

DOMO

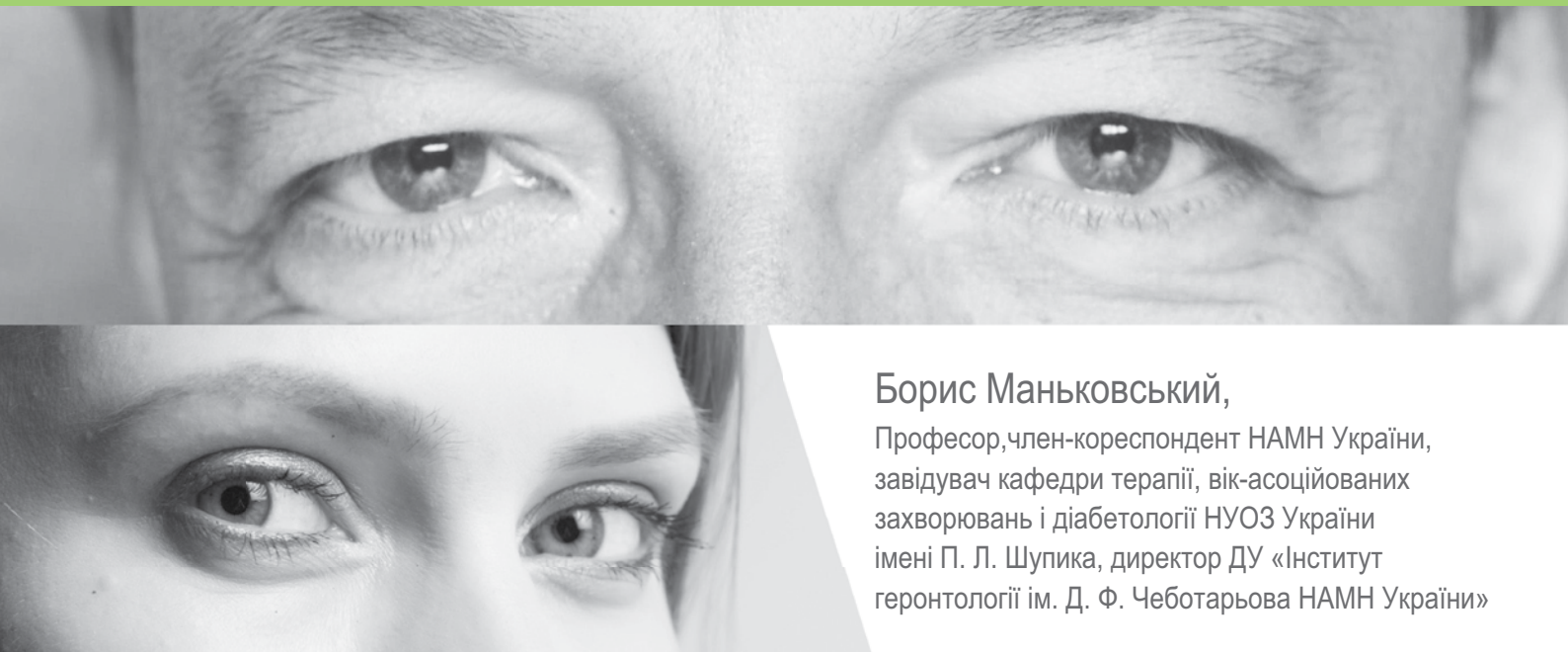
ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№3 (XV) 2026

ISSN 2304-6090 (Print)
ISSN 2415-7252 (Online)



НАВЧАЙТЕСЬ У КРАЩИХ



Борис Маньковський,
Професор, член-кореспондент НАМН України,
завідувач кафедри терапії, вік-асоційованих
захворювань і діабетології НУОЗ України
імені П. Л. Шупика, директор ДУ «Інститут
геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

ТРАДИЦІЯ БУТИ ПЕРШИМИ



КЛУБ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ
НОВАЦІЙ



<https://diabetes-ukraine.org.ua/>



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 3 (XV) 2026

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

8 Лактацидоз у хворих на цукровий діабет: діагностика та лікування

Маньковський Б. М., Галушко О. А., Гуменюк М. І.

Lactic acidosis in diabetic patients: diagnosis and treatment
Mankovsky BM, Halushko OA, Gumenyuk MI

ЕКСПЕРТНА ДУМКА

18 Місце метформіну у стратегії подолання синдрому полікістозних яєчників асоційованого з інсулінорезистентністю Резолюція ради експертів

Експертна рада: Маньковський Б. М., Громова О. Л., Юзвенко Т. Ю., Саєнко Я. А., Спринчук Н. А., Скрипник Н. В., Пашиковська Н. В., Урбанович А. М., Пасечко Н. В., Власенко М. В., Соколова Л. К.

The place of metformin in the strategy for overcoming polycystic ovary syndrome associated with insulin resistance
Resolution of the expert council

Expert council: Mankovsky BM, Gromova OL, Yuzvenko TYu, Saenko Ya A, Sprynchuk NA, Skrypnik NV, Pashkovska NV, Urbanovich AM, Pasechko NV, Vlasenko MV, Sokolova LK

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

24 Cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension (Literature review and original data) Дунаєва І. П., Кравчук Н. О., Місюра К. В., Тиха І. А., Дорошенко О. М., Яковенко О. Л.

Кардіометаболічні детермінанти підвищених концентрацій NT-proBNP у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією (огляд літератури та власні дані)
Дунаєва І. П., Кравчук Н. О., Місюра К. В., Тиха І. А., Дорошенко О. М., Яковенко О. Л.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б. М.

Редакційна колегія
Власенко М. В. (Україна)
Галушко О. А. (Україна)
Груп Пер-Хендрік (Фінляндія)
Дразнін Борис (США)
Костицька І. О. (Україна)
Кравчук Н. О. (Україна)
Нагібін В. С. (Україна)
Паньків В. І. (Україна)
Саєнко Я. А. (Україна)
Урбанович А. М. (Україна)
Чуприняк Лешек (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ
01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 32 а
e-mail: doms.vira@gmail.com

ЗАСНОВНИК
ВГО «Українська діабетологічна асоціація»
Національний університет охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВН№25095-15033ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
14.06.2026 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№ НП-0000009 від 15 червня 2026 р.

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовник. Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами. Знаком ■ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Електронну версію журналу представлено на сайті
www.diabetes-ukraine.org.ua, а також на сайті
Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського
в розділі «Наукова періодика України»



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 3 (XV) 2026

Зміст

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

- 36** MODY-діабет: як не помилитись в діагнозі?
Ільків Є. І., Саєнко Я. А., Озерянська О. Є., Маньковський Б. М.
MODY Diabetes: How to Avoid a Misdiagnosis? (Clinical Case)
Ilkiv YI, Saenko YaA, Ozeryanska OE, Mankovsky BM

ПОСТАТІ ТА ПОДІЇ

- 44** Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної діабетології»
Scientific and practical conference "Current issues of modern diabetology"

МИСТЕЦЬКИЙ СТАН ДУШІ

- 46** 10 шедеврів мистецтва, які заспокоять нашу тривогу
10 masterpieces of art that will calm our anxiety

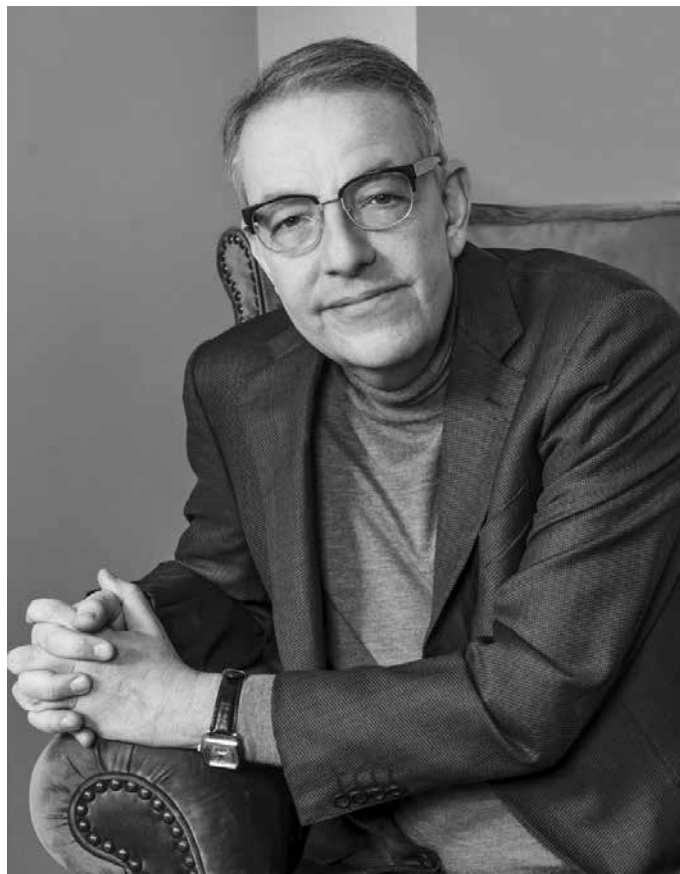


Обкладинка третього номера журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром присвячена початку літа. Редакція щиро бажає своїм читачам сонячних днів, гарного настрою та натхнення протягом усього літнього сезону.



УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

VIRA
PRODIGECT



Шановні колеги!

Добігає кінця перша половина 2026 року, який розпочався дуже важкими випробуваннями для всієї країни і, звісно, для всіх медичних працівників, незалежно від спеціалізації та знаходження. Однак, незважаючи на всю трагічність обставин, ми продовжуємо працювати, навчатися і, що найголовніше, лікувати наших пацієнтів.

Ми дуже вдячні всім колегам, які взяли активну участь у щорічній конференції Української діабетологічної асоціації, як безпосередньо у Львові, так і онлайн. Як завжди, Ваша зацікавленість та підтримка для нас дуже приємні та важливі.

В новому номері нашого журналу пропонуємо Вашій увазі цікаві оригінальні дослідження наших вчених і розбір клінічного випадка. Як завжди, намагаємося не обмежуватися тільки науковою та клінічною складовими журналу та пропонуємо Вашій увазі публікацію щодо впливу творів мистецтва на наше сприйняття світу та подій навколо нас.

Дозвольте побажати Вам, дорогі колеги, більш спокійних та приємних літніх місяців, відпочинку, спілкування із рідними та друзями і сподіваюсь на зустрічі восени.

Борис Маньковський

З незмінною повагою,
Ваш,
Борис Маньковський



**ІНСТИТУТ GERONTOLOGII
імені Д. Ф. Чеботарьова**

МИ ПРОПОНУЄМО РІЗНІ ПРОГРАМИ ОБСТЕЖЕННЯ:

КАРДІО-ЕНДОКРИННИЙ СКРИНІНГ

Оцінка стану серцево-судинної системи, щитоподібної залози, рівня глюкози та інших ключових показників, які впливають на енергетичний баланс, обмін речовин і тривалість життя

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «СЕРЦЕ ТА ОБМІН»

НЕЙРОСКРИНІНГ

Перевірка функціонального стану нервової системи, пам'яті, когнітивних функцій та ризиків розвитку нейродегенеративних процесів

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «НЕРВОВИЙ РИТМ»

ОЦІНКА ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Обстеження кісткової щільності, суглобів, м'язової маси й рухливості — для збереження активності, незалежності й якості життя у будь-якому віці

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «ОПОРА ЖИТТЯ»

ГЕРІАТРИЧНИЙ СКРИНІНГ

Спеціальна програма для людей старшого віку, яка включає оцінку фізичного, когнітивного, емоційного та соціального станів — для підтримки самостійності та благополуччя

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «СИЛА РОКІВ»

ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ

Індивідуальний підхід до оцінки справжнього функціонального віку організму з урахуванням факторів старіння, стилю життя та генетичних ризиків

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «БІОЛОГІЧНИЙ ВІК»

ДІАБЕТИЧНА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ: СКРИНІНГ

Одноденна програма, яка включає консультацію лікаря, спеціальні тести, лабораторні аналізи, сучасні інструментальні методи дослідження для виявлення наявності ураження нервової системи у пацієнтів з цукровим діабетом.

ДІАГНОСТИКА ЗА 1 ДЕНЬ «ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ»

Телефон для запису: +38 075 3750733

WWW.IG.ORG.UA

УДК: 616.379-008.64:612.015.32

Лактатацидоз у хворих на цукровий діабет: діагностика та лікування

Маньковський Б. М., Галушко О. А., Гуменюк М. І.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-01>

Резюме

Лактатацидоз — це неспецифічний синдром, що розвивається за ряду тяжких захворювань, коли створюються передумови для підвищеного утворення та накопичення в крові та периферичних тканинах молочної кислоти. Він може виникнути внаслідок підвищеної продукції або зниженого виведення лактату, а також у разі поєднання обох згаданих причин.

Метою цього огляду є висвітлення актуальних знань про епідеміологію, патофізіологію, клінічну картину та рекомендації щодо діагностики та лікування лактатацидозу у хворих на цукровий діабет (ЦД).

Матеріал і методи Для досягнення поставленої мети був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей за допомогою баз даних PubMed, Web of Science і Scopus за ключовими термінами «лактатацидоз» та «хворі на цукровий діабет». Він включав рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи та окремі книжкові видання й охопив англomовні й україномовні публікації за останні 25 років (з січня 2001 по лютий 2026 рр.).

Результати Лактатацидоз поділяють на типи в залежності від наявності або відсутності гіпоксії. Існують різні механізми, які можуть спричиняти гіперлактатемію, що призводить до класифікації лактатацидозу на типи А, В або D. У пацієнтів з ЦД можливий розвиток лактатацидозу внаслідок застосування метформіну — метформін-асоційований лактатацидоз. У лікуванні пацієнтів з лактатним ацидозом першочерговим кроком є відновлення тканинної перфузії після порушень гемодинаміки. У разі неефективності етіотропної терапії першочергового значення набувають заходи по усуненню ацидозу. Паралельно проводиться корекція інших метаболічних розладів, усунення гіпотензії, корекція порушень мікроциркуляції, анемії, гіпоксії.

Висновки Лактатацидоз є тяжким неспецифічним ускладненням перебігу ЦД. Провокувати розвиток лактатацидозу можуть серцева, легенева, ниркова недостатність, захворювання печінки з порушенням її функції, шок, крововтрата, отруєння, хронічний алкоголізм тощо. У лікуванні пацієнтів з лактатацидозом виявлення та усунення його причин має бути проведено якомога швидше. Для профілактики метформін-асоційованого лактатацидозу у критично хворих пацієнтів з ЦД 2-го типу варто для компенсації рівня глікемії використовувати інсулін, а не метформін.

Ключові слова: цукровий діабет, молочна кислота, лактатацидоз, діагностика, лікування.

*Життя — це боротьба, але не з гріхом
та владою грошей... а з іонами водню.
Г. Л. Менкен (1880–1956)*

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найпоширеніших хвороб. За даними ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації (IDF) у 2025 році в світі проживало 589 мільйонів дорослих (20–79 років) людей з діабетом — кожен десятий мешканець планети. Прогнозується, що

до 2050 року це число зросте до 853 мільйонів. В Україні у 2024 році налічувалося 2 млн 276 тисяч хворих на діабет, а поширеність ЦД у дорослих (20–79 років) становила 6,0 % [1].

Глибокі та різнобічні порушення метаболічних процесів, що властиві ЦД, можуть

за певних умов призводити до надтяжких ускладнень, що являють безпосередню загрозу життю хворого та вимагають невідкладної допомоги [2]. До числа таких невідкладних станів належать діабетичний кетоацидоз, гіперосмолярний гіперглікемічний стан, гіпоглікемічний синдром та лактацидоз [3].

Двом останнім ускладненням з цього списку приділяється не виправдано мало уваги в підготовці лікарів загального профілю та спеціалістів з інтенсивної терапії. Такий підхід пояснюється розхожим уявленням про те, що одне (гіпоглікемія) діагностується просто, а лікується ще простіше, а інше (лактацидоз) зустрічається вкрай рідко. Нижче ми спробуємо показати, що такий підхід не може розглядатися як раціональний, а лактацидоз (стан, якому присвячена ця стаття) потребує своєчасної, точної та адекватної терапії.

Метою цього огляду є висвітлення актуальних знань про епідеміологію, патофізіологію, клінічну картину та рекомендації щодо діагностики та лікування лактацидозу у хворих на цукровий діабет.

Матеріал і методи

Для досягнення поставленої мети був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей за допомогою баз даних PubMed, Web of Science і Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами «лактацидоз» та «хворі на цукровий діабет». Він включав

рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи та окремі книжкові видання й охопив англomовні й україномовні публікації за останні 25 років (з січня 2001 р. по лютий 2026 р.). У результаті пошуку було виявлено 32 дослідження, що відповідали критеріям включення та лягли в основу цього огляду.

Результати

Молочна кислота — α -оксипропіонова основна оксикарбонова кислота з хімічною формулою $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-COOH}$ — була відкрита шведським хіміком Карлом Шеєле у 1780 році [4]. З того часу вона відома як важливий проміжний продукт нормального метаболізму. Лактат — це аніон молочної кислоти. Існують два енантіомери: L- та D-лактат. У більшості випадків лактатний ацидоз розвивається в результаті накопичення L-лактату [5].

Реакція, що є невід'ємною частиною утворення або споживання лактату, виглядає так: піруват + НАДН + H^+ $\leftrightarrow$ лактат + НАД⁺, де: НАД — НікотинамідАденінДинуклеотид (Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD), який існує в двох формах: окисненій (НАД⁺, NAD_{ox}) та відновленій (НАДН, NAD_{red}).

Піруват утворюється переважно шляхом анаеробного гліколізу (шлях Ембдена-Мейєргофа). Окисно-відновне перетворення пірувату та лактату відбувається в цитозолі та каталізується лактатдегідрогеназою (ЛДГ), тетрамером з п'ятьма ізоформами [6].

Щодня в організмі людини синтезується приблизно 20 ммоль лактату на кілограм маси тіла, головним чином тканинами з високим рівнем гліколізу, такими як скелетні м'язи [7]. Лактат реконвертується в піруват і споживається в мітохондріях печінки, нирок та інших тканин, що багаті на ЛДГ. Біохімічні шляхи включають цикл Корі, який генерує глюкозу, але споживає АТФ у печінці та нирках (глюконеогенез), а також цикл трикарбонових кислот та окисне фосфорилування в печінці, нирках, м'язах, серці, мозку та інших тканинах, які генерують АТФ, коли піруват окислюється до вуглекислого газу та води. Зазвичай утворення та споживання лактату є еквівалентними, що призводить до стабільної концентрації лактату в крові [8]. Якщо вироблення лак-

Маньковський Б. М., д. мед. н., професор,
член-кореспондент Національної академії
медичних наук України

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України», Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Галушко О. А., д. мед. н., професор

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України», Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>
Для кореспонденції:
вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114
o.halushko@ukr.net

Гуменюк М. І., д. мед. н., професор

Національний науковий центр фтизіатрії,
пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського
НАМН України, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-4365-6224>

тату перевищує його споживання, виникає гіперлактатемія. Це також означає додавання кількості протонів, еквівалентної кількості надлишкових іонів лактату, незалежно від переважаючого кислотно-лужного стану [9].

Вперше пов'язали розвиток метаболічного ацидозу з накопиченням молочної кислоти американські дослідники David P. Barr, Harold E. Himwich та Robert P. Green у 1923 році. За результатами дослідження фізіології м'язових вправ вони встановили наявність метаболічного ацидозу після інтенсивних фізичних занять і пов'язали його появу з накопиченням в крові молочної кислоти [10]. Вони назвали цей стан «молочнокислим ацидозом», або «лактатацидозом» (lactic acid acidosis).

Лактатацидоз (синоніми: молочно-кислий ацидоз, гіперлактатацидемічна кома, молочнокисла кома, гіперлактатацидемія) – метаболічний ацидоз із великою аніонною різницею (≥ 10 ммоль/л) та рівнем молочної кислоти в крові >4 ммоль/л (за деякими визначеннями >2 ммоль/л) [11].

Лактатацидоз може розвинути не тільки при ЦД. Це неспецифічний синдром, що розвивається за ряду тяжких захворювань, коли створюються передумови для підвищеного утворення та накопичення в крові та периферичних тканинах молочної кислоти. Патологічне підвищення концентрації лактату в крові може виникнути внаслідок підвищеної продукції або зниженого виведення, а також у разі поєднання обох згаданих причин [12].

Тяжкий лактатацидоз визначається як метаболічний ацидоз (рН крові $<7,2$) з вели-

ким аніонним проміжком (аніонна різниця >12 ммоль/л) та збільшенням концентрації лактату в крові понад 5,0 ммоль/л (норма 0,5–1,5 ммоль/л).

Лактатацидемічна кома асоціюється з найбільшою частотою летальних наслідків серед усіх невідкладних діабетичних станів — смертність може перевищувати 80 % [13]. Лактатацидемічна кома може розвиватися у разі виникнення ряду станів, за яких відзначаються прояви аноксії та шоку і, таким чином, створюються передумови для підвищеного утворення та накопичення в крові та тканинах молочної кислоти. Серед таких станів варто відзначити інфаркт міокарда, захворювання нирок, лейкемію, отруєння чадним газом тощо. Провокувати розвиток лактатацидозу можуть серцева, легенева, ниркова недостатність, захворювання печінки з порушенням її функції, шок, крововтрата, хронічний алкоголізм тощо. Лактатацидоз може розвинути при отруєннях саліцилатами, метиловим спиртом, після парентерального введення фруктози.

Патогенез лактатацидозу

В процесі анаеробного гліколізу утворюється лактат й іони водню, які в нормальних аеробних умовах використовуються печінкою, нирками та серцем і в подальшому окислюються повністю до діоксиду вуглецю і води, або вступають на шлях глюконеогенезу.

Лактатацидоз поділяють на типи в залежності від причин та наявності або відсутності гіпоксії (табл. 1).

Таблиця 1. Причини лактатацидозу (за Zanza C, et al., 2022 з доповненнями [14])

Тип А (анаеробно-гіпоксичний)	Тип В (аеробний)	Тип D
Шок: • Кардіогенний • Гіповолемічний • Геморагічний • Обструктивний • Інфекційно-токсичний Серцева недостатність Лейкоз Асфіксія Отруєння оксидом вуглецю Сепсис Синдром тривалого здавлення / роздавлювання	Системні захворювання (тип В1): • Цукровий діабет • Злоякісні новоутворення • Хвороби печінки • Алкоголізм Ліки/токсини (тип В2): • Бігуаніди • Спирти (етанол, метанол) • Етиленгліколь • Саліцилати • Ціаніди Вроджені вади метаболізму (тип В3): • Дефіцит фруктозо-1,6-дифосфатази • Дефіцит піруватдегідрогенази	• Надмірний синтез D-лактату певними видами бактерій у травному тракті; • Надмірне накопичення D-лактату в кишечнику у дітей із синдромом короткої кишки

Існують різні механізми, які можуть спричиняти гіперлактатемію, що призводить до класифікації лактатацидозу на типи А, В або D [14].

Тип А лактатацидозу (анаеробно-гіпоксичний) розвивається у випадках глибокої тканинної гіпоксії, що виникає при таких станах, як: інфаркт міокарда, шок або тяжкий сепсис. У таких ситуаціях внаслідок активізації анаеробного метаболізму виробляється надлишок лактату.

У здорових людей співвідношення молочної та пірвіноградної кислот у сироватці крові складає приблизно 10:1. У разі виникнення гіпоксії активується анаеробний гліколіз, утворюється надлишок молочної кислоти. До того ж за нестачі інсуліну зменшується активність піруватдегідрогенази, внаслідок чого піруват не трансформується в ацетил-КоА, а перетворюється в лактат. Крім того, гіпоксія гальмує ресинтез лактату в глікоген у печінці. Таким чином, співвідношення лактат/піруват зсувається в бік лактату і формується надлишок лактату [12]. При цьому можливості організму для виведення і знешкодження лактату можуть також бути зменшені.

Лактатацидоз типу А може бути зумовлений кількома факторами, включаючи септичний шок (у цьому випадку підвищена концентрація лактату одночасно зумовлена підвищеним виробленням та порушенням кліренсу [15]), кардіогенний шок, гіповолевмічний шок та обструктивний шок.

Тканинна гіпоксія не властива діабету, але люди з діабетом (особливо з ЦД 2-го типу) мають підвищений ризик гіпоксичних серцево-судинних ускладнень.

Тип В лактатацидозу (аеробний) поділяється на декілька підвидів.

Лактатацидоз **типу В1** (наслідок певних захворювань) пов'язаний з розвитком системних захворювань (у тому числі з ЦД). Він виникає також внаслідок таких захворювань, як сепсис, печінкова недостатність, феохромоцитома, злоякісні новоутворення та дефіцит тіаміну [16].

Лактатацидоз **типу В2** пов'язаний з дією токсинів або ліків. Лактоацидоз типу В2 викликається токсинами або препаратами

ми, такими як адреналін, інгаляційний оксид азоту, тербуталін, етиленгліколь, метанол, етанол, пропофол, лінезолід, ізоніазид, нітропрусид, ацетамінофен та аспірин [16]. Його можуть викликати бігуаніди та нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази [15].

Раніше відзначалися випадки лактатацидозу типу В2 у хворих, які отримували терапію фенформіном або, в меншій мірі, буформіном. На фоні прийому фенформіну часто розвивалася блокада утилізації лактату печінкою та м'язами, що вело до розвитку гіперлактатацидемії та тяжкого метаболічного ацидозу [17].

Крім того, до розвитку лактатацидозу у хворих, що приймають бігуаніди, може привести виражена гіпоксія тканин, пов'язана з серцевою недостатністю, ураженням печінки, хронічними запальними процесами легень тощо.

Через можливість розвитку лактатацидозу (переважно типу В2) фенформін був знятий з ринку лікарських препаратів. У разі застосування сучасного препарату з групи бігуанідів — метформіну — лактатацидоз спостерігається значно рідше (більш докладна інформація про метформін-асоційований лактатацидоз надана нижче).

Лактатацидоз **типу В3** розвивається як один з проявів вроджених порушень метаболізму. Зокрема, за вродженого дефіциту піруватдегідрогенази або її каталізаторів. Цей тип лактатацидозу можуть викладати також дефіцит глюкозо-6-фосфатази, дефіцит фруктозо-1,6-дифосфатази та дефекти окисного фосфорилування в мітохондріях [9]. Активність піруватдегідрогенази знижується у разі дефіциту гідроксиетилтіаміну, природнім джерелом якого є тіамін (вітамін В₁). Нестача тіаміну виникає у алкоголіків з порушеним режимом харчування; за швидкого введення глюкози у таких пацієнтів може відбуватися швидке накопичення пірувату і лактату, що призводить до тяжкого лактатацидозу, нерідко з летальним наслідком [18].

Лактатацидоз типу D є результатом надмірного вироблення D-лактату певними видами бактерій у шлунково-кишковому

тракті [19] та при синдромі короткої кишки у дітей [20]. Надмірний бактеріальний ріст тонкої кишки характеризується аномальною проліферацією бактерій у тонкій кишці, що призводить до шлунково-кишкових симптомів та дефіциту поживних речовин. Синдром короткої кишки, що виникає внаслідок обширної хірургічної резекції тонкої кишки, схильний до надмірного бактеріального росту у дітей через анатомічні порушення, порушення моторики, залежність від парентерального харчування та імунну дисрегуляцію. Клінічні прояви цих станів включають здуття живота, діарею, мальабсорбцію та затримку розвитку, а тяжкі випадки призводять до таких ускладнень, як D-лактацидоз [21].

Слід мати на увазі, що в 10-30% хворих з діабетичною або гіперосмолярною комами є елементи лактацидозу [11]. У хворих на ЦД можливий розвиток лактацидозу внаслідок застосування метформіну – метформін-асоційований лактацидоз.

Метформін-асоційований лактацидоз

Одним із препаратів першої лінії лікування ЦД 2-го типу є пероральний бігуанідний препарат метформін. Застосування метформіну постійно зростає, враховуючи його високу ефективність, низьку вартість, відсутність ризику гіпоглікемії, помірну втрату ваги та потенційне зниження серйозних несприятливих серцево-судинних подій та смертності [22]. Проте у деяких пацієнтів під час критичного захворювання може спостерігатися накопичення метформіну та тяжка токсичність у вигляді метформін-асоційованого лактатного ацидозу (MALA). Частота виникнення MALA коливається від 4,6 до 39 випадків на 100 000 пацієнто-років [23].

Сам по собі метформін зазвичай не призводить до розвитку MALA, що підтверджується безпечним його застосуванням у більшості пацієнтів, окрім випадків гострого проковтування великої кількості метформіну [24] або накопичення метформіну при тяжкій нирковій недостатності [25].

Метформін-асоційований лактацидоз може бути трьох типів:

1) типу А, коли ацидоз є результатом супутнього ускладненого тяжкого захворю-

вання з гіпоксією та без накопичення метформіну;

2) типу В, коли спостерігається кумуляція метформіну без супутніх гіпоксичних факторів;

3) змішаним, коли спостерігається поєднання обох патогенетичних механізмів.

Слід зазначити, що окрім метформіну, окисне фосфорилювання може бути порушене також через брак кисню внаслідок гіпоксемічної дихальної недостатності та недостатності кровообігу, мітохондріальної дисфункції, спричиненої сепсисом, або печінкової недостатності з будь-якої вірусної, токсичної чи іншої причини. У більшості випадків MALA зумовлена комбінацією метформіну та однієї з інших причин, які можуть бути наявними у критично хворих пацієнтів [26].

Оскільки метформін виводиться нирками шляхом фільтрації та активної канальцевої секреції [23], захворювання нирок з нирковою недостатністю є основним фактором ризику накопичення та токсичності метформіну. Інші фактори ризику розвитку MALA представлені в табл.2.

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку лактацидозу, пов'язаного з метформіном (за See KC, 2024)

Фактор ризику	Механізм
Ниркова недостатність (будь-якої причини)	Знижене виведення метформіну нирками
Циметидин	Знижене виведення метформіну нирками
Рибоцикліб	Знижене виведення метформіну нирками
Надмірне вживання алкоголю	Окислення етанолу споживає НАД, який необхідний для метаболізму лактату

Тому основним протипоказанням до застосування метформіну є ниркова недостатність. Зокрема, Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує уникати використання метформіну у випадках, коли розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить <30 мл/хв/1,73 м² [27].

Через накопичення лактату у разі гіпоксії метформін також протипоказаний у разі неконтрольованої серцевої недостатності.

Клініка лактатацидозу та лактатацидемічної коми

Лактатацидоз розвивається швидко, протягом кількох годин. Передвісники, як правило, відсутні або вони не характерні. Хворі скаржаться на біль у м'язах, біль за грудниною, диспепсичні явища, прискорення дихання, апатію, сонливість чи, навпаки, безсоння. Часто на фоні важкого загального стану цих пацієнтів, обумовленого наявною у них супутньою патологією, вказані симптоми залишаються непоміченими.

Слідом за цими «малими» ознаками швидко наростають прояви серцево-судинної недостатності, обумовленої тяжким ацидозом, на фоні якого відбуваються зміни скоротливої здатності міокарду. Стан хворих прогресивно погіршується. Розвиваються брадикардія та брадіаритмія (рідше — тахікардія), гіпотензія, колапс.

Гіперлактатацидемічна кома зустрічається переважно в осіб похилого віку, що страждають на тяжкі захворювання серця, легень, печінки, нирок. Виникають ознаки гіпоксії мозку, яка веде до порушення свідомості. У багатьох хворих спостерігається поліморфна неврологічна симптоматика від арефлексії до спастичних парезів та гіперкінезів [17].

Гіпотензія, гіпотермія, порушення серцевого ритму та дихальна недостатність можуть також виникати і у хворих із метформін-асоційованим лактатацидозом [13].

У зв'язку з тим, що лактатацидоз розвивається швидко — протягом кількох годин — зовнішні ознаки дегідратації (сухість шкіри, слизових оболонок, язика) можуть бути не виражені, вони не так характерні, як у разі ДКА. Не зважаючи на відсутність запаху ацетону в повітрі, що видихається (кетонемії, зазвичай, немає), у хворого з молочнокислим ацидозом спостерігається дихання Куссмауля. По мірі наростання ацидозу може з'являтися біль у животі, посилюється нудота та блювання. Як наслідок гіпотензії часто розвивається олігурія, а в тяжких випадках і анурія. На фоні такої тяжкої та різнобарвної клінічної картини виникає та прогресує ДВЗ-синдром. Часто зустрічаються внутрішньосудинні тромбози з геморагічними не-

крозами пальців рук та ніг. Рівень глікемії може значно варіювати, а у деяких пацієнтів відзначається гіпоглікемія.

Діагностика

Оскільки симптоми лактатацидозу неспецифічні, діагноз лактатацидозу повинен бути запідозреним у хворого на ЦД з гіпотензією або в стані шоку у випадку, коли вираженість ацидозу не відповідає ступеню кетозу.

Діагноз лактатацидозу ґрунтується на клінічній картині тяжкого метаболічного ацидозу без кетозу та вираженої гіперглікемії при концентрації лактату >5 ммоль/л та $\text{pH} < 7,25$. Рівень глікемії нерізно підвищений або нормальний. Виражена гіперглікемія спостерігається лише у хворих з лактатацидозом, який ускладнює перебіг діабетичної або гіперосмолярної коми [11]. При цьому співвідношення лактат/піруват різко зсувається в бік лактату. При дослідженні сечі виявляють глюкозурію за відсутності ацетону.

Діагноз є вірогідним, коли рівень молочної кислоти в крові досягає $2,2\text{--}5$ ммоль/л і вище у поєднанні з pH артеріальної крові $< 7,35$ [11].

Гіперлактатацидемічну кому слід диференціювати з іншими формами метаболічного ацидозу, що можуть бути наслідком гіперхлоремії, отруєння оцтовою кислотою, саліцилатами, метанолом, етиленгліколем. У діагностиці допомагають анамнез, опитування рідних, вирішальне значення має визначення підвищеного рівня молочної кислоти в крові.

Лікування

У лікуванні пацієнтів з лактатним ацидозом надзвичайним і першочерговим кроком є відновлення тканинної перфузії після порушення гемодинаміки. За потреби призначають вазопресори та інотропні засоби [9].

Виявлення та лікування причини лактатного ацидозу має бути розглянуте якомога швидше: призначення антибіотиків при сепсисі, лікування серцево-судинних захворювань при аритміях, коронарне втручання при гострому інфаркті міокарда, хірургічне втручання при травмі або токсичному мегаколоні, діаліз при необхідності видалення

токсинів або ліків або призупинення прийому певних препаратів [14].

Однак, етіотропна терапія часто не призводить до швидкої корекції серйозних зрушень рН. У багатьох пацієнтів необхідно вживати додаткових заходів для запобігання гемодинамічним та проаритмогенним наслідкам ацидемії. Першочергове значення в терапії лактатацидозу мають заходи по усуненню ацидозу [5, 31]. Тому лужна терапія проводиться в лікарнях усього світу.

Проте слід пам'ятати, що корекція ацидозу бікарбонатом натрію пов'язана з високим ризиком ускладнень:

- зниження коронарного тиску нижче критичних значень;
- підвищення внутрішньочерепного тиску;
- зниження вмісту кисню в мозку;
- зниження внутрішньоклітинного рН в мозку;
- проникнення вуглекислоти у спинномозкову рідину з розвитком лікворного ацидозу;
- зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо та зменшення віддачі кисню тканинам;
- гіпернатріємія, збільшення цитоплазматичного вмісту натрію в міокарді;
- гіпокаліємія, гіпофосфатемія та інше [28, 29].

Крім того, при передозуванні бікарбонату натрію може розвинути метаболічний алкалоз, який значно небезпечніший за ацидоз через відсутність ефективних методів його компенсації.

Нині рекомендації щодо використання бікарбонату натрію при ацидозі обмежені необхідністю парціальної корекції метаболічного ацидозу тяжкого ступеню, коли рН крові менше 7,2. Якщо немає можливості визначити показники кислотно-лужного балансу, за наявності гіперпное можливе використання бікарбонату натрію в дозі 1 ммоль/кг маси тіла одноразово [3]. Проте, на думку Wardi G. et al. (2023) емпіричне застосування бікарбонату натрію у пацієнтів з нетоксикологічними причинами метаболічного ацидозу не є виправданим і, ймовірно, не покращує результати, орієнтовані на пацієнта, за винятком окремих випадків [30].

Останнім часом також не призначають розчин питної соди ні перорально, ні ректально, що доволі широко практикувалося раніше.

Інші методи лікування

Паралельно проводиться корекція виявлених метаболічних розладів, усунення гіпотензії, корекція порушень мікроциркуляції, анемії, гіпоксії [13].

Інсулінотерапія не є основним методом лікування лактатацидозу. Її проводять дуже малими дозами інсуліну короткої дії (1–2 ОД/год) внутрішньовенно крапельно в поєднанні з інфузією 5 % глюкози у зв'язку з невисокими рівнями глікемії. Корекцію дози проводять за загальними правилами лікування хворих в коматозних станах з щогодинним визначенням рівня глікемії. Вважається, що інсулінотерапія сприяє зменшенню продукції лактату та відновленню кислотно-лужного стану [11]. У разі тяжких випадків лактатацидозу показаний перитонеальний діаліз або гемодіаліз.

Лікування МАЛА включає негайне припинення прийому метформіну, підтримуючу терапію, лікування інших супутніх причин лактатного ацидозу, таких як сепсис, та лікування будь-якого супутнього діабетичного кетоацидозу [26]. Тяжкий МАЛА вимагає екстракорпорального видалення метформіну за допомогою періодичного гемодіалізу або безперервної ниркової замісної терапії.

Профілактика

Лактат утворюється та використовується клітинами організму безперервно, навіть у повністю аеробних умовах, у великих кількостях, і хоча виражена гіперлактатемія завжди є тривожним сигналом у наших пацієнтів, не всі ці стани є небезпечними для життя, і навпаки — не всі критично хворі пацієнти мають гіперлактатемію [30]. Тому для профілактики гіперлактатемії та лактатацидозу хворим на ЦД варто дотримуватися правил здорового способу життя. Заохочення збалансованого харчування, регулярні фізичні вправи та поміrne споживання алкоголю можуть допомогти запобігти лактатному ацидозу. Дієта, багата на вуглеводи, допоможе уникнути надмірного метаболізму жирів та вироблення молочної кислоти.

Оскільки критично хворі пацієнти часто мають фактори ризику, такі як гіпоксемія,

серцева недостатність та порушення функції нирок, які в поєднанні з метформіном підвищують ризик розвитку МАЛА, доцільно спочатку припинити прийом метформіну для цих пацієнтів, навіть за відсутності лактатного ацидозу. Контролю рівня глюкози у критично хворих пацієнтів з діабетом варто досягати за допомогою інсуліну, а не метформіну, орієнтуючись на рівень глікемії в 7,8–10 ммоль/л для більшості пацієнтів [31, 32].

Висновки

Лактатацидоз є тяжким неспецифічним ускладненням цукрового діабету та інших тяжких захворювань і станів. Провокувати розвиток лактатацидозу можуть серцева, легенева, ниркова недостатність, захворювання печінки з порушенням її функції, шок, крововтрата, отруєння, хронічний алкоголізм тощо.

Література/References

1. Міжнародна діабетична федерація (IDF Diabetes Atlas, 2025). Доступ: <https://diabetesatlas.org>
2. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024 Aug;67(8):1455-1479. doi: 10.1007/s00125-024-06183-8
3. Mankovsky B.M., Halushko O.A., Gumenyuk M.I. Nevidkladni stany v osib pokhyloho viku: diahnozyka ta likuvannya [Emergency conditions in the elderly: diagnostics and treatment]. Kyiv, 2025. – 256 p. In Ukrainian.
4. Kalendar znamennykh dat i podiy v anesteziologii ta medytsyni nevidkladnykh staniv [Calendar of significant dates and events in anesthesiology and emergency medicine] / Ed. O.A. Halushko. Kyiv, 2022. – 248 p. In Ukrainian.
5. Matyukhin I, Patschan S, Ritter O, Patschan D. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):523-531. doi: 10.1159/000507813
6. Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):3685-92. doi: 10.1172/JCI69741
7. van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Aug;199(4):499-508. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x
8. Kruse O, Grunnet N, Barford C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 Dec 28;19:74. doi: 10.1186/1757-7241-19-74
9. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2309-19. doi: 10.1056/NEJMr1309483
10. Barr D.P., Himwich H.E., Green R.P. Studies in the physiology of muscular exercise. I. Changes in acid-base equilibrium following short periods of vigorous muscular exercise. *Journal of Biological Chemistry*, Volume 55, Issue 3, 1923: 495-523, [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)85668-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85668-X)
11. Tronko M.D., Bolshova O.V., Tkach S.M. Mala entsyklopediya endokrynoloha [Small encyclopedia of an endocrinologist]. Kyiv: Medicine, 2022. – 424 p. In Ukrainian
12. Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):75-88. doi: 10.1016/j.kint.2019.08.023
13. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004; 80. – P. 253-261.
14. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, et al. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Nov 30;15(12):1496. doi: 10.3390/ph15121496
15. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R22. doi: 10.1186/cc3987
16. Eraky AM, Yerramalla Y, Khan A, Mokhtar Y, Wright A, Alsabbagh W, et al. Complexities, Benefits, Risks, and Clinical Implications of Sodium Bicarbonate Administration in Critically Ill Patients: A State-of-the-Art Review. *J Clin Med*. 2024 Dec 21;13(24):7822. doi: 10.3390/jcm13247822
17. Rybicki Z. Adult Intensive Care in Clinical Practice [Intensywna terapia dorosłych w praktyce klinicznej] – 4th ed, Warsaw: Makmed, 2022. – 1088 pp.
18. Filimonov V.I., Marakushin D.I. Klinichna fiziologiya [Clinical physiology]. K.: Medicine, 2022. – 776 p. In Ukrainian
19. Pohanka M. D-Lactic Acid as a Metabolite: Toxicology, Diagnosis, and Detection. *Biomed Res Int*. 2020 Jun 17;2020:3419034. doi: 10.1155/2020/3419034
20. Ruiz RG, Morelli A, Grieco R, Cardile S, Capriati T, Trovato CM, et al. Pre-, Pro-, Post- and Synbiotics in Pediatric Short Bowel Syndrome: A Narrative Review of Current Evidence. *Children (Basel)*. 2026 Feb 28;13(3):349. doi: 10.3390/children13030349
21. DeGonza H, Pham TA, Elmaoued R, Alkhouri R, Castillo RO, Dharmaraj R. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children with Short Bowel Syndrome. *Children (Basel)*. 2025 Nov 16;12(11):1550. doi: 10.3390/children12111550
22. Roumie CL, Chipman J, Min JY, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA Jr, et al. Association of Treatment With Metformin vs Sulfonyleurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. *JAMA*. 2019 Sep 24;322(12):1167-1177. doi: 10.1001/jama.2019.13206
23. Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2291-5. doi: 10.2337/dc14-0464
24. Manouchehri A, Rashidian H, Zakariaei Z. Severe metabolic acidosis due to massive metformin overdose in

- a man: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2023 May 30;2023(5):omad049. doi: 10.1093/omcr/omad049
25. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Feb;52(2):129-35. doi: 10.3109/15563650.2013.860985
 26. See KC. Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. *World J Diabetes*. 2024 Jun 15;15(6):1178-1186. doi: 10.4239/wjd.v15.i6.1178
 27. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S183-S215. doi: 10.2337/dc26-S009
 28. Gorovenko N.G., Gumenyuk M.I., Derkach M.M. Vykorystannya infuziynykh preparativ, shcho mistyat' laktat, dlya korektsiyi metabolichnoho atsydozu [The use of infusion preparations containing lactate for the correction of metabolic acidosis]. *Ukrainian Journal of Chemotherapy*, 2008, No. 1-2: 29-33. In Ukrainian
 29. Halushko O.A. Hipofosfatemiya u patsiyentiv viddilen' intensyynoyi terapiyi: ohlyad literatury i vlasnyy dosvid [Hypophosphatemia in patients in intensive care units: literature review and personal experience] / Collection of scientific works of employees of the P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2014. – issue..23, book..2. – pp.602-613. In Ukrainian
 30. See KC. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review. *World J Diabetes*. 2021 Oct 15;12(10):1719-1730. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1719
 31. Wardi G, Holgren S, Gupta A, Sobel J, Birch A, Pearce A, et al. A Review of Bicarbonate Use in Common Clinical Scenarios. *J Emerg Med*. 2023 Aug;65(2):e71-e80. doi: 10.1016/j.jemermed.2023.04.012
 32. Müller J, Radej J, Horak J, Karvunidis T, Valesova L, Kriz M, Matejovic M. Lactate: The Fallacy of Oversimplification. *Biomedicines*. 2023 Dec 1;11(12):3192. doi: 10.3390/biomedicines11123192

UDC: 616.379-008.64:612.015.32

Lactic acidosis in diabetic patients: diagnosis and treatment

Mankovsky BM, Halushko OA, Gumenyuk MI

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-01>

Mankovsky BM

DF Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Halushko OA

DF Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>

Gumenyuk MI

FG Yanovsky National Scientific Center for Phthisiology, Pulmonology and Allergology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>

Abstract

Lactic acidosis is a nonspecific syndrome that develops in a number of severe diseases, when prerequisites are created for increased formation and accumulation of lactic acid in the blood and peripheral tissues. It can occur due to increased production or decreased excretion of lactate, as well as in the case of a combination of both reasons. The aim of this review is to highlight current knowledge about the epidemiology, pathophysiology, clinical picture and recommendations for the diagnosis and treatment of lactic acidosis in patients with diabetes mellitus (DM).

Material and methods To achieve the goal, a search and analysis of full-text articles was conducted using the PubMed, Web of Science and Scopus databases using the key terms “lactic acidosis” and “diabetic patients”. It included randomized controlled trials, meta-analyses and individual book editions and covered English- and Ukrainian-language publications over the past 25 years (from January 2001 to February 2026).

Results Lactic acidosis is divided into types depending on the presence or absence of hypoxia. There are various mechanisms that can cause hyperlactatemia, which leads to the classification of lactic acidosis into types A, B or D. In diabetic patients, lactic acidosis may develop due to the use of metformin - metformin-associated lactic acidosis. In the treatment of patients with lactic acidosis, the first step is to restore tissue perfusion after hemodynamic disturbances. In the case of ineffective etiotropic therapy, measures to eliminate acidosis become of primary importance. In parallel, other metabolic disorders are corrected, hypotension is eliminated, microcirculation disorders, anemia, hypoxia are corrected.

Conclusion Lactic acidosis is a severe nonspecific complication of DM. The development of lactic acidosis can be provoked by heart, lung, kidney failure, liver disease with impaired function, shock, blood loss, poisoning, chronic alcoholism, etc. In the treatment of patients with lactic acidosis, the identification and elimination of its causes should be carried out as soon as possible. For the prevention of metformin-associated lactic acidosis in critically ill patients with DM type 2, insulin, not metformin, should be used to compensate for the level of glycemia.

Keywords: diabetes mellitus, lactic acid, lactic acidosis, diagnostics, treatment

Стаття надійшла в редакцію: 28.05.2026/Received: 28.05.2026

Після доопрацювання: 10.06.2026/Revised: 10.06.2026

Прийнято до друку: 15.06.2026/Accepted: 15.06.2026

Місце метформіну у стратегії подолання синдрому полікістозних яєчників асоційованого з інсулінорезистентністю

Резолюція ради експертів

Експертна рада: Маньковський Б. М., Громова О. Л., Юзвенко Т. Ю., Саєнко Я. А., Спринчук Н. А., Скрипник Н. В., Пашковська Н. В., Урбанович А. М., Пасечко Н. В., Власенко М. В., Соколова Л. К.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-02>

Синдром полікістозних яєчників* (СПКЯ) залишається одним із найскладніших викликів сучасної репродуктології. СПКЯ є провідною причиною ановуляції в більш ніж 90 % жінок з порушенням оваріо-менструального циклу та безпліддям. Однак дана патологія є не лише гінекологічною проблемою, а й часто супроводжується ожирінням, порушенням вуглеводно-ліпідного обміну, психологічними викликами та значним погіршенням загальної якості життя. За даними сучасної літератури, наявність СПКЯ у довгостроковій перспективі збільшує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, синдрому обструктивного апное сну, серцево-судинних подій та онкологічної патології ендометрію. Враховуючи системний характер і хронічний перебіг, менеджмент СПКЯ вимагає складного мультидисциплінарного підходу, що потребує залучення цілої команди фахівців, включаючи ендокринологів. Попри наявність міжнародних протоколів, практикуючі лікарі часто стикаються з питаннями: кому саме призначати терапію, як довго вона має тривати та яке місце в ній посідають корек-

ція інсулінорезистентності та метформін. Саме з метою систематизації підходів до комплексної терапії СПКЯ та його метаболічних ускладнень було проведено засідання ради експертів під головуванням член-кореспондента НАМН України, професора Маньковського Б.М.

Головним завданням заходу було вироблення узгодженої експертної думки та формування чітких рекомендацій для ведення пацієнток із СПКЯ та супутніми метаболічними порушеннями із застосуванням метформіну.

Під час роботи експертної групи фахівцями проведено глибокий аналіз складних механізмів розвитку СПКЯ та його метаболічних наслідків. Основну увагу приділили інсулінорезистентності як ключовій ланці патогенезу, що запускає каскад гормонального дисбалансу і, в результаті, може призводити до розвитку репродуктивних порушень та підвищувати ризики розвитку цукрового діабету 2-го типу. Останні дослідження свідчать, що не всі жінки з гіперандрогенемією є інсулінорезистентни-

Маньковський Б. М., д. мед. н., проф.,
член-кореспондент НАМН України
ДУ «Інститут геронтології
імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Громова О. Л., д. мед. н., проф.
Кафедра акушерства, гінекології
та неонатології післядипломної освіти,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<http://orcid.org/0000-0003-3963-3940>

Юзвенко Т. Ю., д. мед. н., проф.
Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
м. Київ, Україна
<http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Саєнко Я. А., д. мед. н.
Відділ вивчення вік-асоційованих
кардіометаболічних захворювань,
ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України», м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

ми, але інсулінорезистентність є важливим патофізіологічним чинником при СПКЯ. Майже 50–80 % жінок із СПКЯ мають інсулінорезистентність, незалежно від індексу маси тіла (ІМТ). Тому чітке формулювання критеріїв відбору пацієнок з СПКЯ для терапії метформіном є надзвичайно важливим у розробці персоналізованих діагностично-лікувальних алгоритмів ведення даної категорії жінок.

На засіданні експертами ради було розглянуто роль метформіну в стратегії комплексної терапії СПКЯ. Ключовими векторами обговорення були:

1. Міжнародна доказова база: місце метформіну в міжнародних рекомендаціях (ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology).
2. Репродуктивне здоров'я — місце метформіну в схемах відновлення овуляторної функції яєчників — від монотерапії до комбінацій з кломіфеном чи летрозолом; роль препарату в прегравідарній підготовці, включно з допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ) та під час вагітності.
3. Особливості застосування метформіну у підлітків.
4. Менеджмент метаболічних показників — ефективність метформіну в поєднанні з модифікацією способу життя.
5. Фармакологічний потенціал — механізм дії метформіну, його вплив на відновлення

овуляції, вплив на інсулінорезистентність та стабілізацію вуглеводного обміну.

6. Скринінг на порушення вуглеводного обміну у пацієнок із СПКЯ.
7. Безпека та моніторинг — проаналізовані схеми дозування, визначення мінімальних строків лікування та алгоритмів моніторингу рівнів глюкози, HbA1c та вітаміну B12 при тривалій терапії. Визначення тактики при шлунково-кишковій непереносимості препарату.

Протягом тривалої жвавої дискусії провідні фахівці з акушерства і гінекології, дорослої та дитячої ендокринології обговорили доказову базу доцільності призначення інсулінсенситайзерів при СПКЯ. Зокрема, прозвучало:

1. Корекція метаболічних порушень, у тому числі інсулінрезистентності, відіграє ключову роль у менеджменті СПКЯ і повинна включати не лише призначення метформіну, а й модифікацію способу життя.
2. Метформін доцільно призначати дорослим пацієнтам із СПКЯ як монотерапію, так і у складі комплексного лікування ановуляції та порушень менструального циклу у пацієнок з ІМТ ≥ 25 кг/м², які раніше не отримували відповідного лікування, а також при нечутливості до кломіфену цитрату. Метформін сприяє покращенню глікемічного та ліпідного профілю, зниженню інсулінорезистентності.

Спринчук Н. А., д. мед. н., проф.

Відділення дитячої ендокринної патології,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-6729-6323>

Скрипник Н. В., д. мед. н., проф.

Івано-Франківський національний
медичний університет
<https://orcid.org/0000-0003-1294-7042>

Пашковська Н. В., д. мед. н., проф.

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.46389/rjd-2025-1873>

Урбанович А. М., д. мед. н., проф.

Завідувачка кафедри ендокринології,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Пасечко Н. В., д. мед. н., проф.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
м. Тернопіль, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Власенко М. В., д. мед. н., проф.

Кафедра сімейної медицини
і амбулаторно-поліклінічної допомоги,
Національний університет охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>

Соколова Л. К., д. мед. н.

Відділ клінічної діабетології,
НДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

3. Застосування метформіну в режимі монотерапії з метою лікування гірсутизму та інших дерматологічних проявів СПКЯ у дорослих пацієнток визнано недоцільним, оскільки препаратами першої лінії залишаються комбіновані оральні контрацептиви (КОК) та антиандрогени. Водночас метформін доцільно розглядати як засіб патогенетичної корекції гіперандрогенії у жінок із супутнім центральним ожирінням та верифікованою інсулінорезистентністю. У цій клінічній групі препарат демонструє вищу терапевтичну ефективність порівняно з інозитолом.
4. Застосування метформіну під час вагітності допускається суворо в індивідуальному порядку з метою зниження ризику передчасних пологів та корекції патологічної прибавки маси тіла. Згідно з актуальними клінічними даними, терапія метформіном не демонструє статистично значущого впливу на превенцію гестаційного цукрового діабету, пізніх репродуктивних втрат, гестаційної гіпертензії, преєклампсії, а також макросомії плода (маса тіла > 4000 г).
5. Терапія метформіном (у режимі монотерапії або в комбінації з КОК) може бути розглянута для корекції гіперандрогенного гірсутизму та/або порушень менструального циклу в підлітковому віці за умови верифікованого діагнозу СПКЯ або належності пацієнтки до групи високого ризику.

Метформін як монотерапію можна розглядати у підлітків із ризиком розвитку або з наявним СПКЯ для регуляції менструального циклу, визнаючи обмеженість доказів (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023- 4.3.2).

Роль метформіну в прегравідарній підготовці

Метформін може застосовуватися як монотерапія у жінок із СПКЯ та ановуляторним безпліддям без інших факторів безпліддя для покращення показників клінічної вагіт-

ності та народження живих дітей, водночас жінок слід інформувати, що існують більш ефективні препарати для індукції овуляції (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023- 5.4.1).

Комбінація кломіфен цитрату з метформіном може застосовуватися замість кломіфен цитрату як монотерапії у жінок із СПКЯ та ановуляторним безпліддям без інших факторів безпліддя для покращення овуляції та показників клінічної вагітності (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023- 5.4.3.1).

Додаткова терапія метформіном може застосовуватися до та/або під час стимуляції яєчників ФСГ у жінок із СПКЯ, які проходять лікування ЕКЗ/ІКСІ за довгим протоколом з агоністом ГнРГ, для зниження ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників та викидня (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023- 5.7.5.1).

Найкращою практикою при СПКЯ та ЕКЗ є використання протоколу з антагоністом ГнРГ, оскільки він дає можливість застосування тригера агоністом ГнРГ та стратегії «freeze all» для зниження ризику синдрому гіперстимуляції яєчників. Однак, якщо використовується довгий протокол з агоністом ГнРГ, тоді можна розглядати застосування метформіну.

При використанні метформіну слід враховувати:

- Починати прийом метформіну на початку лікування агоністом ГнРГ.
- Поступово титрувати дозу метформіну до рівня 1000–2500 мг на добу для мінімізації побічних ефектів.
- Припиняти терапію метформіном у момент тесту на вагітність або настання менструації, якщо немає інших показань для його застосування (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023-5.7.5.2).

6. Пріоритетними кандидатами для призначення препарату є особи з ожирінням (ІМТ

>30 кг/м²), порушенням толерантності до глюкози або іншими факторами ризику цукрового діабету. Фармакотерапію слід впроваджувати виключно як ад'ювантний метод до обов'язкової модифікації способу життя. Доведено, що застосування метформіну є ефективним інструментом корекції яєчникової гіперандрогенії та інсулінорезистентності у підлітків ще до формування морфологічних ознак полікістозних яєчників.

7. Застосування метформіну в монорежимі або у складі комплексної терапії СПКЯ на фоні ожиріння асоціюється з достовірним зниженням ІМТ. Слід підкреслити, що препарат не є специфічним засобом для зниження ваги; його клінічна доцільність при СПКЯ полягає у патогенетичній корекції інсулінорезистентності та подоланні «метаболічного плато». Метформін виступає допоміжним інструментом, що потенціює ефекти модифікації способу життя та сприяє довгостроковій стабілізації маси тіла.

8. З метою оптимізації терапевтичного ефекту та мінімізації гастроінтестинальних побічних реакцій пріоритетним є застосування лікарських форм метформіну з пролонгованим вивільненням. Рекомендована стратегія титрування передбачає стартову дозу 500 мг із наступною ескалацією кожні 10–14 днів. Гранична добова доза становить 2500 мг для дорослих та 2000 мг для підлітків при тривалості курсу 12 місяців. Моніторинг клініко-лабораторних показників проводиться з інтервалом у 6 місяців для дорослих пацієнток та кожні 3 місяці для підлітків. Комплекс динамічного спостереження має включати:

- Антропометрію: ІМТ, обвід талії (ОТ) та дериват ОТ/зріст як найбільш предиктивний маркер кардіометаболічного ризику.
- Гемодинамічний контроль: регулярне вимірювання артеріального тиску.
- Метаболічний профіль: індекс НОМА, оцінка глікемії натще, рівня HbA1c та показників ліпидограми.
- Вітамінний статус: щорічний скринінг на дефіцит вітаміну В12 показаний при тривалій терапії (>12 місяців) або за наявності

обтяжуючих факторів (мальабсорбція, специфічні діетарні режими).

9. Основними протипоказаннями до застосування метформіну є:

- Підвищена чутливість до метформіну
- Будь-який тип ацидозу (наприклад, лактацидоз, діабетичний кетоацидоз).
- Гострі стани, що можуть спричинити тканинну гіпоксію (наприклад, нестабільна серцева недостатність, дихальна недостатність, шок).
- Тяжка ниркова недостатність.
- Гострі стани, що можуть погіршувати функцію нирок (наприклад, зневоднення, тяжка інфекція, шок).
- Алкогольна інтоксикація або алкоголізм.

10. Побічні реакції (ПР) з боку ШКТ є поширеними на початку терапії і вважається, що вони зумовлені, зокрема, змінами кишкових гормонів та мікробіоти кишківника. Стратегія подолання шлунково-кишкових розладів включає:

- Починати з низької дози та поступово підвищувати її кожні 10–14 днів
- Приймати метформін негайного вивільнення під час їжі.
- Починати з вечірньої дози, оскільки ПР менш імовірні в нічний час
- Застосування метформіну з пролонгованим вивільненням

Тривале застосування метформіну може асоціюватися з дефіцитом вітаміну В12, який може бути більш виразним у жінок з іншими факторами ризику (наприклад, захворювання кишківника, веганська дієта, певні лікарські засоби). Таким жінкам слід призначати вітамін у вигляді дієтичних добавок.

Лактацидоз, пов'язаний із метформіном (3–10 випадків/100 000 пацієнтороків), переважно виникає в жінок з гострою або тяжкою втратою функції нирок. Необхідно дотримуватися правил корекції ПР, наприклад, під час гострих станів із зневодненням.

У фіналі зустрічі рада експертів дійшла консенсусу з таких ключових питань:

1. Діагностичні роттердамські критерії у редакції Міжнародної настанови (2003) можуть бути рекомендовані у повсякден-

ній клінічній практиці для встановлення діагнозу СПКЯ.

2. Діагноз СПКЯ встановлюється лікарем-гінекологом, а метформін призначається як ендокринологом, так і гінекологом.
 3. Препарати метформіну можуть бути ефективними у лікуванні яєчникової гіперандрогенії та інсулінорезистентності у підлітків ще до появи морфологічних ознак полікістозних яєчників.
 4. Відповідно до сучасних рекомендацій міжнародних ендокринологічних спільнот та Клінічної настанови МОЗ України «Цукровий діабет» (2024), прийом метформіну вагітним пацієнткам слід припинити після I триместру вагітності. Проте згідно з Міжнародною настановою з менеджменту СПКЯ (2023), призначення метформіну під час вагітності в індивідуальному порядку може бути розглянуто акушером-гінекологом як додаткова опція у жінок з високим ризиком передчасних пологів.
 5. Призначення метформіну сприяє зменшенню проявів інсулінорезистентності і, як наслідок, покращує перебіг СПКЯ.
- Досягнення консенсусу з ключових питань дозволило створити найбільш оптимальний, адаптований до українських реалій інструментарій задля покращення менеджменту пацієнток з СПКЯ на всіх рівнях медичної допомоги. Таким чином, було сформовано прикінцеві тези:
1. Необхідність підвищення обізнаності серед лікарів щодо діагностики та лікування СПКЯ є беззаперечною.

2. Метформін може відігравати ключову роль у лікуванні жінок із СПКЯ* шляхом корекції метаболічних порушень.
3. Враховуючи відсутність національних протоколів діагностики і лікування СПКЯ, слід дотримуватися міжнародних рекомендацій, зокрема рекомендацій ESHRE 2023 року.
4. Міждисциплінарний підхід є надзвичайно важливим у ефективному веденні пацієнток із СПКЯ і, в першу чергу, повинен включати раціональну взаємодію між гінекологом та ендокринологом.

Радою експертів рекомендовано:

1. Розширювати освітні ініціативи з діагностики та сучасних можливостей лікування жінок із СПКЯ.
2. Підтримувати міждисциплінарний діалог між спеціалістами ендокринологічного та гінекологічного профілю.
3. Впровадження сучасних міжнародних рекомендацій щодо діагностики та лікування жінок із СПКЯ різних вікових груп, що сприятиме підвищенню якості надання медичної допомоги даній категорії пацієнтів.
4. Акцентувати увагу на пріоритетності модифікації способу життя (раціональне харчування та дозована фізична активність) як фундаментального та обов'язкового етапу менеджменту СПКЯ.
5. Призначати пролонговану форму оригінального метформіну для лікування СПКЯ згідно з інструкцією.

Примітка: * — Teede H, Khomami M, Morman R et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. The Lancet, 2026; 407, 2329-2339 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00717-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00717-8)

The role of metformin in the strategy for managing polycystic ovary syndrome associated with insulin resistance

Resolution of the council of experts

Mankovsky BM, Gromova OL, Yuzvenko TY, Saenko YA, Sprinchuk NA, Skrypnyk NV, Pashkovska NV, Urbanovich AM, Pasechko NV, Vlasenko MV, Sokolova LK

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-02>

Abstract

Polycystic ovary syndrome remains one of the most complex challenges in modern reproductive medicine. Polycystic ovary syndrome is the leading cause of anovulation in more than 90 % of women with ovarian-menstrual cycle disorders and infertility. However, this condition is not merely a gynecological problem; it is often accompanied by

obesity, impaired carbohydrate and lipid metabolism, psychological challenges, and a significant deterioration in overall quality of life. Given its systemic nature and chronic course, the management of polycystic ovary syndrome requires a complex multidisciplinary approach that involves a whole team of specialists, including endocrinologists. Despite the existence of international protocols, practicing physicians often face questions such as: who exactly should receive treatment, how long should it last, and what role do the correction of insulin resistance and metformin play in it? It was precisely to systematize approaches to the comprehensive treatment of polycystic ovary syndrome and its metabolic complications that this expert council meeting was held.

The main objective of the event was to develop a consensus among experts and formulate clear recommendations for the management of patients with polycystic ovary syndrome and associated metabolic disorders using metformin.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metabolic disorders, metformin, insulin resistance

Стаття надійшла в редакцію: 14.05.2026/Received: 14.05.2026

Після доопрацювання: 23.05.2026/Revised: 23.05.2026

Прийнято до друку: 10.06.2026/Accepted: 10.06.2026

Публікується згідно умов ліцензії Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License

UA-NP-ACIN-ACI-062026-316

Cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension (literature review and original data)

Dunaieva IP, Kravchun NO, Misiura KV, Tykha IA, Doroshenko OM, Yakovenko OL

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-03>

Abstract

The combination of arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with a high risk of cardiac remodeling, left ventricular diastolic dysfunction, and the development of heart failure. The N-terminal fragment of the prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is considered a sensitive biomarker of myocardial stress, increased left ventricular filling pressure, and early structural and functional cardiac changes. However, the cardiometabolic factors determining elevated NT-proBNP concentrations in patients with combined AH and T2DM remain insufficiently studied.

Aim To determine the cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension.

Materials and Methods The study included 136 patients with AH, divided into two groups: the first group comprised patients with isolated AH ($n = 64$), and the second group comprised patients with AH combined with T2DM ($n = 72$). The control group consisted of 20 apparently healthy individuals. All participants underwent a comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination, including assessment of lipid profile parameters, HbA1c, insulin, leptin, cystatin C (Cys C), NGAL, and NT-proBNP by enzyme-linked immunosorbent assay; evaluation of lymphocyte subpopulations; assessment of renal function parameters; and echocardiographic evaluation. To determine the factors associated with elevated NT-proBNP concentrations, univariate and multivariate logistic regression analyses were performed, with odds ratios and 95% confidence intervals calculated, and the prognostic performance of the models assessed using ROC analysis.

Results Patients with combined AH and T2DM had a more unfavourable cardiometabolic profile than patients with isolated AH. This was manifested by higher body mass index, total cholesterol, triglycerides, and atherogenic coefficient, increased leptin levels, activation of the cellular immune system, and more pronounced structural and functional cardiac remodelling. In the AH + T2DM group, increased left ventricular myocardial mass, left ventricular mass index, cardiac chamber dimensions, reduced left ventricular ejection fraction, and impaired diastolic function parameters were observed. NT-proBNP concentrations in patients with AH + T2DM tended to be higher than in the isolated AH group; however, the between-group difference did not reach statistical significance ($p = 0.0791$).

According to multivariate logistic regression analysis, in patients with isolated AH, independent predictors of elevated NT-proBNP concentrations were aortic size and left ventricular myocardial mass; the model's prognostic performance was good ($AUC = 0.868$). In patients with combined AH and T2DM, the independent cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations were isovolumic relaxation time (IVRT), early diastolic filling velocity (VE), left ventricular mass index indexed to height, insulin concentration, and systolic blood pressure. The multivariate model in the AH + T2DM group also demonstrated good prognostic performance ($AUC=0.803$). Conclusion Elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH and T2DM are formed under the influence of a complex of hemodynamic, metabolic, and structural-functional factors. In isolated AH, cardiac remodelling parameters are of primary importance, whereas in combined AH and T2DM, the spectrum of determinants expands to include indicators of diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, insulin homeostasis, and systolic blood pressure. NT-proBNP may be considered an integral biomarker of early cardiac remodelling, subclinical diastolic dysfunction, and cardiometabolic risk stratification in patients with comorbid AH and T2DM.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, NT-proBNP, cardiometabolic risk, diastolic dysfunction, insulin

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the key factors in the development of cardiovascular complications, in particular diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, and chronic heart failure. The combination of T2DM and arterial hypertension (AH) significantly increases the risk of cardiac remodeling, mediated by insulin resistance, activation of the sympathoadrenal system, chronic low-grade inflammation, endothelial dysfunction, and impairment of the adipokine profile. It has been established that patients with T2DM develop specific structural and functional myocardial changes, known as diabetic cardiomyopathy, characterized by left ventricular hypertrophy, increased myocardial stiffness, and impaired myocardial relaxation.

The heart is not considered a classical endocrine organ; however, it can perform an endocrine function by synthesizing and secreting natriuretic peptides, which play an important role in regulating water-electrolyte balance, vascular tone, and blood pressure [1].

In view of these pathophysiological changes and the described mechanisms of diabetic cardiomyopathy, natriuretic peptides, as biomarkers reflecting myocardial remodeling and hemodynamic load, are of particular interest [2].

At present, contemporary approaches to the management of patients with AH also involve the active use of biomarkers for early detection of target-organ damage and cardiovascular

risk stratification, especially in patients with concomitant T2DM [3].

The family of natriuretic peptides includes atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), the N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and C-type natriuretic peptide (CNP), which play an important role in the regulation of water-salt balance, vascular tone, and hemodynamics [4].

Natriuretic peptides, particularly NT-proBNP, play an important role in diagnosing subclinical heart failure (HF) and assessing myocardial stress. Elevated NT-proBNP concentrations reflect increased left ventricular (LV) filling pressure, impaired diastolic function, and myocardial remodelling. It has been shown that in patients with T2DM, increased NT-proBNP may be observed even in the absence of clinical manifestations of HF and may be associated with increased cardiovascular risk. The results of prospective studies demonstrate that elevated NT-proBNP concentrations in patients with T2DM are associated with a higher risk of HF, atrial fibrillation, and cardiovascular mortality [5–7].

According to population-based studies, NT-proBNP concentrations in patients with T2DM correlate with age, diabetes duration, body mass index (BMI), glycemic control, and blood pressure (BP). At the same time, some authors report an inverse association between NT-proBNP and obesity, which is explained by enhanced clearance of natriuretic peptides in adipose tissue and reduced secretion under conditions of insulin resistance.

Dunaieva I.P., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Kharkiv National Medical University
<https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Correspondence to:

Kharkiv National Medical University
Tel.: +380 97 254 0213
E-mail: innadunaieva@gmail.com

Kravchun N.O., Doctor of Medical Sciences, Professor

Kharkiv National Medical University;
SI «V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-1039-4045>

Misiura K.V., Doctor of Medical Sciences, Professor

SI «V. Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Tykha I.A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

SI «V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6019-7114>

Doroshenko O.M., Assistant

Kharkiv National Medical University
<https://orcid.org/0000-0002-6771-0942>

Yakovenko O.L., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Kharkiv National Medical University
<https://orcid.org/0000-0003-3080-2787>

Analysis of the literature indicates that elevated NT-proBNP concentrations are associated with LV hypertrophy, increased left ventricular mass index (LVMI), impaired diastolic filling, obesity, insulin resistance, and adipokine dysfunction. Associations of NT-proBNP with insulin concentration, BMI, leptin, and indicators of cardiorenal interactions have also been demonstrated. A number of studies have established associations between NT-proBNP and glomerular filtration rate, cystatin C (Cys C) levels, and markers of tubular kidney injury [8–11].

It has been established that in patients with combined T2DM and AH, increased NT-proBNP is associated with more pronounced LV remodeling, increased left ventricular myocardial mass (LVM), impaired diastolic function, and increased myocardial stiffness. At the same time, indices of diastolic function, particularly early diastolic filling velocity (VE), the ratio of early to late diastolic filling velocities (VE/VA), and isovolumic relaxation time (IVRT), may act as independent predictors of increased NT-proBNP [12, 13].

Particular attention has recently been paid to the role of metabolic factors in the formation of elevated NT-proBNP concentrations. It has been shown that hyperinsulinemia and insulin resistance may contribute to myocardial remodelling, the development of diastolic dysfunction, and increased LV filling pressure. In addition, an association has been established between NT-proBNP and adipokines, particularly leptin, which regulates sympathetic activity, BP, and myocardial hypertrophy [14–18].

At the same time, research findings concerning the cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with combined T2DM and AH remain inconsistent. The role of diastolic function parameters, insulin, LVMI, and metabolic factors in the development of elevated NT-proBNP concentrations in this patient group has not been adequately studied. This substantiates the need for further studies that comprehensively assess clinical, metabolic, and structural-functional cardiac parameters.

Accordingly, the aim of the study was to determine the cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with T2DM and AH.

Materials and Methods

The study was conducted in accordance with the ethical principles and legal standards set forth in the Statute of the Ukrainian Association of Bioethics, as well as international standards of Good Clinical Practice (GCP, 1992) and Good Laboratory Practice (GLP, 2002). The provisions of the Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, as well as the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, were observed. The study protocol was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of Kharkiv National Medical University. All patients provided voluntary informed consent to participate in this study.

The study included 136 patients with AH. All examined participants were divided into two clinical groups. The first group comprised 64 patients with isolated AH (30 men and 34 women), with a mean age of 55.8 ± 8.31 years. The second group included 72 patients with combined AH and T2DM (34 men and 38 women), with a mean age of 51.98 ± 6.44 years. The control group consisted of 20 individuals who were practically healthy and without signs of cardiometabolic pathology.

The exclusion criteria were acute infectious and autoimmune diseases, oncological pathology, chronic kidney disease stage $\geq 3b$ (glomerular filtration rate < 35 mL/min/1.73 m²), symptomatic AH, severe T2DM, type 1 diabetes mellitus, pregnancy, the presence of any type of dependence, and acute inflammatory conditions.

All study participants underwent comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination. Biochemical testing included determination of blood lipid profile parameters: total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), and triglycerides (TG). Renal functional status was assessed by creatinine and urea concentrations and by estimated glomerular filtration rate (eGFR), determined using standard methods.

To assess carbohydrate metabolism, insulin and glycated haemoglobin (HbA1c) concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Concentrations of NT-proBNP,

leptin, Cys C, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were also determined by ELISA using certified commercial kits, according to the manufacturers' instructions.

To assess the functional status of the immune system, the composition of peripheral blood lymphocyte subpopulations was investigated. The analysis was performed by immunoperoxidase staining with monoclonal antibodies to lymphocyte surface markers, with determination of their relative abundance. The percentage of total T lymphocytes (CD3⁺), T helper cells (CD4⁺), T cytotoxic/suppressor cells (CD8⁺), and T active lymphocytes (CD25⁺) was determined. In addition, the immunoregulatory index (CD4⁺/CD8⁺, Th/Ts) was calculated.

Echocardiographic examination was performed using an Ultima PA ultrasound system (Radmir, Ukraine) with a sector phased-array transducer at 2–3 MHz, in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography. The dimensions of the cardiac chambers (aorta, left and right atria, right and left ventricles), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) and end-systolic dimension (LVESD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), LVM, LVMI, relative wall thickness (RWT), and left ventricular ejection fraction (LVEF) were determined. Diastolic function was assessed by the parameters of early diastolic filling velocity (VE), late diastolic filling velocity (VA), their ratio (VE/VA), and IVRT.

Statistical analysis of the obtained results was performed using Statistica 14.0 software (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2013. The normality of distribution of quantitative variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. For the normal distribution, data were presented as the mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$). To evaluate factors associated with elevated NT-proBNP concentrations, univariate logistic regression was used to determine odds ratios (ORs) and 95 % confidence intervals (CIs). Variables that demonstrated a statistically significant association in univariate analysis were included in the multivariate logistic regression model to determine independent cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations. The prognostic value

of the models was assessed using ROC analysis with calculation of the area under the curve (AUC). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Comparative analysis of clinical and metabolic parameters in patients with AH and in those with AH combined with T2DM showed the presence of more pronounced metabolic disorders in patients with comorbid pathology (Table 1).

In patients with AH with T2DM, BMI was higher than in the isolated AH group (32.55 ± 6.00 vs 27.86 ± 2.30 kg/m²; $p < 0.001$). At the same time, no significant differences were found between the groups in SBP and DBP levels ($p > 0.05$). HbA1c values also did not differ significantly between the groups.

Analysis of the blood lipid spectrum showed more pronounced atherogenic changes in patients with combined AH and T2DM. In this group, increases in TC (6.29 ± 1.65 vs 5.49 ± 1.30 mmol/L; $p = 0.0047$), TG (3.13 ± 2.17 vs 1.86 ± 0.80 mmol/L; $p = 0.0002$), and the atherogenic coefficient (4.94 ± 2.74 vs 3.64 ± 1.44 ; $p = 0.0054$) were observed. No significant differences were detected between the groups in HDL-C, LDL-C, or VLDL-C.

Investigation of immune system parameters demonstrated considerable differences between the groups. In patients with AH combined with T2DM, increased levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD25⁺ lymphocytes, as well as a marked increase in the CD4⁺/CD8⁺ immunoregulatory index ($p < 0.001$), were observed, suggesting activation of the cellular immune system in the comorbid course of the disease.

Assessment of renal functional parameters showed that creatinine and urea concentrations did not differ significantly between the groups. At the same time, patients with AH and T2DM had a decrease in Cys C concentration ($p = 0.0293$). Patients with comorbid pathology also showed an increase in leptin ($p = 0.0486$), whereas NGAL and insulin levels did not differ significantly between the groups. NT-proBNP concentrations tended to be higher in patients with combined AH and T2DM; however, the difference did not reach statistical significance ($p = 0.0791$).

Table 1. Clinical-metabolic and cardiac parameters in patients with AH and in patients with AH combined with T2DM

Parameters	AH group	AH+T2DM group	p-value
Age, years	55,8 ± 8,31	51,98 ± 6,44	0,0030
BMI, kg/m ²	27,86 ± 2,30	32,55 ± 6,00	0,0000
SBP, mmHg	143,09 ± 11,24	140,02 ± 22,09	0,3092
DBP, mmHg	87,42 ± 8,94	84,94 ± 13,78	0,2113
HbA1c, %	6,97 ± 1,58	7,33 ± 1,66	0,1773
TC, mmol/L	5,49 ± 1,30	6,29 ± 1,65	0,0047
TG, mmol/L	1,86 ± 0,80	3,13 ± 2,17	0,0002
HDL-C, mmol/L	1,18 ± 0,31	1,13 ± 0,26	0,3868
LDL-C, mmol/L	3,44 ± 1,29	3,69 ± 1,07	0,3223
VLDL-C, mmol/L	0,96 ± 0,68	1,07 ± 0,43	0,3463
AC	3,64 ± 1,44	4,94 ± 2,74	0,0054
CIC, units	96,47 ± 9,74	31,08 ± 8,55	0,0001
CD3 ⁺ , %	65,29 ± 3,76	149,83 ± 21,66	0,0001
CD4 ⁺ , %	38,76 ± 3,07	53,15 ± 4,08	0,0001
CD8 ⁺ , %	21,77 ± 1,91	29,84 ± 3,57	0,0001
CD25 ⁺ , %	7,18 ± 1,36	24,08 ± 3,89	0,0001
Immunoregulatory index (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,84 ± 0,28	11,40 ± 2,72	0,0001
Blood urea, mmol/L	5,60 ± 1,40	6,08 ± 1,65	0,0904
Creatinine, mmol/L	96,39 ± 16,26	99,10 ± 23,30	0,4745
Cys C, mg/L	150,21 ± 33,51	131,10 ± 26,70	0,0293
Leptin, ng/mL	21,70 ± 11,16	25,03 ± 9,18	0,0486
NGAL, pg/mL	17,67 ± 4,52	17,03 ± 4,37	0,3827
NT-proBNP, pg/mL	413,39 ± 130,84	453,49 ± 141,46	0,0791
Insulin, μIU/mL	21,11 ± 14,98	22,48 ± 12,62	0,5475
Aorta, cm	3,28 ± 0,25	3,79 ± 0,09	0,0001
LA, cm	3,61 ± 0,27	4,47 ± 0,12	0,0001
RA, cm	3,84 ± 0,24	4,23 ± 0,11	0,0001
LVEDD, cm	4,53 ± 0,43	5,90 ± 0,09	0,0001
LVESD, cm	3,33 ± 0,46	4,19 ± 0,12	0,0001
RV, cm	1,73 ± 0,08	1,35 ± 0,06	0,0001
IVST, cm	1,25 ± 0,07	1,32 ± 0,07	0,0001
LVPWT, cm	1,26 ± 0,04	1,20 ± 0,05	0,0001
LVM, g	205,52 ± 30,91	261,72 ± 17,83	0,0001
LVMI, g/m ²	121,87 ± 16,74	136,08 ± 9,00	0,0001
LVRWT	0,53 ± 0,05	0,49 ± 0,03	0,0001
LVEF, %	57,47 ± 3,67	48,53 ± 3,14	0,0001
VE, cm/s	62,49 ± 8,33	64,01 ± 7,92	0,2734
VA, cm/s	72,98 ± 8,33	83,22 ± 6,59	0,0001
VE/VA	0,86 ± 0,13	0,79 ± 0,12	0,0012
IVRT, ms	105,40 ± 10,97	117,04 ± 11,30	0,0001

Abbreviations: AH — arterial hypertension, T2DM — type 2 diabetes mellitus, BMI — body mass index, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HbA1c — glycated haemoglobin, TC — total cholesterol, TG — triglycerides, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C — very-low-density lipoprotein cholesterol, AC — atherogenic coefficient, CIC — circulating immune complexes, CD3⁺ — total T lymphocytes, CD4⁺ — T helper cells, CD8⁺ — T cytotoxic/suppressor cells, CD25⁺ — T active lymphocytes, CD4⁺/CD8⁺ — immunoregulatory index, Cys C — cystatin C, NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NT-proBNP — the N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide, LA — left atrium, RA — right atrium, LVEDD — left ventricular end-diastolic dimension, LVESD — left ventricular end-systolic dimension, RV — right ventricle, IVST — interventricular septal thickness, LVPWT — left ventricular posterior wall thickness, LVM — ventricular myocardial mass, LVMI — left ventricular mass index, LVRWT — left ventricular posterior wall thickness, LVEF — left ventricular ejection fraction, VE — diastolic filling velocity, VA — late diastolic filling velocity, IVRT — isovolumic relaxation time.

Analysis of echocardiographic parameters showed more pronounced cardiac remodelling in patients with combined AH and T2DM. In this group, enlargement of the aorta, left atrium, right atrium, and left ventricle was detected ($p < 0.001$). Increases in LVEDD and LVESD were also observed.

In patients with AH and T2DM, increases in LVM (261.72 ± 17.83 vs. 205.52 ± 30.91 g; $p < 0.001$) and LVMI (136.08 ± 9.00 vs. 121.87 ± 16.74 g/m²; $p < 0.001$) were observed. At the same time, decreases in RWT and LVEF were noted ($p < 0.001$), indicating more pronounced structural and functional myocardial remodeling.

Assessment of diastolic function showed impaired relaxation processes in patients with comorbid pathology. In the AH+T2DM group, an increase in VA, a decrease in VE/

VA, and prolongation of IVRT ($p < 0.01$) were established, indicating the formation of LV diastolic dysfunction.

The results demonstrate that the combination of T2DM and AH is associated with more pronounced metabolic disorders, immune activation, structural cardiac remodeling, and deterioration of myocardial diastolic function. This may contribute to increased NT-proBNP concentrations and the development of cardiometabolic risk in this patient group.

To determine factors associated with elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH, univariate and multivariate logistic regression analyses were performed (Table 2).

According to the results of univariate logistic regression analysis, an association between elevated NT-proBNP concentrations and several

Table 2. Univariate and multivariate cardiometabolic predictors of elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH

Dependent variable: NT-proBNP (AH)				
Univariate logistic regression analysis ($\chi^2 = 33.49$; $P = 0.0040$) AUC = 0,961 (0,875–0,994)				
Parameters	β -coefficient	OR	95% CI	p-value
RA, cm	8,16570	3518,1713	0,0476 — 259960,7324	0,1534
HbA1c, %	-1,02012	0,3606	0,0808 — 1,6098	0,1814
VE, cm/s	-0,36349	0,6952	0,3829 — 1,2624	0,2323
Leptin, ng/mL	-0,20970	0,8108	0,6612 — 0,9944	0,0440
Aorta, cm	-7,35058	0,0006	0,0000 — 2031,8955	0,3358
LVMM, g	-0,13102	0,8772	0,7613 — 1,0108	0,0700
RV, cm	-24,96691	0,0000	0,0000 — 250,7437	0,1085
BMI, kg/m ²	-0,83501	0,4339	0,1734 — 1,0857	0,0744
SBP, mmHg	-0,076157	0,9267	0,7654 — 1,1220	0,4351
LVMI2, g/m	0,57892	1,7841	0,7792 — 4,0849	0,1708
Insulin, μ U/mL	0,023359	1,0236	0,9330 — 1,1230	0,6213
Blood urea, mmol/L	0,68856	1,9909	0,6211 — 6,3811	0,2466
Blood creatinine, μ mol/L	0,082305	1,0858	0,9661 — 1,2203	0,1671
TC, mmol/L	0,20005	1,2215	0,4514 — 3,3053	0,6937
LA, cm	5,99668	402,0897	0,0291 — 5549,5550	0,2176
Multivariate logistic regression analysis ($\chi^2 = 18,41$; $P = 0.0010$) AUC = 0,868 (0,754–0,943)				
VE, cm/c	-0,15548	0,8560	0,7133 — 1,0273	0,0947
Leptin, ng/mL	-0,069652	0,9327	0,8686 — 1,0016	0,0552
Aorta, cm	-4,95705	0,0070	0,0001 — 0,5128	0,0235
LVMM, g	-0,039621	0,9612	0,9310 — 0,9923	0,0149

Abbreviations: NT-proBNP — the N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide, AH — arterial hypertension, AUC — the area under the curve, RA — right atrium, CI — confidence interval, OR — odds ratio, HbA1c — glycated haemoglobin, LVMM — left ventricular myocardial mass, RV — right ventricle, BMI — body mass index, SBP — systolic blood pressure, LVMI2 — left ventricular myocardial index 2, TC — total cholesterol, LA — left atrium, VE — diastolic filling velocity.

clinical-metabolic and echocardiographic parameters was established. A statistically significant association was identified for leptin (OR = 0.8108; 95 % CI 0.6612–0.9944; $p = 0.0440$). At the same time, a tendency toward association was observed for LVM ($p = 0.0700$), BMI ($p = 0.0744$), and VE velocity ($p = 0.2323$).

Other parameters, including HbA1c, insulin, SBP, LVMI, renal function parameters, and lipid profile parameters, did not demonstrate a statistically significant association with elevated NT-proBNP concentrations in univariate analysis ($p > 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) was 0.961 (95 % CI 0.875–0.994), indicating high prognostic ability of the model.

Subsequent multivariate logistic regression analysis identified independent determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH. The model included diastolic function parameters, metabolic parameters, and echocardiographic characteristics.

The independent predictors of elevated NT-proBNP concentrations were aortic dimension (OR = 0.0070; 95 % CI 0.0001–0.5128; $p = 0.0235$) and LVM (OR = 0.9612; 95 % CI 0.9310–0.9923; $p = 0.0149$). A tendency toward association with VE ($p = 0.0947$) and leptin ($p = 0.0552$) was also observed.

The area under the ROC curve for the multivariate model was AUC = 0.868 (95 % CI 0.754–0.943), indicating good prognostic value of the obtained model.

The obtained results demonstrate that elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH are predominantly associated with structural and functional cardiac changes and parameters of cardiac remodeling, whereas metabolic parameters have a less pronounced influence.

To determine cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH and T2DM, univariate and multivariate logistic regression analyses were performed (Table 3).

According to the results of univariate logistic regression analysis, a statistically significant association of elevated NT-proBNP concentrations with parameters of diastolic function and metabolic variables was established. In particular, significant associations were identified for IVRT (OR = 0.9115; 95 % CI 0.8465–0.9815; $p = 0.0141$),

BMI (OR = 1.1653; 95 % CI 1.0075–1.3480; $p = 0.0394$), LVMI2 calculated using the height-indexed parameter (OR = 1.2903; 95 % CI 1.0867–1.5321; $p = 0.0036$), and SBP (OR = 1.0444; 95 % CI 1.0040–1.0864; $p = 0.0310$).

At the same time, a tendency toward association of elevated NT-proBNP concentrations with VE ($p = 0.0908$), insulin ($p = 0.0578$), and LV RWT ($p = 0.0613$) was observed. Other clinical, metabolic, and structural-functional parameters did not demonstrate a statistically significant association with elevated NT-proBNP concentrations ($p > 0.05$). The area under the ROC curve for the univariate model was AUC = 0.961 (95 % CI 0.875–0.994).

Subsequent multivariate logistic regression analysis identified independent cardiometabolic predictors of elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH and T2DM. The independent factors included diastolic function parameters and metabolic variables. In particular, statistically significant predictors were IVRT (OR = 0.9434; 95 % CI 0.8956–0.9937; $p = 0.0279$), VE (OR = 0.9065; 95 % CI 0.8419–0.9761; $p = 0.0093$), LVMI2 (OR = 1.1750; 95 % CI 1.0396–1.3281; $p = 0.0098$), insulin (OR = 1.0560; 95 % CI 1.0053–1.1092; $p = 0.0301$), and SBP (OR = 1.0319; 95 % CI 1.0028–1.0618; $p = 0.0312$).

The area under the ROC curve of the multivariate model was 0.803 (95 % CI 0.701–0.882), indicating good prognostic ability.

Thus, in patients with AH and T2DM, elevated NT-proBNP concentrations are associated with a combination of metabolic disorders, myocardial hypertrophy, and left ventricular diastolic dysfunction, reflecting the formation of cardiometabolic myocardial remodelling.

Discussion

In the present study, it was established that in patients with T2DM and AH, elevated NT-proBNP concentrations are associated with parameters of diastolic dysfunction, LVMI, insulin, and SBP. The obtained results support the concept of cardiometabolic myocardial remodeling in patients with a comorbid course of T2DM and AH.

NT-proBNP is a sensitive marker of increased ventricular filling pressure and early manifestations

Table 3. Univariate and multivariate cardiometabolic predictors of elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH and T2DM

Dependent variable: NT-proBNP (AH+T2DM)				
Univariate logistic regression analysis ($\chi^2 = 33.49$; $P = 0.0040$)				
AUC = 0,961 (0,875–0,994)				
Parameters	β -coefficient	OR	95% CI	p-value
VE/VA	9,37775	11822357	0,0001–2,61E+012	0,3387
TC, mmol/L	0,13814	1,1481	0,7326–1,7993	0,5467
IVRT, mc	-0,092671	0,9115	0,8465–0,9815	0,0141
Leptin, ng/mL	-0,039841	0,9609	0,8899–1,0377	0,3094
VA, cm/s	0,11127	1,1177	0,9259–1,3493	0,2468
VE, cm/s	-0,20372	0,8157	0,6442–1,0329	0,0908
DBP, mmHg	-0,025334	0,9750	0,9225–1,0305	0,3699
Age, years	0,016202	1,0163	0,9189–1,1240	0,7526
LV RWT, cm	-18,94307	0,0000	0,0000–2,4492	0,0613
BMI, kg/m ²	0,15302	1,1653	1,0075–1,3480	0,0394
LVM1, g/m ²	-0,037118	0,9636	0,8908–1,0423	0,3543
LVM12, g/m ^{2.7}	0,25490	1,2903	1,0867–1,5321	0,0036
Insulin, μ U/mL	0,066192	1,0684	0,9978–1,1440	0,0578
LVEDD, cm	-7,32530	0,0007	0,0000–4,1643	0,1009
SBP, mmHg	0,043410	1,0444	1,0040–1,0864	0,0310
LVPWT, cm	4,55601	95,2024	0,0000–26959,7271	0,5478
IVST, cm	-4,13007	0,0161	0,0000–489,7188	0,4330
RV, cm	-5,97586	0,0025	0,0000–244,7604	0,3074
LVEF, %	0,044202	1,0452	0,8434–1,2953	0,6864
Multivariate logistic regression analysis ($\chi^2 = 25,66$; $P = 0.0003$)				
AUC = 0,803 (0,701–0,882)				
IVRT, mc	-0,058317	0,9434	0,8956–0,9937	0,0279
VE, cm/s	-0,098169	0,9065	0,8419–0,9761	0,0093
BMI, kg/m ²	0,086432	1,0903	0,9897–1,2011	0,0802
LVM12, g/m	0,16129	1,1750	1,0396–1,3281	0,0098
Insulin, μ U/mL	0,054450	1,0560	1,0053–1,1092	0,0301
SBP, mmHg	0,031418	1,0319	1,0028–1,0618	0,0312

Abbreviations: AH — arterial hypertension, T2DM — type 2 diabetes mellitus, BMI — body mass index, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, AUC — the area under the curve, CI — confidence interval, OR — odds ratio, TC — total cholesterol, IVRT — isovolumic relaxation time, LV — left ventricle, RWT — relative wall thickness, LVM1, g/m² — left ventricular mass index normalized to body surface area, LVM12, g/m^{2.7} — left ventricular mass index normalized to height raised to the power of 2.7, LVRWT — left ventricular posterior wall thickness, IVST — interventricular septal thickness, RV — right ventricle, LVEF — left ventricular ejection fraction, RV — right ventricle, BMI — body mass index, NT-proBNP — the N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide, VE — diastolic filling velocity, VA — late diastolic filling velocity.

of HF. According to previous studies, in patients with T2DM, NT-proBNP concentrations may be elevated even in the absence of clinical signs of HF, which is associated with the development of diabetic cardiomyopathy and subclinical diastolic dysfunction. It has been shown that hyperglycemia, insulin resistance, and oxidative stress contribute to myocardial fibrosis, increased LV stiffness, and elevated filling pressure, which stimulate natriuretic peptide secretion [19–23].

In our study, one of the independent predictors of elevated NT-proBNP concentrations

was diastolic function parameters, particularly IVRT and VE. Similar results have been reported in several studies, showing that impaired myocardial relaxation is one of the early mechanisms underlying increased NT-proBNP in patients with metabolic disorders [24, 25]. Prolongation of IVRT reflects slowing of active LV relaxation, which is accompanied by increased end-diastolic pressure and stimulation of natriuretic peptide synthesis.

An important finding of the study is the established association between NT-proBNP

and LVMI. Left ventricular hypertrophy is known to be one of the key mechanisms of increased myocardial stress. In patients with combined T2DM and AH, left ventricular hypertrophy develops more rapidly and is more pronounced, reflecting the simultaneous effects of hemodynamic overload and metabolic factors. The literature shows that an increase in LVMI is associated with increased NT-proBNP concentrations independently of LVEF, confirming the role of structural remodelling in the formation of myocardial stress [26–28].

In the present study, an independent association between NT-proBNP concentrations and insulin was also established. This is consistent with the literature, which indicates that insulin resistance plays a role in the development of cardiometabolic remodeling [29]. Hyperinsulinemia contributes to activation of the sympathetic nervous system, sodium retention, increased BP, and stimulation of cardiomyocyte hypertrophy. In addition, insulin resistance is associated with the development of interstitial myocardial fibrosis and deterioration of diastolic function, which may lead to increased secretion of natriuretic peptides.

Another important finding is the established association between NT-proBNP concentrations and SBP. Increased afterload increases LV wall stress and stimulates natriuretic peptide synthesis. In patients with combined T2DM and AH, this mechanism is intensified due to reduced vascular elasticity, endothelial dysfunction, and activation of neurohumoral systems.

The role of obesity and BMI also deserves separate attention. Univariate analysis showed an association between BMI and elevated NT-proBNP concentrations, although in the multivariate model, this association was only marginally significant. According to the literature, the relationship between NT-proBNP and obesity is complex and inconsistent. Some studies demonstrate reduced natriuretic peptide concentrations in obesity due to increased clearance in adipose tissue, whereas others show increased NT-proBNP in the presence of cardiac remodelling [30, 31].

Similar results were also obtained in our previous study, which showed that elevated NT-proBNP concentrations are associated with parameters of diastolic dysfunction, insulin resistance, and myocardial remodelling [32].

The obtained data also confirm the important role of the combined effects of metabolic and hemodynamic factors in the development of elevated NT-proBNP concentrations. In patients with AH and T2DM, several pathogenetic mechanisms are implemented simultaneously, including myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction, insulin resistance, activation of the sympathoadrenal system, and endothelial dysfunction. This leads to increased LV filling pressure and stimulation of NT-proBNP secretion.

Thus, elevated NT-proBNP concentrations in patients with AH and T2DM reflect the complex influence of metabolic and structural-functional cardiac changes. Determination of cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations enables this biomarker to be considered an integral indicator of cardiometabolic risk and early myocardial remodelling in this patient group.

Conclusion

1. In patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, more pronounced cardiometabolic disorders were established compared with patients with isolated arterial hypertension, manifested by increased body mass index, atherogenic changes in the lipid profile, increased leptin and insulin levels, and structural-functional cardiac remodelling. The combination of metabolic and hemodynamic factors is associated with increased left ventricular myocardial mass, cardiac chamber enlargement, and diastolic dysfunction.
2. Elevated NT-proBNP concentrations in patients with arterial hypertension are predominantly associated with structural and functional cardiac changes. According to multivariate logistic regression analysis, left ventricular myocardial mass and aortic dimensions were identified as independent predictors of elevated NT-proBNP concentrations in patients with arterial hypertension, indicating the leading role of cardiac remodelling in the formation of myocardial stress.
3. In patients with combined arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, independent cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations are parameters

of diastolic dysfunction, left ventricular mass index, insulin concentration, and systolic blood pressure. This confirms the interrelationship between insulin resistance, myocardial hypertrophy, impaired left ventricular relaxation, and increased myocardial stress in patients with a comorbid course of the disease.

4. Determination of cardiometabolic determinants of elevated NT-proBNP concentrations in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus allows this biomarker to be considered an integral indicator of early cardiac remodelling and subclinical diastolic dysfunction. The use of NT-proBNP in the comprehensive assessment of patients with cardiometabolic pathology may contribute to early stratification of the risk of cardiovascular complications and optimisation of therapeutic tactics.

The authors declare no conflict of interest.

The study was conducted at the authors' own expense.

Authors' contributions: 1 – study concept and design, 2 – collection of factual material, 3 – processing of factual material, 4 – manuscript drafting, 5 – manuscript editing and critical review, 6 – project administration.

Dunaieva IP – 1, 2, 3, 4, 6.

Kravchun NO – 1, 2, 4.

Misiura KV – 2, 4, 5.

Tykha IA – 3, 5.

Doroshenko OM – 3, 5.

Yakovenko OL – 3, 4.

Література/References:

- Pykaliuk VS, Slobodian OM, Antoniuk OP, Lavreniuk VYe, Aponchuk LS. Morphological aspects of the endocrine function of the heart. *Visnyk Problem Biologichii i Medytsyny*. 2024;2(173 Suppl):39-41. <https://doi.org/10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-39-41>
- Bayes-Genis A. Diabetes and NT-proBNP: partners in crime. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;194:110165. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110165>
- Starzhynska OL, Kizlov MYu, Sakovych OO, Matokhniuk MO, Polishchuk TV, Bahrui DA, et al. The role of biomarkers as a screening tool for individuals with arterial hypertension and its consequences. *Clin Prev Med*. 2025;(3):48-55. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2025.06>
- Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- van der Vaart A, Bakker SJL, Laverman GD, van Dijk PR, de Borst MH. NT-proBNP mediates the association between FGF23 and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(23):e031873. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031873>
- Birukov A, Eichelmann F, Kuxhaus O, Polemiti E, Fritsche A, Wirth J, et al. Opposing associations of NT-proBNP with risks of diabetes and diabetes-related complications. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2930-2937. <https://doi.org/10.2337/dc20-0553>
- Andersen NH, Poulsen SH, Knudsen ST, Heickendorff L, Mogens CE. NT-proBNP in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22(2):188-195. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01396.x>
- Landolfo M, Spannella F, Giulietti F, Ortensi B, Stella L, Carlucci MA, et al. Detecting heart stress using NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension or high-normal blood pressure: a cross-sectional multicentric study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):297. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02391-z>
- Zhou L, Cai X, Li M, Han X, Ji L. Plasma NT-proBNP is independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):669-674. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.01.017>
- Wijkman MO, Claggett BL, Malachias MVB, Vaduganathan M, Ballantyne CM, Kitzman DW, et al. Importance of NT-proBNP and conventional risk factors for prediction of death in older adults with and without diabetes mellitus: a report from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;194:110164. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110164>
- Cavender MA, Scirica BM. NT-proBNP: can we better utilize biomarkers in patients with diabetes? *Diabetes Care*. 2020;43(12):2904-2905. <https://doi.org/10.2337/dci20-0047>
- Malachias MVB, Jhund PS, Claggett BL, Wijkman MO, Bentley-Lewis R, Chaturvedi N, et al. NT-proBNP by itself predicts death and cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017462. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017462>
- Durrington C, Battersby C, Holt L, Fairman A, Strickland S, Salisbury T, et al. NT-proBNP and BNP testing in pulmonary arterial hypertension: point-of-care and remote monitoring. *Respirology*. 2025;30(11):1094-1103. <https://doi.org/10.1111/resp.70087>
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: a clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(11):1891-1898. <https://doi.org/10.1002/ehf.3036>
- Maurer SJ, Habdank V, Hörer J, Ewert P, Tutarel O. NT-proBNP is a predictor of mortality in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Clin Med*. 2023;12(9):3101. <https://doi.org/10.3390/jcm12093101>
- Oremek GM, Passek K, Holzgreve F, von der Eltz V, Dröge J. Die Biomarker BNP und NT-proBNP [The biomarkers BNP and NT-proBNP]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon*. 2023;73(2):89-95. German. <https://doi.org/10.1007/s40664-022-00491-9>
- Ceriello A, Lalic N, Montanya E, Valensi P, Khunti K, Hummel M, et al. NT-proBNP point-of-care measurement as a screening tool for heart failure and CVD risk in type 2 diabetes with hypertension. *J Diabetes Complications*. 2023;37(3):108410. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108410>
- Mouzarou A, Hadjigeorgiou N, Melanarkiti D, Plakomyti TE. The role of NT-proBNP levels in the diagnosis of hypertensive heart disease. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(1):113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010113>
- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-675. <https://doi.org/10.1002/ehf.1432>
- Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, Spinka G, Wurm R, Neuhold S, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01221-w>

21. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Gianopoulos G, Bouras G, et al. NT-proBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):82-94. <https://doi.org/10.2174/1568026611313020002>
22. Kotta PA, Nambi V. Biomarker-guided management of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(5):427-433. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000905>
23. Rigatti SJ, Stout R. Correlates and predictors of NT-proBNP in life insurance applicants. *J Insur Med.* 2023;50(1):65-73. <https://doi.org/10.17849/insm-50-1-65-73.1>
24. Daya NR, McEvoy JW, Christenson RH, Tang O, Foti K, Juraschek SP, et al. Prevalence of elevated NT-proBNP and its prognostic value by blood pressure treatment and control. *Am J Hypertens.* 2023;36(11):602-611. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpad065>
25. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(5):616-631. <https://doi.org/10.1002/ehf.2848>
26. Davidovski FS, Goetze JP. ProANP and proBNP in plasma as biomarkers of heart failure. *Biomark Med.* 2019;13(13):1129-1135. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0158>
27. Prickett TCR, Lewis LK, Pearson JF, Espiner EA. Metabolism of natriuretic peptides and impact on insulin resistance and fat mass in healthy subjects. *Clin Biochem.* 2025;136:110893. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2025.110893>
28. Guidi JL, Allen BR, Headden G, Winden N, Alahapperuma D, Christenson RH, et al. A novel NT-proBNP assay for heart failure diagnosis: a prospective, multicenter clinical trial. *Clin Chim Acta.* 2025;572:120249. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120249>
29. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Hoepfer MM, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. *Eur Respir J.* 2025;66(1):2401435. <https://doi.org/10.1183/13993003.01435-2024>
30. Ammar LA, Massoud GP, Chidiac C, Booz GW, Altara R, Zouein FA. BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2025;30(1):45-54. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10442-6>
31. Shaddy R, Gong J, Garito T, Solar-Yohay S, Zhang S, Prescott MF, et al. Association between NT-proBNP changes and clinical outcomes in paediatric patients with heart failure: insights from PANORAMA-HF and PARADIGM-HF. *ESC Heart Fail.* 2025;12(4):3042-3052. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15326>

Кардіометаболічні детермінанти підвищених концентрацій NT-proBNP у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією (огляд літератури та власні дані)

Дунаєва І. П., Кравчун Н. О., Місюра К. В., Тиха І. А., Дорошенко О. М., Яковенко О. Л.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-03>

Дунаєва І. П.

Харківський національний медичний університет

Кравчун Н. О.

Харківський національний медичний університет;

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Місюра К. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Тиха І. А.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Дорошенко О. М.

Харківський національний медичний університет

Яковенко О. Л.

Харківський національний медичний університет

Резюме

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу асоціюється з високим ризиком кардіального ремоделювання, діастолічної дисфункції лівого шлуночка та розвитку серцевої недостатності. N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) розглядається як чутливий біомаркер міокардіального стресу, підвищення тиску наповнення лівого шлуночка та ранніх структурно-функціональних змін серця. Однак кардіометаболічні чинники, що визначають підвищені концентрації NT-proBNP у пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД 2-го типу, залишаються недостатньо вивченими.

Мета Визначити кардіометаболічні детермінанти підвищених концентрацій NT-proBNP у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ.

Матеріали і методи У дослідження включено 136 пацієнтів з АГ, які були розподілені на дві групи: до першої групи увійшли пацієнти з ізольованою АГ (n=64), до другої групи — пацієнти з АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу (n=72). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім обстеженим проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, включаючи визначення показників ліпідного профілю, HbA1c, інсуліну, лептину, Cys C, NGAL та NT-proBNP методом імуноферментного аналізу, оцінку субпопуляцій лімфоцитів, показників функції нирок та ехокардіографічних параметрів. Для визначення факторів, асоційованих із підвищеними концентраціями NT-proBNP, застосовували

уніваріативний і мультиваріативний логістичний регресійний аналіз із розрахунком відношення шансів, 95 % довірчого інтервалу та оцінкою прогностичної здатності моделей за допомогою ROC-аналізу. **Результати** У пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД 2-го типу виявлено більш несприятливий кардіометаболічний профіль порівняно з хворими з ізольованою АГ. Це проявлялося підвищенням індексу маси тіла, загального холестерину, тригліцеридів і коефіцієнта атерогенності, збільшенням рівня лептину, активацією клітинної ланки імунітету, а також більш вираженим структурно-функціональним ремоделюванням серця. У групі АГ+ЦД 2-го типу встановлено збільшення маси міокарда лівого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка, розмірів камер серця, зниження фракції викиду лівого шлуночка та погіршення показників діастолічної функції. Концентрації NT-proBNP у пацієнтів із АГ+ЦД 2-го типу мали тенденцію до підвищення порівняно з групою ізольованої АГ, однак міжгрупова різниця не досягала статистичної значущості ($p=0,0791$). За результатами мультиваріативного логістичного регресійного аналізу у пацієнтів з ізольованою АГ незалежними предикторами підвищених концентрацій NT-proBNP були розмір аорти та маса міокарда лівого шлуночка; прогностична здатність моделі була доброю ($AUC=0,868$). У пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД 2-го типу незалежними кардіометаболічними детермінантами підвищених концентрацій NT-proBNP визначено IVRT, швидкість раннього діастолічного наповнення (VE), індекс маси міокарда лівого шлуночка, індексований до зросту, концентрацію інсуліну та систолічний артеріальний тиск. Мультиваріативна модель у групі АГ+ЦД 2-го типу також продемонструвала добру прогностичну здатність ($AUC=0,803$).

Висновки Підвищені концентрації NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу формуються під впливом комплексу гемодинамічних, метаболічних і структурно-функціональних чинників. При ізольованій АГ провідне значення мають показники кардіального ремоделювання, тоді як при поєднанні АГ із ЦД 2-го типу спектр детермінант розширюється та включає показники діастолічної дисфункції, гіпертрофії лівого шлуночка, інсулінового гомеостазу та систолічного артеріального тиску. NT-proBNP може розглядатися як інтегральний біомаркер раннього кардіального ремоделювання, субклінічної діастолічної дисфункції та стратифікації кардіометаболічного ризику у пацієнтів із коморбідним перебігом АГ та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, NT-proBNP, кардіометаболічний ризик, діастолічна дисфункція, інсулін.

Стаття надійшла в редакцію: 04.05.2026/Received: 04.05.2026

Після доопрацювання: 13.05.2026/Revised: 13.05.2026

Прийнято до друку: 1.06.2026/Accepted: 1.06.2026

Публікується згідно умов ліцензії Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

УДК 616.379-008.64-056.7-07

MODY-діабет: як не помилитись в діагнозі? (клінічний випадок)

Ільків Є. І., Саєнко Я. А., Озерянська О. Є., Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-04>

Резюме

MODY-діабет (maturity-onset diabetes of the young, діабет дорослих у молодому віці) є групою специфічних форм цукрового діабету (ЦД) із ранньою маніфестацією захворювання переважно до 25 років та клінічною симптоматикою ЦД 2-го типу. На сьогодні описано чимало генів, мутації яких є основною причиною розвитку даного захворювання. Проте не всі типи MODY-діабету супроводжуються яскраво вираженою симптоматикою, що ставить під питання власне діагноз ЦД, а в деяких випадках патологія залишається непоміченою. У роботі підкреслено проблему критичного недодіагностування MODY-діабету, що зумовлено високою клінічною варіабельністю та недостатнім впровадженням молекулярно-генетичних методів у практику.

Ми детально описали клінічний випадок пацієнтки з GSK-асоційованим підтипом MODY (підтип 2), якій попередньо неодноразово встановлювали хибний діагноз ЦД. Наш випадок підкреслює, що вчасне розпізнавання конкретного підтипу MODY за допомогою специфічних генетичних тестів має вирішальне значення для вибору коректної тактики лікування, що часто дозволяє відмовитися від ін'єкцій інсуліну на користь пероральних цукрознижувальних препаратів або лише дієтотерапії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабет дорослих у молодому віці (MODY-діабет), глюкокіназа (GSK), глікований гемоглобін, С-пептид, генетичне тестування.

Вступ

MODY-діабет (maturity-onset diabetes of the young, діабет дорослих у молодому віці) — це група моногенних форм цукрового діабету (ЦД), що характеризуються раннім початком захворювання переважно з клінічною симптоматикою ЦД 2-го типу. Має аутосомно-домінантний тип успадкування та призводить до дисфункції бета-клітин підшлункової залози (McDonald & Ellard, 2013; Tosur & Philipson, 2022).

Поширеність MODY серед усіх типів діабету коливається в межах 2–5 % з високим ступенем географічної варіабельності (McDonald et al., 2011). Через недостатню діагностику MODY-діабет часто помилково встановлюють як 1-й або 2-й тип, що призводить до призначення неправильної цукропонижувачої терапії.

Основні діагностичні критерії MODY-діабету включають: аутосомно-домінантне успадкування з наявністю випадків в декількох поколіннях родини, поява ознак одного і того ж захворювання в нащадків у більш ранньому

Ільків Є.І., лікар-інтерн

Відділення лікування та реабілітації

кардіометаболічних хворих,

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова

НАМН України», м. Київ, Україна;

Кафедра ендокринології, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0009-3849-3289>

Саєнко Я.А., д. мед. н., заслужений лікар України

Відділ вивчення вік асоційованих кардіометаболічних

захворювань, ДУ «Інститут геронтології

ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Озерянська О. Є., заслужений лікар України

Відділення лікування та реабілітації

кардіометаболічних хворих,

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова

НАМН України», м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0000-7464-9011>

Маньковський Б.М., д. мед. н., професор,

член-кор. Національної академії

медичних наук України

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова

НАМН України», м. Київ, Україна;

<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

віці і з важчим перебігом, маніфестація у віці до 25 років, відсутність потреби в інсулінотерапії протягом перших років після виникнення діабету, збереження клінічно значимих рівнів С-пептиду ($>0,6$ нг/мл або >200 пмоль/л), рівень глюкози в крові натще $>5,6$ ммоль/л або глюкоза після навантаження $>11,1$ ммоль/л.

На даний момент відомо про 14 генів, мутації в яких відіграють роль в етіопатогенезі MODY-діабету (Nkonge et al., 2020), а саме: HNF4A (гепатоцитарний ядерний фактор 4-альфа), GCK (ген глюकोкінази), HNF1A (гепатоцитарний ядерний фактор 1-альфа), PDX1/IPF-1 (інсуліновий промоторний фактор-1), HNF1B (гепатоцитарний ядерний фактор 1-бета), NEUROD1 (нейрогенний фактор диференціації 1), KLF11 (Круерпел-подібний фактор 11), CEL (ген карбоксильної ліпази), PAX4 (парний коробковий ген 4), INS (ген пре-проінсуліну), BLK (ген нерцепторної тирозинкінази), ABCC8 (ген члена 8 підродини С касетного транспортера, що зв'язує АТФ), KCNJ11 (Ген підродини J 11 внутрішнього випрямлення калієвого каналу) і APPL1 (ген адаптерного білка, що взаємодіє з доменом PH і лейциновою застілкою 1). Ці гени були ідентифіковані за допомогою аналізу генетичного зчеплення в обмеженій кількості сімей з атипичним діабетом (OMIM № 606391).

Нещодавно було запропоновано три додаткові гени-кандидати (WFS1 (Bansal et al.,

2018), RFX6[6] і PCBD1 (Simaite et al., 2014)) для MODY-подібних фенотипів.

Найбільш часто зустрічаються підтипи MODY-діабету, які пов'язані з мутаціями в генах, що кодують глюकोкіназу (GCK) і ядерні фактори гепатоцитів (HNF).

GCK-асоційований підтип MODY (підтип 2) є найпоширенішим, на який припадає від 30 до 65 %. Даний підтип виникає внаслідок мутації ферменту GCK. Це найпоширеніший тип MODY у країнах Центральної та Південної Європи, на відміну від Північної Європи, де переважає інший тип MODY (HNF1A-MODY).

GCK є ферментом, який бере участь у першому етапі метаболізму глюкози та каталізує перенесення фосфату з АТФ на глюкозу, утворюючи глюкозо-6-фосфат у гепатоцитах, β -клітинах підшлункової залози. Активність її прямо пропорційна концентрації глюкози в навколишньому середовищі, що надає глюकोкіназі статусу «сенсора глюкози» в β -клітинах острівців Лангерганса і сприяє вивільненню інсуліну, відповідно та пропорційно до концентрації глюкози в крові (Matschinsky et al., 1993). Так як GCK експресується і в гепатоцитах, пацієнти з MODY-2 мають знижений синтез і запаси глікогену в печінці.

Пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) є важливим для проведення диференційної діагностики, оскільки інші типи діабету, такі як ЦД 1-го чи 2-го типу, як пра-

Gene	Chromosomal locus	Types of mutations
HNF4A	20q13.12	Missense, frameshift, splice site, nonsense, indel, deletion, insertion
HNF1A	12q24.31	Missense, frameshift, splice site, nonsense, indel, deletion, insertion
PDX1/IPF1	13q12.2	Missense, nonsense, deletion, insertion
HNF1B	17q12	Missense, frameshift, splice site, nonsense, indel, deletion, insertion
NEUROD1	2q32	Missense, frameshift, nonsense, indel, deletion, insertion
KLF11	2p25	Missense
PAX4	7q32	Missense, splice site, deletion
BLK	8p23	Missense
GCK	7p13	Missense, frameshift, splice site, nonsense, indel, deletion, insertion
CEL	9q34	Missense, frameshift, indel, deletion, insertion
INS	11p15.5	Missense, splice site, nonsense, indel, insertion
ABCC8	11p15	Missense
KCNJ11	11p15	Missense
APPL1	3p14.3	Missense, nonsense

Рис. 1. Гени MODY, хромосомні локуси та типи причинних мутацій (цитуються за Smith, J., Petrovic, P., Rose, M., De Souza, C., Muller, L., Nowak, B., & Martinez, J. (2021). Placeholder Text: A Study. The Journal of Citation Styles, 3. <https://doi.org/10.10/X>)

вило, мають більш виражене підвищення рівня глікемії ($>3,0$ ммоль/л). Хоча, деякі люди з моногенними типами діабету HNF1A-MODY і HNF4A-MODY також мають приріст глікемії >3 ммоль/л через 2 години після проведення ПГТТ.

Як було зазначено вище, на відміну від ЦД 1-го типу, люди з MODY-діабетом майже в усіх випадках не мають позитивних панкреатичних аутоантитіл. Проте, в 1% людей із GCK-MODY виявляються позитивні аутоантитіла (зокрема до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA)).

На відміну від ЦД 2-го типу, інактивація мутацій GCK не пов'язана з ожирінням. Особи з GCK-MODY-діабетом страждають від ожиріння так само, як і решта населення. Таким чином, зростання поширеності ожиріння серед населення робить неможливим виключення пацієнтів з аналізу ДНК GCK на основі ожиріння.

Інактивуючі мутації гена GCK викликають помірну стабільну гіперглікемію в гетерозиготному стані (GCK-MODY) або постійний неонатальний цукровий діабет (ПНЦД) із різко зниженою секрецією інсуліну в гомозиготному або складному гетерозиготному станах. Мутації гену GCK є найчастішими точковими мутаціями, з яких 65 % є місенс-мутаціями, після них по частоті ідуть нонсенс-мутації, мутації сайту сплайсингу та мутації зсуву рамки (Chakera et al., 2015). Часткові або цілі делеції генів трапляються значно рідше (3,5 %).

Оскільки GCK-MODY-діабет є аутосомно-домінантним захворюванням, 50% нащадків мають ризик успадкувати мутацію від хворих батьків. Хоча переважна більшість людей із GCK-MODY успадкували мутацію GCK від одного зі своїх батьків, проте є дані про мутації GCK *de novo*. В одному дослідженні було виявлено, що у 7,3 % від всіх напрямлень, які відповідають клінічним критеріям MODY-діабету, було діагностовано мутації *de novo* серед поширених форм MODY (GCK, HNF1A та HNF4A) (Stanik et al., 2014).

Рутинний скринінг гена GCK повинен включати всі екзони панкреатичної глюкони-нази 1a-10, оскільки мутації локалізовані по всьому гену і не згруповані точково в певному сегменті ДНК. Ділянка промотора GCK теж повинна бути включена в звичайне діагностичне тестування на GCK-MODY через

мутацію промотора (с.-557G>C), яка дуже поширена в Центральній Європі і значно знижує експресію генів *in vitro* через втрату регуляції Sp1 (рекомінантний ядерний білок) (HULÍN et al., 2020).

На сьогодні поширеним стало виконання генетичного тесту, який передбачає отримання геномної ДНК з подальшим секвенування та аналіз делеції/дуплікації з використанням технології Illumina, заснованої на секвенуванні шляхом синтезу (SBS) і є всесвітньо прийнятою інновацією секвенування наступного покоління (NGS) генів, які можуть бути асоційовані з виникнення MODY-діабету.

Опис клінічного випадку

Жінка, 28 років, вперше звернулася до ендокринолога у 2018 році (на той момент їй було 21 рік) зі скаргами на підвищення рівня глюкози в крові натще до 7,0–7,3 ммоль/л та до 11 ммоль/л після їжі, постійну помірну спрагу. Індекс маси тіла становив 20,3 кг/м². З анамнезу відомо, що незадовго до того пережила стресову ситуацію. Спадковість з приводу ЦД обтяжена. Рідна сестра батька та тітка матері хворіють на ЦД 2-го типу.

При виконанні лабораторного обстеження у пацієнтки рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) становив 6,5 %, С-пептиду — 0,84 нг/мл. Після проведеного обстеження на основі вищеперерахованих анамнестичних, клінічних та лабораторних даних хворій було встановлено попередній діагноз LADA-діабет, проте без призначення терапії.

У червні/серпні 2018 року проведено повторне обстеження, в ході якого були визначені рівень глікемії плазми крові натще та через 2 години після виконання ПГТТ, рівень HbA1c та С-пептиду (табл. 1). Аналіз на антитіла до інсуліну (IAA) та до GADA показав негативний результат.

У загальному аналізі сечі не було виявлено глюкози, кетонів та протеїну.

Пацієнтка все ще не використовувала препарати інсуліну та пероральні цукрознижуючі засоби, адже діагноз LADA-діабету залишався сумнівним через незначні коливання рівня С-пептиду та негативні антитіла до структур підшлункової залози.

Таблиця 1. Результати повторного лабораторного обстеження

Показник	Результат
Глюкоза плазми крові натще	5,9 ммоль/л
Глюкоза плазми крові через 2 години після ПГТТ	14,2 ммоль/л
Глікований гемоглобін (HbA1c)	6,5 %
С-пептид	1,13 нг/мл
Антитіла до інсуліну (ІАА)	6,7 Од/мл
Антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA)	<5 Од/мл

Впродовж останніх років пацієнтка продовжувала спостерігатись в ендокринолога і здійснювала повторні визначення HbA1c, проте відмічалось, що нові показники майже не варіювали в порівнянні з попередніми. На рис. 2 відображена динаміка показників HbA1c пацієнтки в період від червня 2018 року до грудня 2024 року.

Крім того, для контролю функціонування та резерву ендокринного апарату підшлункової залози проводився щорічний контроль рівня С-пептиду, який перебував у межах значень наближених до нижньої референтної межі. На рис. 3 відтворено коливання показників С-пептиду від червня 2018 року до вересня 2022 року.

Пацієнтка також відзначала, що постпрандіальна гікемія при вимірюванні особистим глюкометром в домашніх умовах зазвичай коливалась в межах 5,7–11 ммоль/л і ніколи не перевищувала ці значення.

У грудні 2023 року пацієнтка звернулась на консультацію до відділення лікування та реабілітації кардіометаболічних хворих ДУ «Інституту геронтології імені

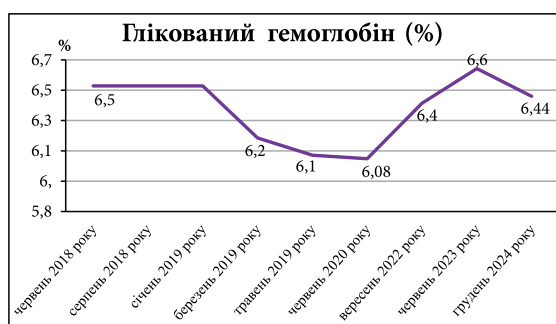


Рис. 2. Динаміка показників глікованого гемоглобіну (HbA1c) (червень 2018 року–грудень 2024 №333 року)

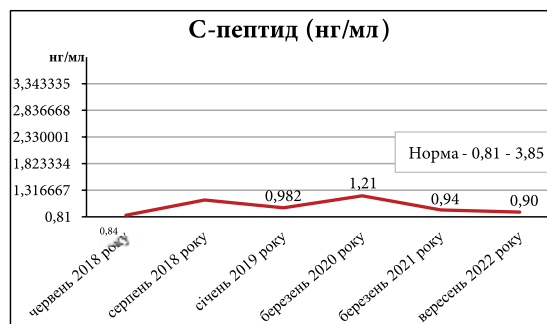


Рис. 3. Динаміка показників С-пептиду (червень 2018 року–вересень 2022 року)

Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», і після чіткого збору скарг та анамнезу було прийнято рішення про необхідність виконання генетичного тесту у зв'язку з підозрою на MODY-діабет. 20 грудня 2023 року був здійснений забір крові і направлений в клінічну діагностичну лабораторію Invitae. Результат генетичного аналізу виявив патогенну гетерозиготну мутацію c.1183G>T (p.Glu395*) в 9 екзоні гену GCK (рис. 4). Дана зміна послідовності створює передчасний сигнал зупинки трансляції (p.Glu395*) у гені GCK. Очікується, що це призведе до відсутності або пошкодження білкового продукту. Є дані, що цей передчасний трансляційний стоп-сигнал спостерігався в осіб із діабетом у молодому віці (Johansen et al., 2005).

Згідно даного результату генетичного тесту пацієнтці був встановлений діагноз діабету MODY-2, який відноситься до інших специфічних типів діабету в групі генетичних дефектів функцій β-клітин підшлункової залози (згідно класифікації BOO3).

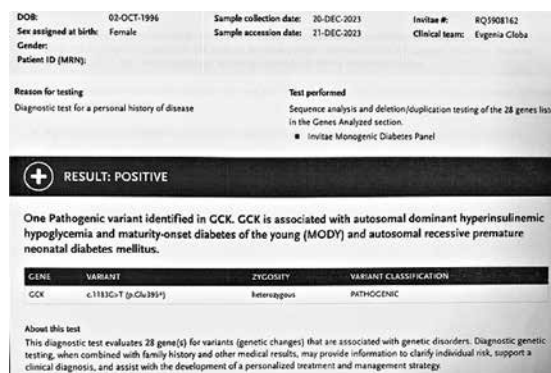


Рис. 4. Результат генетичного аналізу з виявленою патогенною мутацією

Згідно даних наукової літератури GCK-MODY є частим типом MODY з легким перебігом і низьким ризиком хронічних ускладнень діабету. Порушена глікемія натще виникає в ранньому дитинстві та зберігається в подальшому. Сам перебіг має «м'який» характер і проявляється легкою, безсимптомною та непрогресуючою гіперглікемією натще. Оскільки рівень гіперглікемії в GCK-MODY недостатньо високий, щоб перевищити нирковий поріг, осмотичні симптоми (поліурія, полідипсія), а також втрата ваги спостерігаються рідко. Таким чином, більшості пацієнтів такий тип діабету виявляють випадково, через легку гіперглікемію, виявлену під час медичного обстеження до лікарні з приводу інших супутніх захворювань. Постійний та невисокий рівень HbA1c є поясненням того, що у пацієнтів із 2 підтипом MODY-діабету дуже рідко розвиваються мікросудинні ускладнення.

Пацієнтці було проведено комплексне лабораторне та інструментальне обстеження в межах відділення з метою оцінки компенсації ЦД, виключення макро- та мікросудинних ускладнень. У таблиці 2 відображені результати загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та ліпідограми.

У загальному аналізі сечі: питома вага — 1017, білок, глюкоза та кетонів тіла — не виявлені, лейкоцити — 0–2 в полі зору. Співвідношення альбумін-креатинін в сечі (САК) < 30 мг/г, що вказує на відсутність альбумінурії.

Біомімпедансометрія: ІМТ — 19,9 кг/м², метаболічний вік — 16 років, м'язова маса складає 40,8 кг, жирова маса — 13,1 кг, кісткова маса — 2,2 кг. Рівень вісцерального жиру — 1 (в нормі від 1 до 12), індекс ожиріння становить 9,7 %.

Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, регулярний, положення електричної осі серця нормальне, ЧСС 73 уд/хв.

Ехокардіографія (ЕХО-КГ): скоротливість міокарду лівого та правого шлуночків збережена, без зон сегментарних розладів скорочення в стані спокою. Невеликий пролапс мітрального клапана, гемодинамічно незначимий. Ознак легеневої гіпертензії не

Таблиця 2. Результати лабораторного обстеження в межах відділення

Показник	Результат	Референтні значення
Загальний аналіз крові (09.01.2025)		
Еритроцити (RBC), 1012 /л	4,60	3,5–5,5
Гемоглобін (Hb), г/л	136	110–160
Тромбоцити (PLT), 109 /л	167	150–400
Лейкоцити (WBC), 109 /л	5,02	4,0–10,0
Еозинофіли (Eo), %	0,8	0,5–5,0
Лімфоцити (Lym), %	40,9	20,0–40,0
Моноцити (Mon), %	6,3	3,0–12,0
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	4	< 15
Біохімічний аналіз крові (09.01.2025)		
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), Од/л	17	0–41
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), Од/л	18	0–40
Білірубін загальний, мкмоль/л	8,6	3,4–20,5
Білок загальний, г/л	76,6	65,0–85,0
Креатинін, мкмоль/л	91,1	53,0–97,0
Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), мл/хв/1,73 м ²	76*	> 90
Сечовина, ммоль/л	6,5	2,5–8,3
Сечова кислота, мкмоль/л	310,9	150,0–350,0
Глюкоза, ммоль/л	7,7*	3,8–6,1
Ліпідограма (09.01.2025)		
Загальний холестерин, ммоль/л	4,73	2,8–5,2
Тригліцериди, ммоль/л	0,51	0,70–1,82
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л	2,17	1,42–3,0
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ммоль/л	2,33	0,00–3,37
Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ммоль/л	0,23	0,26–1,00
Індекс атерогенності, %	1,18	0,0–3,0

виявлено. В перикарді та плевральних порожнинах вільної рідини не візуалізується.

УЗД судин голови та шиї: УЗ-даних за патологію артерій голови та шиї не виявлено.

УЗД ниркових артерій: УЗ-даних за патологію ниркових артерій не виявлено.

УЗД судин нижніх кінцівок: УЗ-даних за патологію артерій нижніх кінцівок не виявлено.

УЗД щитоподібної залози: щитоподібна залоза розташована типово, не збільшена в розмірах, контури рівні, структура однорід-

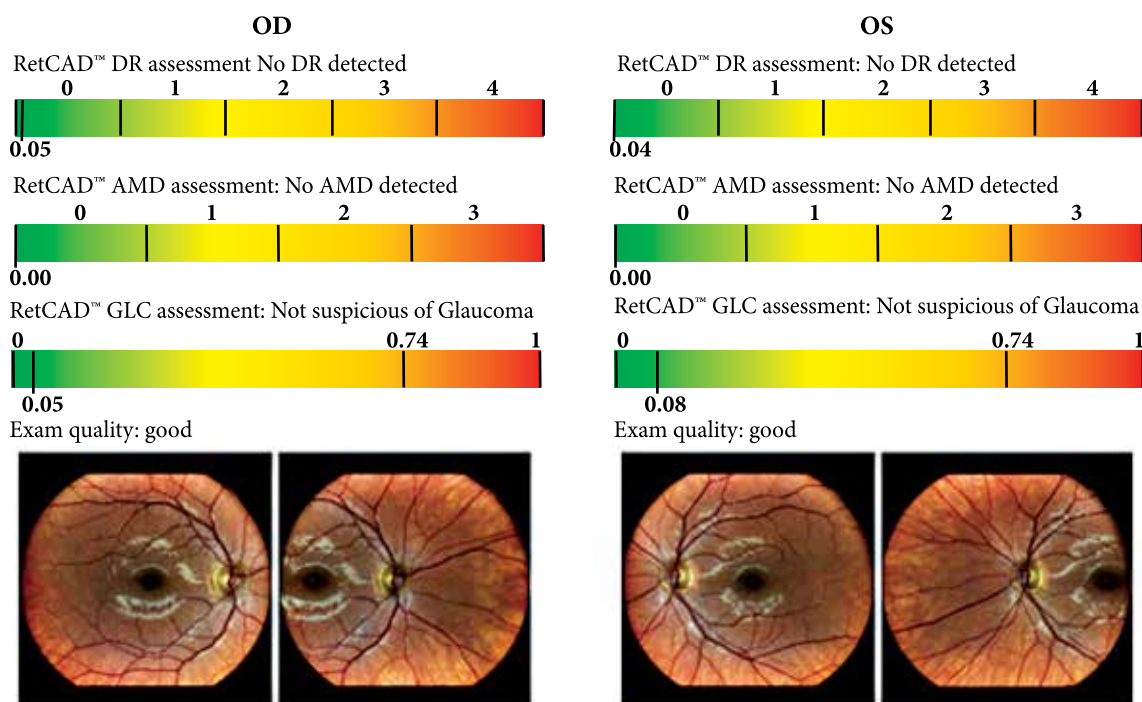


Рис. 5. Фундоскопія правого ока (OD) та лівого ока (OS)

Примітки: Diabetic Retinopathy (DR) (0 — діабетичну ретинопатію (ДР) не виявлено, 1 — виявлено легку ДР, 2 — виявлено помірну ДР, 3 — виявлено важку ДР, 4 — виявлено проліферативну ДР); Age-related Macular Degeneration (AMD) (0 — вікову макулодистрофію (ВМД) не виявлено, 1 — рання ВМД, 2 — виявлено проміжну ВМД, 3 — виявлено прогресуючу ВМД; Glaucoma (GLC) (0 — без підозри на глаукому, 1 — підозра на глаукому).

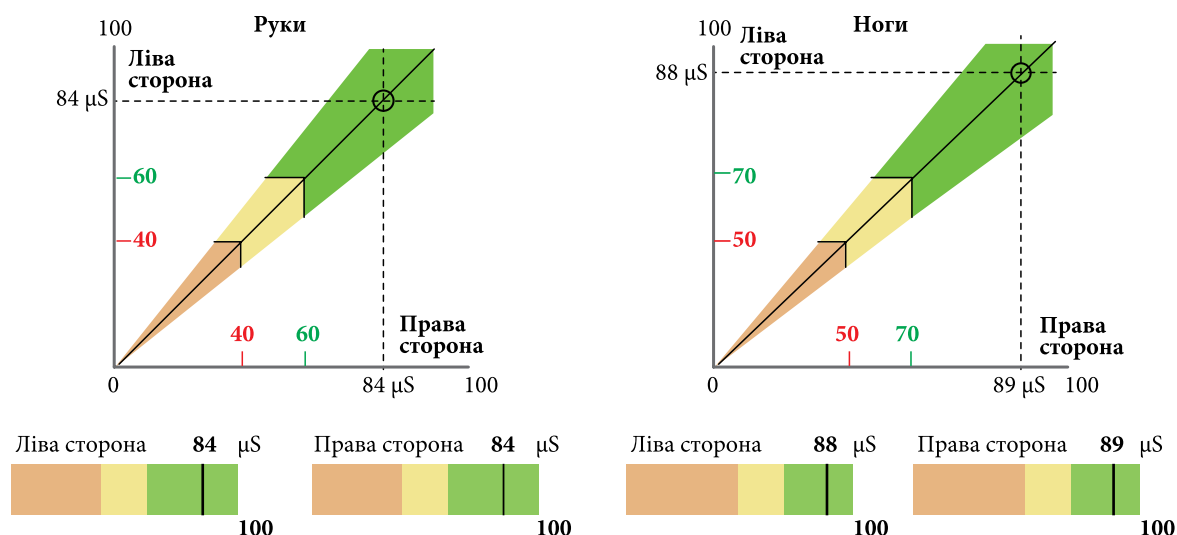


Рис. 6. Оцінка судомоторної функції верхніх та нижніх кінцівок

Примітки: 0–50 μS : сильно знижена судомоторна функція; 50–70 μS : помірно знижена судомоторна функція; 70–100 μS : нормальна судомоторна функція.

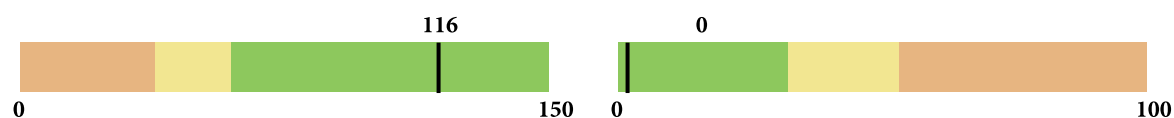


Рис. 7. Шкала нефропатії (ліва) та кардіальної вегетативної нейропатії (права)

на, ехогенність середня. Лімфатичні вузли не збільшені. Об'єм лівої частки по Brunn 3,0 см³, правої частки – 3,3 см², розмір перешийка 1,5 мм. TIRADS 1.

Фундоскопія: ознак діабетичної ретинопатії, вікової макулодистрофії та підозри на глаукому не виявлено на обох очах (рис. 5).

SUDOSCAN S: відмічається нормальний рівень провідності шкіри, що свідчить про нормальну судомоторну функцію рук і ніг (рис. 6), відсутність нефропатії та кардіальної вегетативної нейропатії (рис. 7).

MODY-діабет, пов'язаний із GCK, переважно потребує дієтотерапії та регулярних аеробних фізичних навантажень і лише у 2 % осіб є потреба в інсулінотерапії. Обов'язковими є препарати інсуліну в період вагітності, проте поза вагітністю гіпоглікемічні препарати не рекомендуються пацієнтам із GCK-MODY, оскільки гіперглікемія зазвичай є легкою, а гіпоглікемічні препарати мають мінімальний ефект для досягнення компенсації [13].

Лікувальні рекомендації, які були надані нашій пацієнтці, включали: регулярну фізичну активність, аеробні фізичні навантаження, здорове та регулярне харчування з обмеженням вживання клітковини і переважанням рослинних жирів. Крім того, обов'язковими для неї є контроль глікемії власним глюкометром, контроль HbA1c 1 раз на 6 місяців. Зазначено, що при плануванні вагітності пацієнтка обов'язково повинна звернутись до

лікаря ендокринолога для призначення інсулінотерапії, яка є обов'язковою для неї, але лише на період вагітності.

Наш клінічний випадок підкреслює, що своєчасна правильна генетична діагностика є надзвичайно важливою, оскільки вона дає змогу скорегувати лікування індивідуально відповідно до результатів і має прогностичне значення для безсимптомних родичів пацієнта з MODY-діабетом. Діагностика випадків MODY за допомогою генетичного скринінгу також є важливою для надання послуг генетичного консультування майбутнім нащадкам пацієнтів з виявленим діабетом MODY.

Інформована згода: від пацієнта отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та публікацію клінічних даних у науковому журналі.

Джерела фінансування: немає.

Внесок авторів: Ільків Є. І.: пошук та обробка спеціалізованої літератури з теми, збір та аналіз даних, написання тексту статті; Саєнко Я. А.: пошук та обробка спеціалізованої літератури з теми, аналіз та інтерпретація результатів, написання тексту статті; Озерянська О. Є.: пошук та обробка спеціалізованої літератури з теми, аналіз даних; Маньковський Б. М.: аналіз інформації, концептуалізація, підготовка рукопису до публікації.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів

Публікується згідно умов ліцензії Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

Література/References

1. Tosur, M., & Philipson, L. H. (2022). Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Journal of diabetes investigation*, 13(9), 1465–1471. <https://doi.org/10.1111/jdi.13860>
2. McDonald, T. J., & Ellard, S. (2013). Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of clinical biochemistry*, 50(Pt 5), 403–415. <https://doi.org/10.1117/0004563213483458>
3. McDonald, T. J., Colclough, K., Brown, R., Shields, B., Shepherd, M., Bingley, P., Williams, A., Hattersley, A. T., & Ellard, S. (2011). Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28(9), 1028–1033. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x>
4. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN (2020) The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*. <https://doi.org/10.1186/S40842-020-00112-5>
5. Bansal, V., Boehm, B. O., & Darvasi, A. (2018). Identification of a missense variant in the WFS1 gene that causes a mild form of Wolfram syndrome and is associated with risk for type 2 diabetes in Ashkenazi Jewish individuals. *Diabetologia*, 61(10), 2180–2188. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4690-3>
6. Patel, K. A., Kettunen, J., Laakso, M., Stančáková, A., Laver, T. W., Colclough, K., Johnson, M. B., Abramowicz, M., Groop, L., Miettinen, P. J., Shepherd, M. H., Flanagan, S. E., Ellard, S., Inagaki, N., Hattersley, A. T., Tuomi, T., Cnop, M., & Weedon, M. N. (2017). Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. *Nature communications*, 8(1), 888. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00895-9>

7. Simaite, D., Kofent, J., Gong, M., Rüschen-dorf, F., Jia, S., Arn, P., Bentler, K., Ellaway, C., Kühnen, P., Hoffmann, G. F., Blau, N., Spagnoli, F. M., Hübner, N., & Raile, K. (2014). Recessive mutations in PCBD1 cause a new type of early-onset diabetes. *Diabetes*, 63(10), 3557–3564. <https://doi.org/10.2337/db13-1784>
8. Matschinsky, F., Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Froguel, P., Velho, G., Cohen, D., Permutt, M. A., Tanizawa, Y., & Jetton, T. L. (1993). Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *The Journal of clinical investigation*, 92(5), 2092–2098. <https://doi.org/10.1172/JCI116809>
9. Chakera, A. J., Steele, A. M., Gloyn, A. L., Shepherd, M. H., Shields, B., Ellard, S., & Hattersley, A. T. (2015). Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes care*, 38(7), 1383–1392. <https://doi.org/10.2337/dc14-2769>
10. Stanik, J., Dusatkova, P., Cinek, O., Valentinova, L., Huckova, M., Skopkova, M., Dusatkova, L., Stanikova, D., Pura, M., Klimes, I., Lebl, J., Gasperikova, D., & Pruhova, S. (2014). De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*, 57(3), 480–484. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>
11. Hulín, J., Škopková, M., Valkovičová, T., Mikulajová, S., Rosolanková, M., Papcun, P., Gašperíková, D., & Staník, J. (2020). Clinical implications of the glucokinase impaired function - GCK MODY today. *Physiological research*, 69(6), 995–1011. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934487>
12. Johansen, A., Ek, J., Mortensen, H. B., Pedersen, O., & Hansen, T. (2005). Half of clinically defined maturity-onset diabetes of the young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK, and TCF1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(8), 4607–4614. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0196>
13. Bodnar PM, Kononenko LO, Kyriienko DV, Kobylak NM. Tsukrovyi diabet iz monohennym typom uspadkuvannia: klinika, diahnostyka ta likuvannia (chastyna 1) [Monogenic diabetes mellitus: clinical presentation, diagnosis and treatment (Part 1)]. *Endokrynologia*. 2015;20(1):452-459. Available from: <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/210>

UDC: 616.379-008.64-056.7-07

MODY Diabetes: How to Avoid a Misdiagnosis? (Clinical Case)

Ilkiv YI, Saenko YaA, Ozeryanska OE, Mankovsky BM

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-3-04>**Ilkiv YI**

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Saenko YaA

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ozeryanska OE

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Mankovsky BM

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

MODY diabetes (maturity-onset diabetes of the young) is a group of specific forms of diabetes mellitus (DM) characterized by early onset, typically before age 25, and clinical symptoms similar to type T2DM. To date, numerous genes have been described whose mutations are the primary cause of this disease. However, not all types of MODY diabetes are accompanied by pronounced symptoms, which raises questions about the DM diagnosis itself, and in some cases, the pathology remains undetected. This paper emphasizes the problem of critical underdiagnosis of MODY diabetes, which is due to high clinical variability and insufficient implementation of molecular genetic methods into practice.

We have detailed a clinical case of a patient with GCK-associated MODY (subtype 2), who had previously been repeatedly misdiagnosed with DM. Our case highlights that timely recognition of a specific MODY subtype using specific genetic tests is crucial for choosing the correct treatment strategy, which often allows for the discontinuation of insulin injections in favor of oral hypoglycemic drugs or diet therapy alone.

Keywords: diabetes mellitus, maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes), glucokinase (GCK), glycated hemoglobin, C-peptide, genetic testing

Стаття надійшла в редакцію: 10.05.2026/Received: 10.05.2026

Після доопрацювання: 25.05.2026/Revised: 25.05.2026

Прийнято до друку: 16.06.2026/Accepted: 16.06.2026



Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ сучасної діабетології»

16–17 квітня у Львові відбулася науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ», яка об'єднала фахівців, зацікавлених у сучасних підходах до ендокринології та метаболічної медицини.





Близько 100 учасників долучилися до заходу офлайн, створивши атмосферу живого професійного діалогу, обміну досвідом та натхнення.

Понад 1000 колег приєдналися до онлайн-трансляції, що зробило подію по-справжньому масштабною та доступною для широкої професійної спільноти.

У центрі уваги — актуальні клінічні питання, сучасні рекомендації та практичні кейси, що мають безпосереднє значення для щоденної лікарської практики.

Учасники конференції успішно пройшли тестування, підтвердили свій професійний рівень та отримали бали безперервного професійного розвитку (БПР).

Щиро дякуємо всім учасникам за активність, інтерес і залученість, а нашим спікерам — за глибокі знання, досвід та натхнення.

Разом ми формуємо сучасну медицину та простір професійного зростання! До нових зустрічей!



10 шедеврів мистецтва, які заспокоюють нашу тривогу

Мистецтво має безліч облич. Воно здатне як жити естетичний снобізм, так і рятувати від повсякденної нудьги. Дослідження свідчать, що регулярний контакт із мистецтвом може позитивно впливати на тривалість життя. Але навіть без гучних наукових висновків воно робить простішу й водночас важливішу річ — підтримує внутрішню рівновагу та покращує самопочуття.

Ми живемо у тривожний період, коли події останніх років постійно випробовують нашу стійкість. У такі моменти особливо важливо берегти спокій — адже паніка не допомагає приймати виважені рішення. Та зберігати холодну голову під час масованих обстрілів чи в умовах постійної напруги надзвичайно складно.

Хтось знаходить опору в медитації чи йозі, хтось — у приготуванні їжі або рутинних справах. Проте є ще один спосіб м'яко повернути собі відчуття стабільності — звернутися до мистецтва. Споглядання живопису, скульптури чи архітектури може стати тихим простором для відновлення. Нижче — десять шедеврів, які здатні допомогти зменшити тривогу та повернути відчуття внутрішнього балансу.

1. Клод Моне, «Meules»



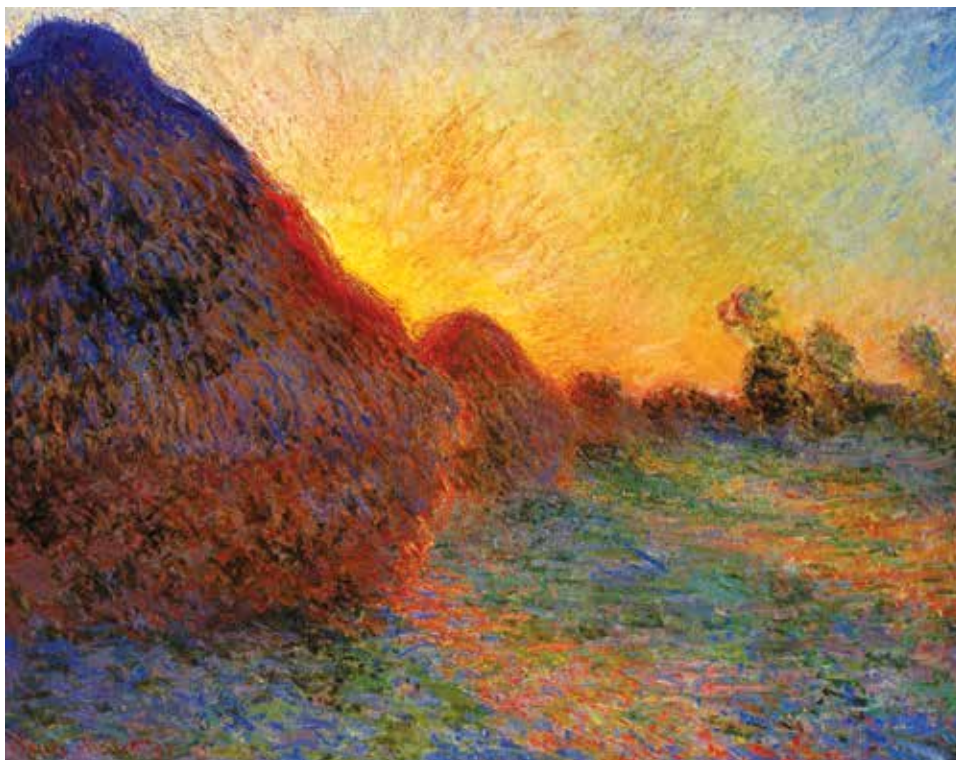
Клод Моне, «Meules», 1890 р., приватна колекція. Sotheby's.

Клод Моне, майстер імпресіонізму, любив писати серії картин. Серія з копицями сіна (французькою мовою *meules*) є його найвідомішою, а також першою, яку він виставив на виставці.

15 з цих картин, на яких зображені копиці сіна в різний час доби та в різні пори року, були виставлені в галереї Дюран-Рюель (яка належала відомому арт-дилеру імпресіоністів, в 1891 році. Всього Моне написав 25 картин на цю тему. Картина із серії «Стіжки сіна» знаходиться в приватній колекції (як і 7 інших картин із серії), і в 2019 році була продана на аукціоні Sotheby's за 110,7 мільйонів доларів, що також стало новим рекордом для художника.

Раніше Моне малював об'єкти в різних настроях і освітленні. Однак, у міру того як він дозрівав як художник, його зображення атмосферних впливів все більше стосувалися не тільки конкретних ефектів, а й загальної колірної гармонії, що дозволяло йому автономно використовувати багаті кольори. Потрібно визнати, що в цій конкретній картині «Meules» колірна гармонія просто дивовижна.

Але повернемося до історії картини. 1890 рік був дуже важливим моментом у житті Моне: йому виповнилося 50 років, і він вперше придбав нерухомість. Звичайно, це був його знаменитий будинок із садом у Живерні. «Meules» був натхненний полями, що прилягали до його нового будинку.



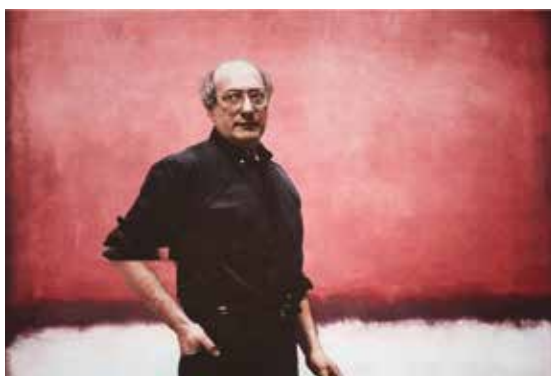
Клод Моне, «Меюль», 1890 р., приватна колекція. Sotheby's.

У ті часи не кожне село у французькій глибинці мало власну молотарку, і очікування на одну з пересувних машин часто тривало місяцями — зерно, зібране влітку, могло лежати в акуратних і ретельно складених стогах аж до січня або лютого наступного року. Ці стоги були висотою понад три метри, іноді досягаючи понад шість метрів, а їхня форма варіювалася залежно від регіону. Жовті моноліти на полотнах Моне — це типова форма стогів зерна

в сільській місцевості Нормандії, циліндрична основа, увінчана гострим куполом, які лежали навколо нього на полях Живерні.

Подивіться на унікальну перспективу і динамічну композицію картини «Meules». Сильні діагональні лінії (одна з правого боку, інша від косих сонячних променів) зустрічаються в центрі роботи, закріплюючи шари витончених мазків і направляючи погляд глядача по полотну. Захоплююче!

2. Марк Ротко, «Помаранчевий, червоний, жовтий»



Марк Ротко.

Твори Марка Ротко, одного з найвідоміших американських художників післявоєнної епохи, широко визнаного абстрактного експресіоніста, справді зачаровують. Ті, кому пощастило побачити роботи Ротко наживо, часто відразу ж зачаровуються його абстрактними кольоровими полями. У цих полотнах можна розгледіти безліч емоцій та інтерпретацій, включаючи теми смертності, відданості та надії. Дехто навіть стверджує, що бачить у його роботах відображення свого внутрішнього світу.



Марк Ротко, «Помаранчевий, червоний, жовтий», 1961 р., приватна колекція.

У листопаді 1958 року Марк Ротко виступив з лекцією в Інституті Пратта, в якій розглянув мистецтво як ремесло і поділився своїми думками про «рецепт твору мистецтва — його інгредієнти — як його створити — формулу». Ось вона. Що ви про це думаєте?



3. Василь Кандинський, «Блакитне небо»

Василь Кандинський — юрист, який став художником, художник, який став викладачем, людина з «зеленими пальцями», для якої будинок з садом був прокляттям (оскільки він проводив години, копаючи і сіючи, замість того, щоб працювати). По праву вважається одним з батьків абстрактного живопису, він зробив прорив в історії мистецтва, представивши свої теорії кольору і лінії у своїй практиці.

Цікаво, що він не дотримувався одного стилю протягом усієї своєї кар'єри, і з роками натхнення Кандинського змінювалося, як і його живопис.

Василь Кандинський, «Блакитне небо», 1940 р.,
Центр Помпіду, Париж, Франція.

4. Анрі Руссо, «Заклинатель змій»

Ласкаво просимо до фантастичних джунглів Анрі Руссо!

Анрі Руссо, можливо, ніколи не бачив справжніх джунглів, але це не завадило йому їх малювати. Анрі Руссо був французьким художником, який малював у стилі наївізму або примітивізму. Він також був відомий як *Le Douanier* (митник), що було гумористичним описом його професії збирача мита. За життя його висміювали критики, але після смерті він став визнаним самоуком-генієм, чії роботи мають високу художню цінність.



Анрі Руссо, «Змієлов», 1970 р., Музей д'Орсе, Париж, Франція.

Цікавий факт. Руссо є найвідомішим художником, який зображував джунглі. Але він ніколи їх не бачив, бо ніколи не виїжджав за межі Франції! Натхнення він черпав з ілюстрацій у дитячих книжках і ботанічних садах Парижа, а також з таблиць з опудалами диких тварин. Під час служби він також

познайомився з солдатами, які вижили після французької експедиції до Мексики, і слухав їхні розповіді про субтропічну країну, яку вони побачили.

Руссо написав близько 25 картин на тему джунглів. Ці насичені, загадкові фантазії були написані переважно між 1904 і 1910 роками.

5. Вінсент Ван Гог, «Зоряна ніч над Роною»



Вінсент ван Гог, «Зоряна ніч над Роною», 1888 р., Музей д'Орсе, Париж, Франція.



Вінсент Ван Гог, «Зоряна ніч», 1889 р.

Зазвичай ми асоціюємо твори Ван Гога з його психічним захворюванням.

Дивовижно, як Ван Гог використовував емоційну глибину художньої сили і перетворював свій глибокий біль, самотність, хворобу і відторгнення на джерело творчості. Обмеження лікарні можуть зламати людину. Але для Ван Гога це було місце, де

він відкрив у своїй уяві стійкість і запал до творчості, де він зміг виразити майже нестерпну красу світу.

Цікаво, що зображення зоряного неба в картині «Зоряна ніч» не є єдиним твором Ван Гога на цю тему. Роком раніше, в 1888 році, він написав картину «Зоряна ніч над Роною», проте «Зоряна ніч» залишається значно виразнішою.

6. Хоакін Соролья-і-Бастіда, «Захоплення миті»

Іспанський художник Хоакін Соролья проводив більшу частину літа зі своєю родиною у французькому Біарріці, за 35 кілометрів від кордону з Іспанією. Відпочинок на пляжі був великим натхненням для художника, який був справжнім майстром у фіксуванні моменту.

Робота Сорольї під назвою «Захоплення миті» демонструє його талант. На цій картині Соролья зобразив свою дочку

Складаний кишеньковий фотоапарат Kodak, 1902 р.





Хоакін Соролья-і-Бастіда, «Захоплення миті», 1906 р., музей Сорольї, Мадрид, Іспанія.

Марію, яка готується зробити знімок. Камера, яку вона тримає на картині, ймовірно, є Kodak Folding Pocket № 0, найменшою портативною моделлю, яка була доступна на той час, і яка з'явилася у продажу як розкішний товар у 1902 році.

Назва картини, «Захоплення миті», відображає як фотографічну якість, так і швидку,

майже ескізну техніку, яку Соролья використовує в цій картині. Досить помітно, як художник надихався французькими імпресіоністами. Він познайомився з ними в Парижі, де його перша персональна виставка була дуже добре сприйнята критиками.

Камера часто використовувалася Сорольєю та членами його родини.



Хоакін Соролья, сфотографований під час малювання на пляжі. Музей Сорольї.



Пляж у Біарріці, бл. 1900 р. Wikimedia Commons.

Соролья здобув славу завдяки пляжним сценам, які він безперервно малював. Він мав надзвичайну здатність передавати ефекти палючого середземноморського сонця. Багато з цих картин, часто великих полотен, були виконані *en plein air*, про що свідчать піщинки, вкраплені в їх щільно зафарбовану поверхню.

Але, оскільки це літня сцена, ми повинні також сказати дещо про пляж і море в Біарріці. Колись це було місто китобоїв, в якому проживало кілька сотень людей. У 1843 році Віктор Гюго описав його як «чарівне і прекрасне місце», однак водночас він поділився своїм серйозним побоюванням, «що воно стане модним»... І воно стало модним, починаючи з будівництва палацу Євгенії де Монтіхо, дружини Наполеона III, в 1854 році.

Місто стало популярним місцем — і не тільки серед королівської родини. Воно було одним з улюблених місць Чарлі Чапліна, Пабло Пікассо, Вінстона Черчилля — і Хоакіна Сорольї.

Соролья отримав найбільше визнання. У 1909 році він успішно дебютував у США на персональній виставці в Іспанському товаристві в Нью-Йорку. Завдяки схвальним відгукам критиків він отримав замовлення на написання портрета президента Вільяма Говарда Тафта в 1909 році. Повернувшись до Іспанії, він придбав будинок на березі Середземного моря у Валенсії. Протягом решти своєї кар'єри він черпав натхнення з сліпучого світла на воді біля свого будинку, і його пляжні сцени відзначаються різкими контрастами світла і тіні, яскравими кольорами та енергійними мазками.

7. Каспар Давид Фрідріх, «Схід місяця над морем»

Каспар Давид Фрідріх, один з найвидатніших німецьких художників свого покоління, народився в цей день у 1774 році. Він відомий переважно своїми алегоричними пейзажами з задумливими фігурами, що вимальовуються на тлі нічного неба, ранкового туману, голих дерев або готичних руїн. Таємнича і містична атмосфера була його стихією.



Каспар Давид Фрідріх, «Схід місяця над морем», 1822 р.,
Стара національна галерея, Берлін, Німеччина.

8. Фелікс Валлотон, «Купання. Літній вечір»



Фелікс Валлотон, «Купання. Літній вечір», 1892-1893 рр.,
Kunsthaus Zürich, Цюрих, Швейцарія.

Фелікс Валлоттон є одним із найбільш недооцінених сучасних художників. Він ніколи не потрапляє до списків «найкращих класиків», «всього мистецтва світу, яке ви повинні знати» та інших книг чи статей такого типу. Це просто обурливо. Валлоттон, швейцарсько-французький художник і гравер, був пов'язаний з набістами. Але, чесно кажучи, дуже важко віднести його до одного стилю або до якогось конкретного стилю. Валлоттон — це Валлоттон.

9. Фредерік Едвін Черч, «Ель Ріо де Лус (Річка світла)»



Фредерік Едвін Черч, «Ель Ріо де Лус (Річка світла)», 1877 р.,
Національна галерея мистецтв, Вашингтон, округ Колумбія, США.

Фредерік Едвін Черч цікавився оптикою, метеорологією, ботанікою та екологією.

10. Фредерік Лейтон, «Палаючий червень»

«Палаючий червень» сера Фредеріка Лейтона — це вікторіанське дослідження літньої спеки та лінощів, або, як дехто може сказати, дослідження приголомшливої помаранчевої драперії...

Фредерік Лейтон був одним з найвідоміших художників вікторіанської епохи і багаторічним президентом Королівської академії. Він народився в Скарборо, Великобританія, в 1830 році, але з 1840 року жив з родиною в конти-

нентальній Європі. Художня освіта Лейтона була суто європейською: він навчався в Берліні, Флоренції та Франкфурті і кілька років жив у Парижі. До 1860 року він повернувся до Великої Британії, щоб жити в Лондоні. Він спілкувався з прерафаелітами, але їхні стосунки були складними. Лейтон був проти їхнього детального реалізму, але поділяв їхнє ставлення до природи та поетичного ідеалізму. За його власними словами: «Я рука в рукавичці. Я в тісному зв'язку з усіма своїми ворогами, прерафаелітами».



Фредерік Лейтон, «Палаючий червень», 1895 р.,
музей мистецтв Понсе, Понсе, Пуерто-Рико.

Жінка на цьому полотні насолоджується дрімотою на терасі в спекотний літній день. Її поза, безперечно, є більш декоративною, ніж зручною (одна з претензій, висунутих критиками до картини). Натхненням для неї послужила «Ніч» Мікеланджело, що прикрашає могилу Джуліано де Медічі у Флоренції. Сукня, шаль жінки та її волосся зливаються в одну вируючу хвилю помаранчевих і землистих відтінків; тепло кольору випромінюється з картини. Її обличчя спокійне, але також почервоніле, а щоки позначені гарячим сонцем, під яким вона, мабуть, провела час раніше. Її постать заповнює майже все полотно, спокійна і нерухома, виснажена спекою, обрамлена драперією.

Тільки над нею ми можемо побачити пейзаж, яким вона, мабуть, насолоджувалася раніше. Море сяє, як рідкий метал, засліплюючи нас відбитим сонячним світлом,

що є остаточним доказом середини літа. Але чи справді картина настільки сповнена розслаблюючого спокою? Рослина у верхньому правому куті — це отруйний олеандр, що натякає на спорідненість сну і смерті.

Картина має цікаву історію. Вона була однією з кількох, які Лейтон представив на виставці Королівської академії за рік до своєї смерті. Перед офіційною виставкою він організував невеликий перегляд картин у своїй майстерні, на якому були присутні члени королівської родини. Після того, як на початку 1900-х років картина була передана в оренду музею Ашмолеан в Оксфорді, вона зникла на десятиліття, а на початку 1960-х років була знову знайдена в коробці над каміном в будинку в Баттері. Ендрю Ллойд Веббер побачив її незабаром після цього в магазині на Кінгс-роуд, але його бабуся відмовилася позичити йому 50 фунтів, щоб купити її,



Мікеланджело, «Гробниця Джуліано де Медічі, Ніч», 1553 р., Капела Медічі, Сан-Лоренцо, Флоренція, Італія.

сказавши знамениту фразу: «Я не хочу вікторіанського мотлоху в своїй квартирі».

Незабаром після цього картина була виставлена на аукціон, але не досягла мінімальної резервної ціни. Після аукціону її швидко придбав Museo de Arte de Ponce в Понсе, Пуерто-Рико, де вона і знаходиться зараз. У 2016 році Leighton House Museum провів виставку, на якій було відтворено останню роботу Лейтона, представлену на виставці Королівської академії, зібравши майже

всі картини в студії, де вони були створені. Картина «Палаючий червень» безсумнівно, була зіркою виставки, повернувшись до свого первісного місця проживання вперше з 1895 року.

Ось наш список шедеврів, які можуть заспокоїти вашу тривогу. А у вас є свій?

*Підготувала Людмила Брязкало
за матеріалами
<https://www.dailyartmagazine.com>*



Останні картини Лейтона, сфотографовані в його майстерні в 1895 році. Фотографія Бедфорда Лемере. Архів історичної Англії.