph F., Armoni M., Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res*. 2004. Vol. 64. P. 2627–2633.

336. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- κ B pathway and inhibits cell transformation / K. Kawauchi, K. Araki, K. Tobiume, T. Nobuyuki. *Nat. Cell Biol.* 2008. Vol. 10. P. 611–618.
337. Tumor suppressor p53 negatively regulates glycolysis stimulated by hypoxia through its target RRAD / C. Zhang, J. Liu, R. Wu et al. *Oncotarget.* 2014. Vol. 5. P. 5535–5546.
338. Hexokinase 2-mediated Warburg effect is required for PTEN- and p53-deficiency-driven prostate cancer growth / L. Wang, H. Xiong, F. Wu et al. *Cell Rep.* 2014. Vol. 8. P. 1461–1474.
339. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span / H. Kondoh, M. E. Leonart, J. Gil et al. *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. P. 177–185.
340. Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect / C. Zhang, M. Lin, R. Wu et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. P. 16259–16264.
341. Glioma tumor grade correlates with parkin depletion in mutant p53-linked tumors and results from loss of function of p53 transcriptional activity / J. Viotti, E. Duplan, C. Caillava et al. *Oncogene.* 2014. Vol. 33. P. 1764–1775.
342. Parkin targets HIF-1 α for ubiquitination and degradation to inhibit breast tumor progression / J. Liu, C. Zhang, Y. Zhao et al. *James Chen Nat. Commun.* 2017. Vol. 8. P. 1823.
343. Parkinson's disease-associated protein Parkin: an unusual player in cancer / J. Liu, C. Zhang, W. Hu, Z. Feng. *Cancer Commun.* 2018. Vol. 38. P. 40.
344. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis / K. Bensaad, A. Tsuruta, M. A. Selak et al. *Cell.* 2006. Vol. 126. P. 107–120.
345. p53 coordinates DNA repair with nucleotide synthesis by suppressing PFKFB3 expression and promoting the pentose phosphate pathway / D. A. Franklin, Y. He, P. L. Leslie, A. P. Tikunov et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 38067.

346. Regulation of monocarboxylate transporter MCT1 expression by p53 mediates inward and outward lactate fluxes in tumors / R. Boidot, F. Végran, A. Meulle et al. *Cancer Res.* 2012. Vol. 72. P. 939–948.

347. Absence of Sterol Regulatory Element-binding Protein-1 (SREBP-1) Ameliorates Fatty Livers but Not Obesity or Insulin Resistance in Lepob/Lepob Mice / N. Yahagi, H. Shimano, A. H. Hasty et al. *N. J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 19353–19357.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Does comorbid obesity or chronic pancreatitis influence the choice and effectiveness of glucose-lowering therapy in type 2 diabetic patients? / M. Marushchak, U. Nevko, I. Krynytska, Y. Danylevych, S. Danchak, L. Mazur. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021. Vol. 56, №. 1. P. 24–32.
2. Исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронического панкреатита / У. П. Гевко, О. М. Копаница, Г. В. Лукьянцева, И. Я. Криницкая, М. И. Марущак. *Azerbaijan Medical Journal*. 2020. № 4. P. 21–29.
3. Diagnostic value of a complete blood count in type 2 diabetes mellitus and comorbidities / U. Nevko, K. Kozak, I. Krynytska, M. Marushchak. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, №. 4. P. 601–607.
4. Гевко У. П., Марущак М. І. Генетика цукрового діабету 2 типу та його поєднання з ожирінням і хронічним панкреатитом. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 4. С. 103–113.
5. Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність / У. П. Гевко, І. Г. Дікова, Х. Я. Максів, С. В. Дзига, О. В. Бакалець, Н. Б. Бегош. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 4. С. 132–136.
6. Особливості вуглеводного обміну в пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу: зв'язок із поліморфізмом гена *irs1* / У. П. Гевко, М. І. Марущак, Р. О. Бобик, А. М. Шумеляк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1 (7). С. 37–45.
7. Nevko 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. 28–34.

8. The Use of Routine Laboratory Tests Indices as Reliable Markers for Comorbidities Associated with Type 2 Diabetes Mellitus / U. Hevko, I. Krynytska, H. Habor, M. Marushchak. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2021. Vol. 116S. ID. 154522.

9. Гевко У. П., Габор Г. Г., Марущак М. І. Показники загального аналізу крові у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конференції, 29–30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 24–25.

10. Гевко У. П., Ліснянська Н. В., Копаниця О. М. Асоціація між поліморфізмом гена TP53 і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, поєданого з ожирінням та хронічним панкреатитом. *Priority directions of science and technology development* : abstracts of the 7th International scientific and practical conference, March 20-21, 2021. Kyiv, 2021. P. 138–144.

11. Гевко У. П., Максів Х. Я., Марущак М. І. Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту. *YOUNG SCIENCE 2.0* : зб. матеріалів наук.-практ. конф., 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 24–25.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дослідження:

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29–30 жовтня 2020 р.) (*усна доповідь і публікація*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, 20 листопада 2020 р.) (*публікація*);
- 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (Каліфорнія, 2-5 грудня 2020 р.) (*усна доповідь і публікація*);
- VII міжнародна науково-практична конференція з міжнародною участю «Priority directions of science and technology development» (Київ, 20–21 березня 2021 р.) (*публікація*).

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Української медичної стоматологічної академії
професор

Дворник В.М.

« 02 » _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Діагностичне значення загального аналізу крові при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів.** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Гевко Уляна Петрівна
3. **Джерело інформації:** Diagnostic value of a complete blood count in type 2 diabetes mellitus and comorbidities / Uliana Hevko, Kateryna Kozak, Inna Krynytska, Mariya Marushchak // Archives of the Balkan Medical Union. 2020 № 55(4). P 11-17
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра патофізіології Української медичної стоматологічної академії.
5. **Форма впровадження.** у навчальний процес у матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Гевко У.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо дисфункціональної та неконтрольованої лейкоцитарної реакції при поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням.
7. **Термін впровадження:** січень лютий 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 5 від 2 березня 2021 року

Відповідальний за впровадження.

Завідувач кафедри патофізіології
Української медичної стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор

В.О Костенко

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор медичних наук,
професор Е.П. Вакалюк

„15” 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
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Гевко Уляна Петрівна
3. **Джерело інформації**: Исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронического панкреатита / У П. Гевко, О. М. Копаница, Г В Лукьянцева и др. // Azerbaijan Medical Journal. 2020 №4. С. 21-29
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 Гевко У.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо зв'язку між активністю аминотрансфераз та показниками лейкограми при поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом.
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

ДОДАТОК В.3



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент І.В. Геруш

„20” квітня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Патогенетичні особливості 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, Гевко Уляна Петрівна
3. **Джерело інформації:** Исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с коморбидным течением сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронического панкреатита У П. Гевко, О. М. Копаница, Г. В. Лукьянцева и др. Azerbaijan Medical Journal. 2020. №4. С. 21-29
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 Гевко У.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо зв'язку між активністю аминотрансфераз та показниками лейкограми при поєднаному перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом.
7. **Термін впровадження:** січень – березень 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 15 від «20» 04 2021 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ю.С. Роговий

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай

„ 08 квітня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

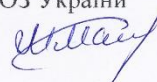
матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження** Генетичні й метаболічні особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ІПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Гевко Уляна Петрівна
3. **Джерела інформації:** 1. 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
2. Гевко У П., Ліснянська Н. В., Копаниця О М. Асоціація між поліморфізмом гена TP53 і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, поєднаного з ожирінням та хронічним панкреатитом. Priority directions of science and technology development abstracts of the 7th International scientific and practical conference, March 20-21, 2021 Kyiv, 2021 P 138–144.
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 матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Гевко У.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо зв'язку між поліморфізмом генів та підвищеною сприйнятливостю до коморбідного перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом.
7. **Термін впровадження** січень – березень 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. Марушак

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
професор А.П. Шульгай

„ 08 „ квітня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Діагностична цінність загального аналізу крові при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів.** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Гевко Уляна Петрівна
3. **Джерело інформації:** 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
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії 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 Гевко У.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо лабораторних критеріїв коморбідного перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом.
7. **Термін впровадження** січень – березень 2021 р.
8. **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.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай

А.Г. Шульгай 2021 року


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

- Назва пропозиції для впровадження** Роль генетичних факторів у патогенезі коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу
- Заклад, де проведена розробка, адреса, ППІ авторів.** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Гевко Уляна Петрівна
- Джерело інформації:** Nevko 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.
- Базова установа, де впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
- Форма впровадження:** у навчальний процес у матеріали лекцій і практичні заняття.
- Результати впровадження** Використання результатів роботи Гевко У.П. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо зв'язку між поліморфізмом генів та підвищеною сприйнятливістю до коморбідного перебігу ЦД2 з надмірною масою тіла/ожирінням та хронічним панкреатитом.
- Термін впровадження** січень – березень 2021 р.
- Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 3 від «30» березня 2021 р.

Відповідальний за впровадження

Завдувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор



О.В. Денефіль